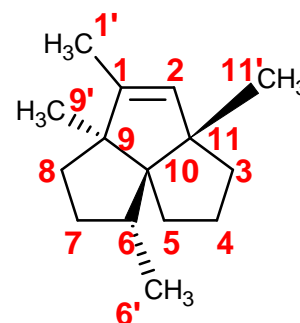


ENS Bio 2011 corrigé

Deuxième partie Synthèse totale de l'isocomène

6. Stéréochimie et spectre de résonance magnétique nucléaire de l'isocomène

6.1. La molécule d'isocomène comporte **5 centres stéréogènes** qui sont les carbones 6, 9, 10 et 11 de la représentation ci-contre et une double liaison C=C.



6.2. La configuration de C=C est fixée car intracyclique. Il y a donc **2⁴** (et non 2⁵) stéréoisomères.

6.3. Voir 6.2.

6.4. Stéréodescripteurs

On classe les substituants par ordre de priorité décroissants selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog puis on observe le sens de défilement des 3 premiers classés lorsque le dernier est placé en arrière (descripteur *S* en cas de sens trigonométrique et *R* dans le cas contraire).

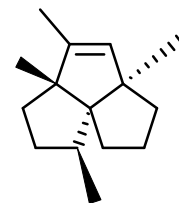
C6 : C10 > C7 > C6' > H descripteur **R**

C9 : C10 > C1 > C8 > C9' descripteur **S**

C10 : C9 > C11 > C6 > C5 descripteur **R**

C11 : C10 > C2 > C3 > C11' descripteur **S**

6.5. Un mélange racémique est **un mélange équimolaire de deux énantiomères**. Le composé présent dans le mélange racémique de l'isocomène est l'image spéculaire de celui-ci et il est représenté ci-contre.



6.6. L'écart en fréquence correspondant à un déplacement chimique de 1 ppm se déduit de la définition du déplacement chimique : $\delta_i = 10^6 \cdot \frac{\nu_i(\text{H}) - \nu(\text{réf})}{\nu_0}$ où $\nu_i(\text{H})$ est la fréquence de

résonance du proton étudié, $\nu(\text{réf})$ est celle des protons de la référence (tétraméthylsilane TMS) et ν_0 est celle caractéristique de l'appareil.

Un écart de $\Delta\delta = 1$ ppm correspond à des fréquences de résonance distantes de $\Delta\nu = 10^{-6} \cdot \nu_0 \cdot \Delta\delta$.

AN : pour un spectre enregistré à 90 MHz, 1 ppm correspond à **90 Hz** et pour un spectre enregistré à 250 MHz, 1 ppm correspond à **250 Hz**.

6.7. Le déplacement chimique δ , est **indépendant de la fréquence ν_0** de l'appareil (voir question précédente).

6.8. Lorsqu'on augmente la fréquence d'enregistrement, on augmente la précision des informations recueillies et la résolution des pics puisqu'à une différence de 1 ppm correspond à une différence de fréquence plus élevée dont les « détails » seront donc plus facilement distingués.

Les couplages se voient donc mieux au 1^{er} ordre.

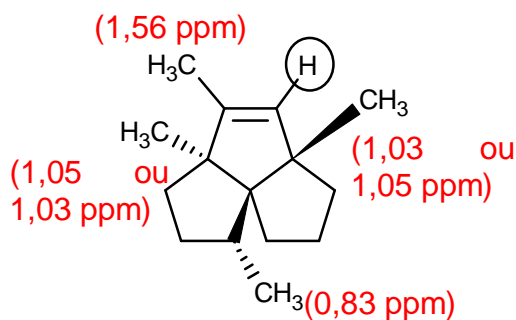
0,83 (3H, *d*, $J = 7$ Hz), 1,03 (3H, *s*), 1,05 (3H, *s*), 1,56 (3H, *d*, $J = 1$ Hz), 4,83 (1H, *q*, $J = 1$ Hz).

