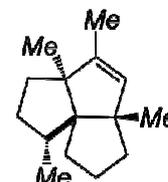


La synthèse de molécules possédant des cycles à cinq chaînons accolés a longtemps représenté un défi pour les chimistes. L'isocomène, un sesquiterpène présenté ci-dessous a été isolée par Zalkow en 1977, de la *Verge d'Or Voyante (Isocoma pluriflora)*, une plante de la famille des *Asteraceae*, présente dans le sud des États-Unis et au Mexique. Ingérée par le bétail, cette plante provoque des tremblements puis la mort des animaux.

L'isocomène présente la particularité de posséder trois atomes de carbone quaternaires contigus et stéréogéniques. Sa synthèse, sous forme de racémique, a été publiée en 1979 par Michael C. Pirrung (*J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 7130). L'objet de cette partie est l'étude de cette synthèse.



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

- 6-1. Combien la molécule d'isocomène possède-t-elle de centres stéréogènes ?
- 6-2. Donner le nombre de stéréoisomères de configuration de l'isocomène.
- 6-3. La relation *nombre de stéréoisomères de configuration = 2ⁿ* (*n* = nombre de centres stéréogènes) n'est pas vérifiée dans le cas de l'isocomène. Pour quelle raison ?
- 6-4. Indiquer, en justifiant votre réponse, les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes de l'isocomène représentée ci-dessus.
- 6-5. Représenter le stéréoisomère de configuration de l'isocomène présent dans le mélange racémique et donner la signification de l'expression « *mélange racémique* ».

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, enregistré à 90 MHz donne, les informations suivantes (voir l'annexe en fin de sujet pour la signification des sigles) :

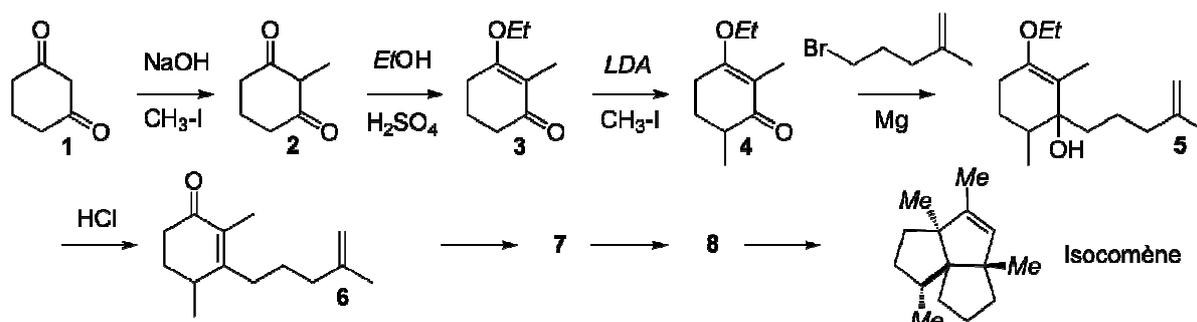
0,83 (3H, *d*, *J* = 7 Hz), 1,04 (6H, *s large*), 1,56 (3H, *s élargi*), 4,83 (1H, *m*).

(Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton à 90 MHz possède d'autres signaux entre 1,2 et 1,4 ppm sous forme de massifs complexes intégrant pour 10 H qui ne sont pas détaillés ici.)

À 250 MHz, ces mêmes signaux de l'isocomène sont décrits ainsi :

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).

- 6-6. Indiquer l'écart en fréquence de deux signaux séparés de 1 ppm dans un spectre de résonance magnétique nucléaire enregistré à 90 MHz et dans un spectre enregistré à 250 MHz.
- 6-7. Pour quelle raison les déplacements chimiques ne varient-ils pas en passant de 90 à 250 MHz ?
- 6-8. Pour quelle raison les aspects des signaux à 1,04, 1,56 et 4,83 ppm sont-ils modifiés en passant de 90 MHz à 250 MHz ? Quelle information l'augmentation de la fréquence permet-elle d'obtenir ?
- 6-9. Attribuer les signaux à 0,83, 1,03, 1,05 et 1,56 ppm aux atomes d'hydrogène de l'isocomène.
- 6-10. À quel atome d'hydrogène peut-on attribuer le signal à 4,83 ppm ? Expliquer l'origine de la multiplicité de ce signal.



La synthèse de l'isocomène racémique à partir de la cyclohexane-1,3-dione **1** est réalisée en huit étapes. Le schéma de synthèse examiné dans la suite du problème est reporté ci-dessous.

7. Synthèse de l'énone 4

Étape 1 → 2 : la cyclohexanedione-1,3 (**1**) est traitée par de l'hydroxyde de sodium (NaOH) dans l'éthanol pour donner un anion.

