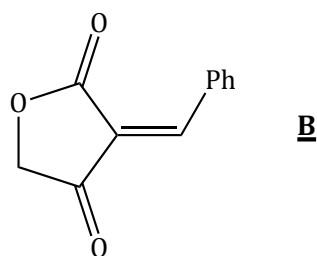
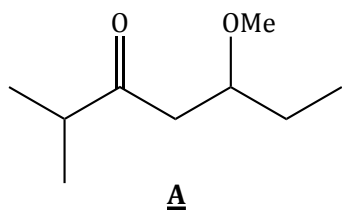


# DM n°8 de Chimie : Chimie organique.

Pour le vendredi 26/01/18

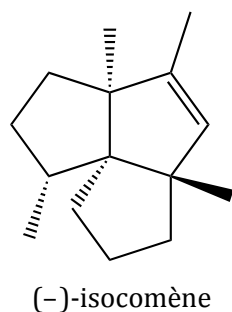
## EXERCICE 1 : RETROSYNTHESE

Proposer une rétrosynthèse puis une séquence réactionnelle pour chacun des composés ci-dessous, en utilisant un ou plusieurs dérivés carbonylés comme composés de départ et la chimie des énolates. On veillera à adapter les conditions expérimentales proposées, précises, afin de minimiser les réactions parasites. Pour chacune des synthèses, on justifiera le choix des conditions expérimentales en quelques phrases.



## PROBLEME 2 : ETUDE DE LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA (-)-ISOCOMÈNE

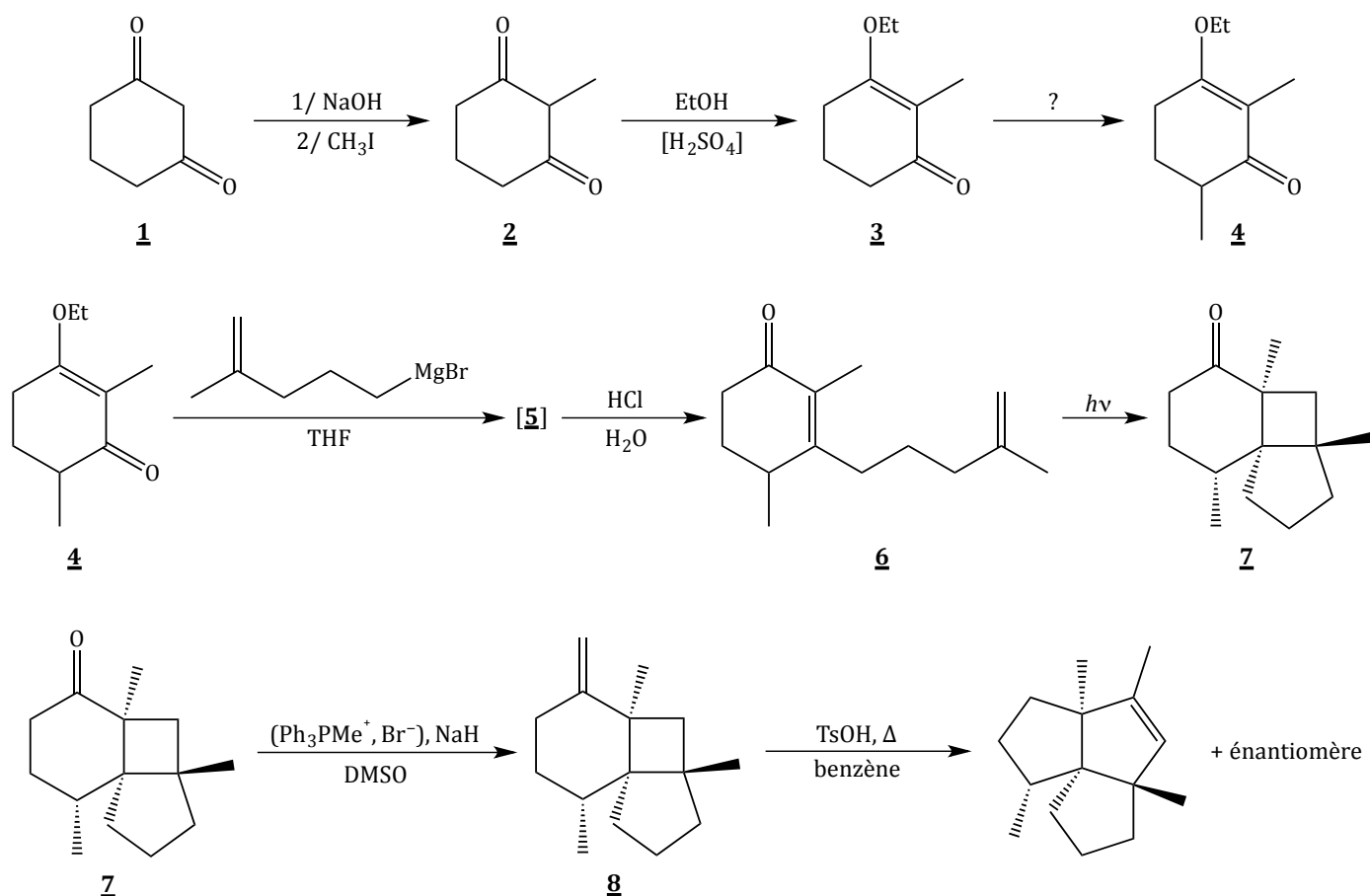
La (-)-isocomène a été isolé pour la première fois à partir d'une plante endémique dans le Sud-Ouest des Etats-Unis, *Isocoma wrightii*, comme étant responsable de sa toxicité. La synthèse du mélange racémique a pu être menée en 1981 par l'équipe de Michael C. PIRRUNG, à partir de la cyclohexane-1,3-dione, notée **1**.