6.9. Les signaux proposés sont ceux des 4 groupes méthyle (seuls groupes présentant 3 protons équivalents).

Le signal à 1,56 ppm correspond aux protons de C1' allyliques, déblindés par C=C et couplés à 1 voisin, H2 ($^4J = 1$ Hz) donc doublet.

Le signal à 0,83 ppm correspond aux protons de C6' peu déblindés car éloignés de la double liaison ; ils sont couplés à 1 voisin, H6 donc doublet.

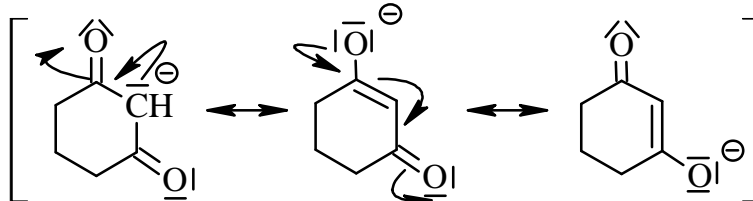
Les deux autres signaux sont difficiles à attribuer plus précisément. Ils correspondent à 3H, très peu déblindés et sans aucun voisin donc singulet, ce sont les groupes Me n°9' ou 11'.



6.10. Le signal à 4,83 ppm correspond au proton vinylique porté par C2 ; la multiplicité, quadruplet est due au couplage avec les 3 protons du groupe méthyle C1', la valeur de $^4J = 1$ Hz faible montre bien un couplage "longue distance".

7. Synthèse de l'énone 4

7.1. L'anion obtenu par le traitement basique de la cyclohexane-1,3-dione est l'anion énolate obtenu grâce à l'acidité du proton porté par le carbone en α des deux fonctions carbonyle et représenté ci-contre, stabilisé par délocalisation électronique.

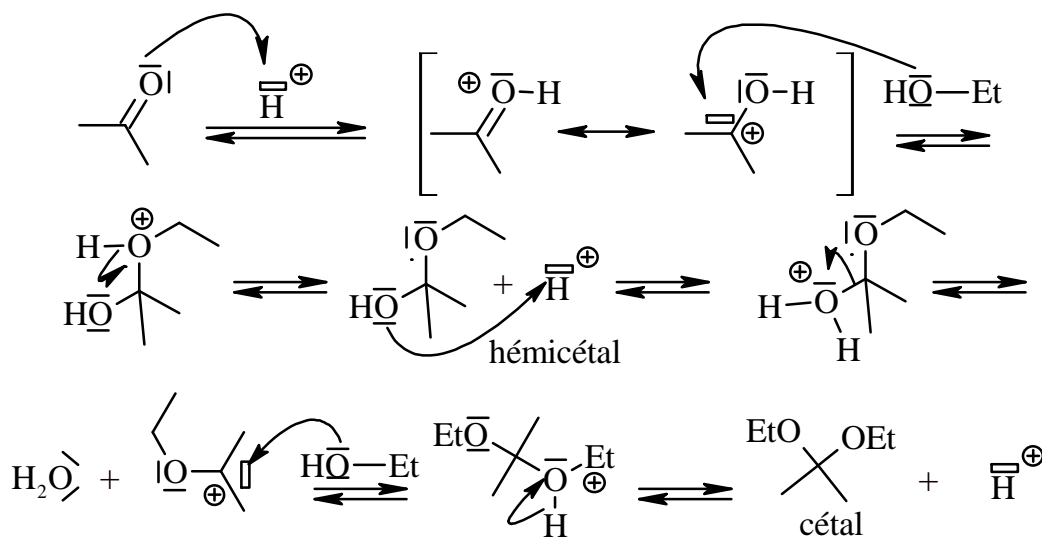


Les deux autres énolates possibles sont beaucoup moins stables (la délocalisation est moins étendue, uniquement 2 formules mésomères). **La régiosélectivité observée est donc due à la force de la base utilisée, ion OH^- qui permet d'arracher sélectivement le proton le plus acide.**

7.2. La loi de vitesse de la réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ est la suivante : $v = k [\text{E}] [\text{CH}_3\text{I}]$ où E désigne l'anion énolate nucléophile. Une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ procède selon un **mécanisme concerté en une seule étape**. Elle est **stéréospécifique ANTI** (attaque dorsale par le nucléophile du carbone électrophile conduisant à une inversion de Walden).