7-1. Écrire les formules mésomères de l'anion issu de **1**. Justifier la régiosélectivité de la déprotonation.

L'anion obtenu réagit sur l'iodure de méthyle (CH₃-I) selon une réaction de substitution nucléophile du deuxième ordre.

7-2. Donner la loi de vitesse de cette réaction ainsi que son mécanisme et rappeler ses principales caractéristiques.

Étape 2 → 3 : la 2-méthylcyclohexanedione-1,3 (**2**) est traitée par l'éthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique (H₂SO₄) pour donner la 3-méthoxy-2-méthylcyclohex-2-énone (**3**) avec un rendement quantitatif.

7-3. Écrire le mécanisme de l'addition de l'éthanol sur une cétone en milieu acide pour donner un l'hémiacétal puis un acétal. Préciser le rôle de l'acide dans la formation des deux espèces.

7-4. Expliquer, dans le cas de la dione, l'évolution vers l'énone **4** et non vers un acétal.

Étape 3 → 4 : l'énone **3** est déprotonée au moyen du LDA (diisopropylamide de lithium), base très forte (pK_A > 30), de formule : [(CH₃)₂CH]₂N-Li.

7-5. Justifier l'emploi du LDA et non de l'hydroxyde de sodium comme dans l'étape 1 → 2 pour effectuer la déprotonation.

7-6. Montrer que l'énone **3** possède plusieurs atomes de carbone susceptibles d'être déprotonés par le LDA (on ne cherchera pas à justifier la régiosélectivité observée lors de la réaction).

8. Synthèse de l'énone 6

Étape 4 → 5 : l'action du magnésium métallique sur le bromométhylpentène conduit à un organo-magnésien mixte (réactif de Grignard), lequel est ensuite mis à réagir avec l'énone **4** pour donner **5**, lequel n'est pas isolé mais transformé immédiatement en **6**. La transformation 4 → 5 → 6 s'effectue avec un rendement de 90 %.

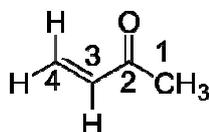
8-1. Exposer en une dizaine de lignes le mode opératoire de la formation d'un organomagnésien mixte à partir de magnésium et de bromoéthane. Préciser le type de solvant employé.

8-2. La verrerie employée doit être sèche ainsi que les réactifs et les solvants. Pour quelle raison ?

8-3. Quel(s) sous-produit(s) est-il possible d'observer lors de la formation d'un organomagnésien mixte ? Est-il possible de limiter la formation de ces sous-produits ?

8-4. Écrire le mécanisme de la réaction entre l'énone **4** et l'organomagnésien mixte pour donner **5**.

8-5. Les organomagnésiens mixtes peuvent s'additionner sur la butènone en position 4.



numérotation des atomes de carbone de la butènone

Au moyen de formules mésomères, justifier le caractère électrophile de l'atome de carbone 4 de la butènone ci-dessus.

8-6. Écrire le mécanisme de la réaction d'addition dans le cas particulier de la butènone.

8-7. Une addition similaire (en position 4) du réactif de Grignard sur l'énone **4** n'est pas observée dans le cas présent. Proposer deux raisons permettant de justifier cette observation.

Étape 5 → 6 : l'alcool **5**, traité par l'acide chlorhydrique concentré, conduit à l'énone **6** dont les spectres infrarouge, RMN et UV sont donnés ci-dessous.

IR : 1660, 1620, 1450, 1420, 1380, 1350, 1190, 1080, 880 cm⁻¹.

RMN : 1,17 (3H, *d*, *J* = 7 Hz) ; 1,73 (6H, *s large*) ; 1,9-2,5 (11H, *m*) ; 4,66 (2H, *s large*).

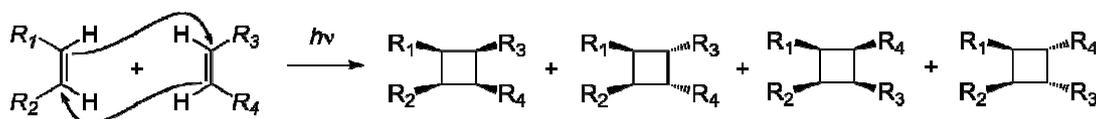
UV (hexane) : 240 nm (log ε = 4,14) ; 324 nm (log ε = 1,52).

8-8. Les fonctions chimiques de **5** (éther d'énol, alcool et alcène) peuvent subir une protonation dans les conditions employées. Proposer une structure pour chacun des cations issus de cette protonation.

8-9. L'un des trois cations précédents conduit à l'énone **6**. Proposer un mécanisme séquentiel raisonnable de formation de **6** à partir de ce cation.