Le squelette carboné de ce sesquiterpène comporte trois cycles à 5 chaînons et ne contient pas d'hétéroatome.

**1** Combien le (-)-isocomène compte-t-il de stéréoisomères de configuration ? Donner sans justification la configuration des atomes de carbone asymétriques.

La synthèse de l'isocomène racémique à partir de la cyclohexane-1,3-dione **1** est réalisée en huit étapes, décrites ci-dessous :



### Examen de la première étape de synthèse

La cyclohexane-1,3-dione est ajoutée à une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium (5 mol L<sup>-1</sup>) ; on ajoute ensuite 2,3 équivalents d'iodométhane à cette solution.

2 Donner la formule de Lewis de l'anion intermédiaire formé. Expliquer que sa formation soit quantitative et régiosélective.

3 Le mécanisme le plus plausible pour l'obtention de **2** à partir de cet intermédiaire est-il une S<sub>N</sub>1 ou une S<sub>N</sub>2 ? Justifier.

4 Quel autre produit **2'**, de formule brute C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, est-il probablement formé lors de cette réaction ?

5 Pourquoi ajoute-t-on alors un excès d'iodométhane par rapport à la dione **1** ? Pourquoi le produit **2** est-il tout de même majoritaire par rapport à **2'** (rendement isolé de 59 % à partir de **1**) ?

### Obtention de l'intermédiaire 4

La 2-méthylcyclohexanedione-1,3 est traitée par l'éthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) pour conduire à la 3-méthoxy-2-méthylcyclohex-2-ène (**3**) avec un rendement proche de 100 %. L'obtention de **4** se fait avec un rendement de 91 % à partir de **3**.

6 Par analogie avec la réaction d'acétalisation, écrire le mécanisme de la réaction d'obtention de **3**.

7 Proposer des conditions opératoires permettant d'obtenir **4** à partir de **3**. Dans le cadre de la stratégie de synthèse, quel est le rôle de l'étape précédente ?

### Obtention de l'intermédiaire 6

L'intermédiaire **4** est traité par le bromure de 4-méthylpent-4-énylmagnésium dans le THF. On observe la formation sélective de l'alcoolate **5**, qui est immédiatement transformé en **6**, par traitement à température ambiante pendant 2h par une solution d'acide chlorhydrique à 5 % (rendement isolé de 90 % à partir de **4**).

8 Ecrire le mécanisme de formation de **5**. Quel est l'autre produit **5'**, ici minoritaire, attendu lors de cette réaction sur l' $\alpha$ -énone **4** ?

9 Proposer un mécanisme pour la transformation de **5** en **6**, sachant qu'un sous-produit observé est le chloroéthane.

### **Obtention de l'isocomène racémique**

L'étape suivante est une cycloaddition [2+2] photochimique (rendement de 77 %), conduisant à **7**, qui est immédiatement traité par un mélange de bromure de méthyltriphénylphosphonium ( $\text{Ph}_3\text{PMe}^+$ ,  $\text{Br}^-$ ) et d'hydruure de sodium dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). On isole **8** avec un rendement de 77 % à partir de **7**. La dernière étape consiste à chauffer **8** à reflux dans le benzène, en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS, noté TsOH). L'isocomène racémique est obtenue avec un rendement de 98 % pour cette dernière étape.

**10** Quel est le rendement global de la synthèse de l'isocomène à partir de la cyclohexane-1,3-dione ? Commenter.

La réaction conduisant à **8** est appelée réaction de WITTIG. On peut proposer *a priori* une synthèse alternative :

« Le composé **7** est traité par le chlorure de méthylmagnésium dans l'éther diéthylique à 0 °C. Le brut réactionnel est additionné d'un équivalent de chlorure de mésyle ( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , noté MsCl), puis de cinq équivalents de triéthylamine  $\text{Et}_3\text{N}$ . On obtient de façon sélective un produit dont le spectre de RMN  $^1\text{H}$  présente un unique signal entre 5 et 7 ppm. »

**11** Indiquer la structure des intermédiaires réactionnels obtenus après traitement par le chlorure de méthylmagnésium, puis par le chlorure de mésyle. A quel type de réaction assiste-t-on ensuite lorsque la triéthylamine est ajoutée au milieu réactionnel ? D'après les données spectroscopiques, le produit obtenu est-il le composé **8** attendu ? Si ce n'est pas le cas, identifier ce produit et justifier sa formation préférentielle.

L'étape finale de la synthèse correspond à une réaction de réarrangement.

**12** Quel intermédiaire très réactif forme-t-on à partir de **8** dans les conditions de manipulation décrites ?

**13** Saurez-vous expliquer la formation de l'isocomène à partir de cet intermédiaire ? On ne se préoccupera pas de la stéréochimie de la réaction.