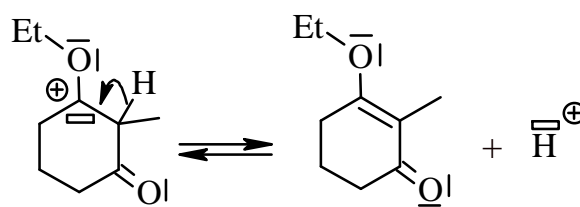
Un solvant peu polaire et aprotique ainsi qu'un faible encombrement du carbone fonctionnel sont les facteurs favorables d'une $\text{S}_{\text{N}}2$.

7.3. Le mécanisme d'acétalisation est le suivant (propanone et éthanol comme modèles) :



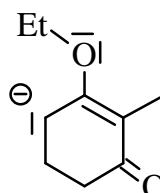
Rôle de l'acide : activation de l'électrophilie de $\text{C}=\text{O}$ et formation d'un nucléofuge.

7.4. La réaction de la dione **1** sur l'éthanol en milieu acide conduit comme précédemment à la formation de l'hémiacétal qui évolue vers l'énol **4** par déshydratation en milieu acide (mécanisme ci-contre). La formation de l'énol stabilisé par conjugaison est favorisée devant l'addition nucléophile d'une 2^{ème} molécule d'éthanol.



7.5. Emploi de la LDA : il faut une base plus forte que la soude pour arracher le proton en α . A cause de l'existence de C=O, cette base ne doit pas être nucléophile. C'est le cas de LDA qui est encombrée.

7.6. Le proton en α de C=C est également labile et conduit à l'anion ci-contre également stabilisé par délocalisation électronique, probablement moins du fait de l'effet donneur de l'atome d'oxygène.



8. Synthèse de l'énone **6**

8.1. Synthèse de RMgX Bilan : Et-Br + Mg = Et-Mg-Br

Choix du solvant

Il doit être Aprotique (sinon RMgX est détruit), Polaire (car RMgX est polaire) et Base de Lewis (pour stabiliser les lacunes de RMgX)

En pratique, on choisit Et₂O ou THF pour les RX aliphatiques ou aromatiques, THF obligatoire pour les dérivés vinyliques.

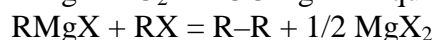
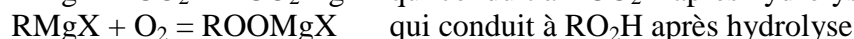
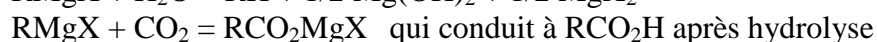
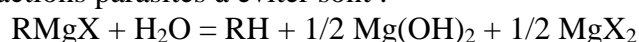
Précautions pour optimiser le rendement

Travailler en milieu sec : verrerie sèche sortie de l'étuve et solvant anhydre (rendu anhydre par distillation et conservé sur Na ou tamis moléculaire)

Travailler sous atmosphère inerte (pas de vapeur d'eau d'où la capsule de CaCl₂, pas de dioxygène, pas de dioxyde de carbone) donc le mieux est de travailler sous atmosphère de diazote

Ajouter lentement RX en solution sur Mg pour éviter le couplage de Wurtz.

Les réactions parasites à éviter sont :



Sécurité

Prévoir un bain de glace car réaction exothermique qui peut s'emballer

Usage d'un réfrigérant à boules pour recondenser les vapeurs de solvant

Astuces pour accélérer le démarrage (ce qui suppose que vous savez pourquoi c'est lent...)