9. Formation de cycles

Les alcènes peuvent réagir sous l'influence du rayonnement ultraviolet pour donner des composés d'addition cycliques selon le schéma mécanistique suivant ($R_1 \neq R_2 \neq R_3 \neq R_4$) :



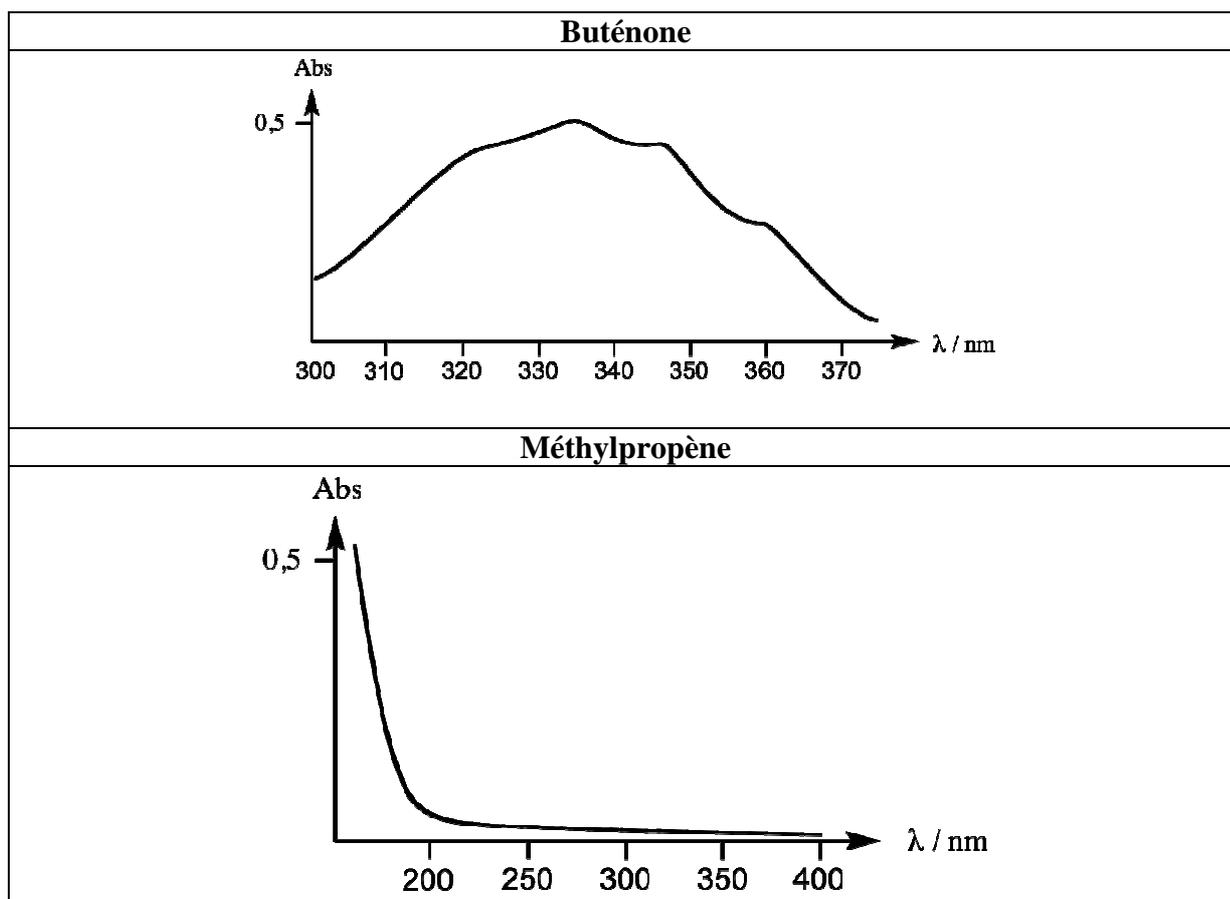
9-1. Préciser toutes les relations d'isoméries entre les quatre produits possibles de la cycloaddition.

9-2. La loi de vitesse de la cycloaddition est du type $v = k[R_1CH=CHR_2][R_3CH=CHR_4]$. Donner l'ordre global et les ordres partiels de réaction.

9-3. Quelle est, d'après le mécanisme proposé, la molécularité de la réaction de cycloaddition ?

9-4. Lorsque la réaction de cycloaddition est effectuée sur le composé **6**, la loi de vitesse de la cycloaddition est du type $v = k[\text{Énone } \mathbf{6}]$. Expliquer cette modification de la loi de vitesse par rapport au cas précédent.

9-5. Quelle molécularité peut-on attendre lors de cette transformation **6** \rightarrow **7** ?