Ajouter des cristaux de diiode ou écraser les copeaux de Mg ou ajouter du dibromoéthane

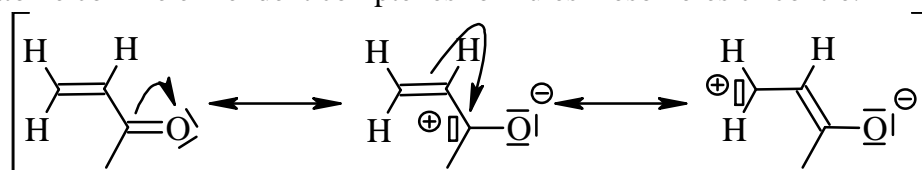
8.2. En présence de traces d'eau il se produit : $\text{RMgX} + \text{H}_2\text{O} = \text{RH} + 1/2 \text{Mg}(\text{OH})_2 + 1/2 \text{MgX}_2$ qui nuit au rendement.

8.3. Les sous-produits sont issus des réactions parasites : peroxyde ROOH, acide carboxylique RCOOH et hydrocarbure R-R.

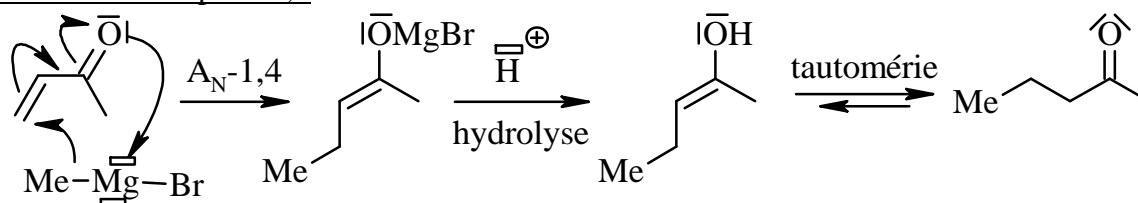
Ces deux premiers produits peuvent être évités en plaçant le montage sous atmosphère inerte et le dernier par addition lente du RX.

8.4. Mécanisme de formation de 5 : addition nucléophile 1,2 suivie d'une hydrolyse en milieu acide qui conduit à un alcool tertiaire (à vous de l'écrire).

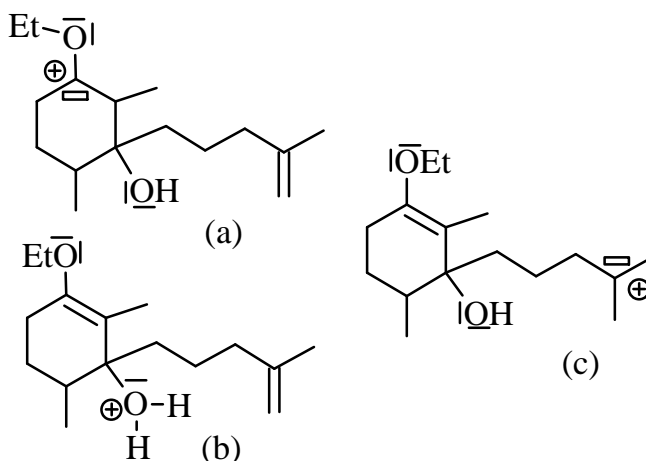
8.5. Le carbone 4 est électrophile du fait de la délocalisation électronique qui confère un déficit de charge à cet atome comme en rendent compte les formules mésomères ci-contre.



8.6. Addition nucléophile 1,4



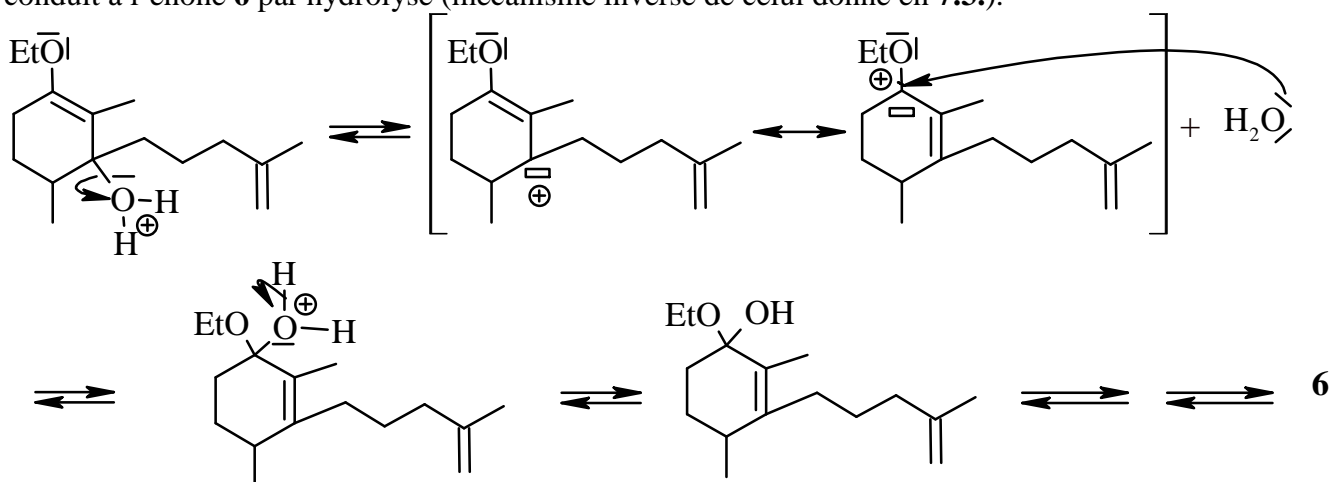
8.7. Pour l'énone 4 le caractère électrophile du carbone 4 est atténué par l'effet donneur +M de l'atome d'oxygène, et l'addition 1,4 n'est pas observée. De plus, le groupe O-Et ainsi que l'organomagnésien sont encombrés et l'approche est défavorisée stériquement.



8.8. Il y a 3 sites de protonation possibles : 2 C=C et OH.

Les cations envisageables à partir de 5 en milieu acide sont représentés ci-dessous (pour les C=C seul le carbocation le plus stable a été écrit) :

8.9. À partir du cation (b), on forme un cation allylique qui conduit à un hémicétal. Ce dernier conduit à l'énone 6 par hydrolyse (mécanisme inverse de celui donné en 7.3.).



9. Formation de cycles

9.1. Il y a formation de deux couples de **diastéréoisomères** (les deux premiers produits représentés d'une part, les deux derniers d'autre part). Les autres relations d'isomérisie sont des isomérisie de constitution (isomères de **position**).

9.2. D'après la loi de vitesse, la cycloaddition est d'ordre **1** par rapport à chaque alcène et l'ordre global vaut **2**.

9.3. Le mécanisme est réduit à une seule étape concertée de molécularité **2**. C'est une cycloaddition $[2\pi+2\pi]$ activée photochimiquement.

9.4. **6** est un diène : les deux liaisons C=C peuvent réagir ensemble par une réaction **intramoléculaire** qui est ainsi d'ordre 1.

9.5. La réaction intramoléculaire est **monomoléculaire** dans ce cas.

9.6. L'énergie du rayonnement est donnée par $E = \frac{h c}{\lambda}$. AN : $E = 5,8 \cdot 10^{-19} \text{ J} = 3,6 \text{ eV}$

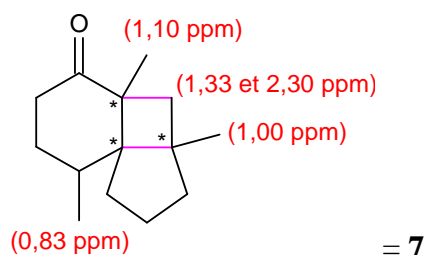
9.7. La comparaison des deux spectres fournis permet de conclure que le rayonnement à 345 nm n'est pas absorbé par la liaison C=C du méthylpropène mais par la liaison C=C conjuguée de la buténone. Par analogie, on peut dire que dans **6**, la cétone conjuguée absorbe les photons émis.

9.8. Le spectre infrarouge de **7** montre la présence d'une liaison C=O : la fonction **cétone** est conservée.

9.9. Le produit **7** formé est représenté ci-contre (les liaisons nouvellement formées sont en couleur). Les trois centres stéréogènes formés sont repérés par des étoiles (le 4^{ème} centre stéréogène était déjà présent dans **6**).