Étape **6** \rightarrow **7** : le composé **6** est placé en solution dans l'hexane et irradié pendant 24 h au moyen d'une lampe émettant un rayonnement à 345 nm. Le composé **7**, produit unique de la réaction, est isolé par chromatographie avec un rendement de 77 %. Le spectre RMN de **7** est le suivant :

0,83 (3H, *d*, $J = 7$ Hz) ; 1,00 (3H, *s*) ; 1,10 (3H, *s*) ; 1,33 (1H, *d*, $J = 12$ Hz) ; 2,30 (1H, *d*, $J = 12$ Hz).

En spectroscopie infrarouge, on observe la présence d'une bande intense à 1705 cm^{-1} . La formule moléculaire de **6** est $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$.

9-6. Donner l'énergie du rayonnement émis par la lampe UV.

9-7. Les spectres d'absorption UV de la buténone ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$) et du méthylpropène ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)_2$) en fonction de la longueur d'onde du rayonnement sont donnés.

Indiquer la fonction chimique de **6** susceptible d'absorber le rayonnement émis par la lampe UV.

9-8. Quelle fonction chimique conserve-t-on lors de la transformation **6** \rightarrow **7**.

9-9. En utilisant les données spectroscopiques du produit **7** et le mécanisme indiqué pour la réaction de cycloaddition, proposer une structure pour **7** en précisant les centres stéréogènes formés ainsi que la stéréochimie relative.

9-10. Quel autre produit, isomère de constitution de **7**, peut-on envisager comme résultat de la cycloaddition ?

9-11. Pour quelle raison la formation de ce produit isomère n'est-elle pas observée ?

10. Fin de la synthèse

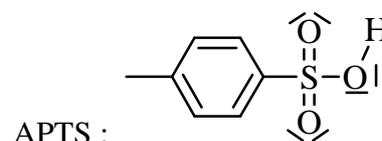
Étape 7 \rightarrow 8 : le composé **7** est transformé, par une réaction qui n'est pas examinée ici, en **8**, de formule moléculaire $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$. Le spectre infrarouge de **8** ne possède plus de bande dans la zone $1690\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$. Le spectre de RMN de **8** montre un signal à 4,77 ppm (2H, *m*). L'eau de dibrome est décolorée par ajout de **8**.

10-1. Quelle est la fonction chimique de **7** qui a disparu lors de la transformation **7** \rightarrow **8** ?

10-2. Que révèle le test sur **8** avec l'eau de dibrome ?

10-3. Proposer une structure raisonnable pour **8**.

Étape 8 \rightarrow isocomène : le composé **8** est chauffé 1 h à $80\text{ }^\circ\text{C}$ dans le benzène en présence d'acide *para*-toluènesulfonique en quantité catalytique. Après extraction et purification, l'isocomène est isolée avec un rendement de 98 %.

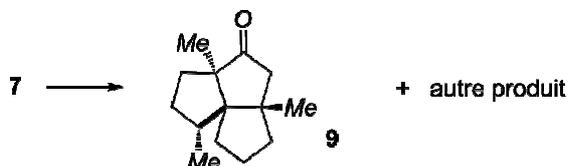


10-4. Quel est le rôle de l'acide *para*-toluènesulfonique vis-à-vis de **8** ?

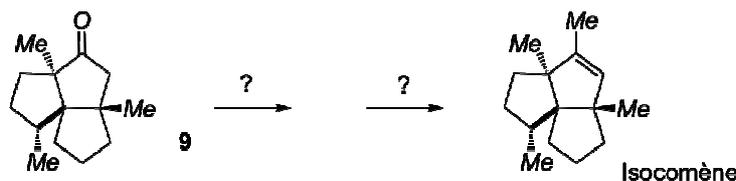
10-5. Proposer une structure pour l'espèce instable issue de l'action de l'acide *para*-toluènesulfonique sur **8**.

10-6. Proposer un mécanisme en deux étapes élémentaires permettant d'expliquer la formation de l'isocomène à partir de l'espèce instable issue de l'action de l'acide *para*-toluènesulfonique sur **8**.

Étapes 7 \rightarrow [9] \rightarrow isocomène : l'auteur de la publication a examiné une transformation de **7** en isocomène *via* un produit intermédiaire noté **9**. Le traitement de **7** par l'acide *para*-toluènesulfonique dans le benzène conduit à **9** et un autre produit qui n'est pas examiné ici. La structure de **9** est :



10-7. Proposer une séquence de deux réactions permettant de finir la synthèse de l'isocomène à partir de la cétone **9**.



10-8. Donner la nature des réactifs utilisés et les mécanismes des deux réactions.

Valeur de la constante de Planck : $h = 6,62 \cdot 10^{-34}\text{ J}\cdot\text{s}$