On notera que deux protons portés par l'atome de carbone du cyclobutane ne sont pas magnétiquement équivalents car aucune rotation autour des liaisons simples n'est possible dans le cycle (confirmé par le couplage géminé, très fort).

Les deux liaisons du cyclohexane sont du même côté du plan du cyclobutane (stéréochimie de l'ancienne liaison C=C conservée).



9.10. On peut envisager la formation du produit représenté ci-contre par approche "inversée" des deux liaisons C=C.

9.11. Dans ce dernier cas, l'encombrement stérique et la forte tension nécessaire pour réaliser sa formation explique la non formation de ce composé.

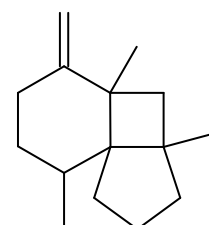


10. Fin de la synthèse

10.1. L'absence de bande dans la zone $1690-1720 \text{ cm}^{-1}$ du spectre infrarouge de **8** indique la disparition de la fonction **cétone**.

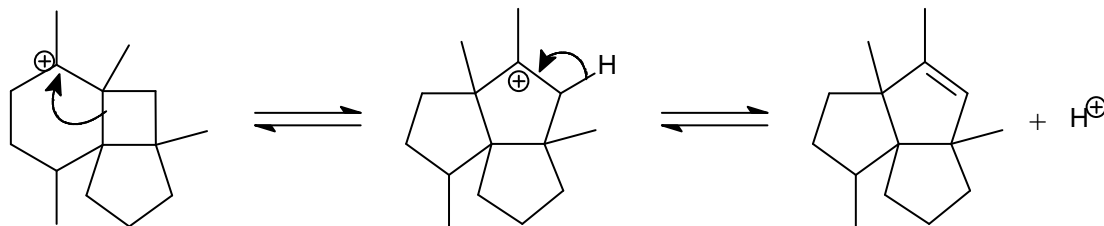
10.2. Le test avec l'eau de dibrome révèle la présence d'une double liaison C=C.

10.3. On peut proposer la structure ci-contre : le signal de RMN à 4,77 ppm est dû aux protons éthyléniques (la transformation **7** → **8** est une réaction de Wittig).



10.4. L'acide *para*-toluènesulfonique fournit le proton nécessaire à une addition électrophile sur la liaison C=C.

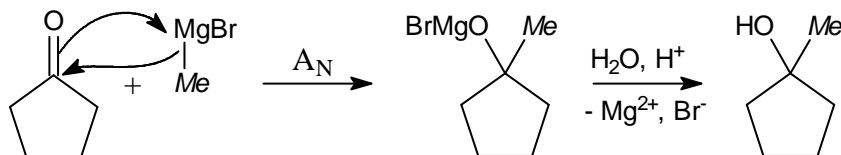
10.5/6. Il y a formation d'un carbocation qui subit ensuite une transposition. Le catalyseur est régénéré lors de la formation de la liaison C=C de l'isocomène.



10.7. On peut proposer la réaction du **bromure de méthylmagnésium** sur la fonction cétone suivie d'une **déshydratation** de l'alcool ainsi obtenu.

Variante : on réalise une réaction de Wittig (avec $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$) puis on se place en milieu acide H^+ pour réaliser l'isomérisation de la C=C.

10.8. La première étape est l'addition nucléophile du bromure de méthylmagnésium sur la fonction cétone suivie d'une hydrolyse (voir aussi 8.4). Le mécanisme ci-contre est proposé à partir de la cyclopentanone.



Ensuite on chauffe en présence de APTS pour déshydrater (mécanisme E1 car alcool tertiaire). On peut proposer une distillation hétéroazéotrope à l'aide d'un décanteur Dean-Stark.

Variante :

Pour l'étape de Wittig pas grand-chose à ajouter.

Pour l'isomérisation non plus (prendre APTS comme catalyseur).