Réactivité et synthèse de l'isophorone.

2. ENS Cachan.

E1) 3,5,5-triméthylcyclohex-2-énone.

E2) **A** est une cétone α-β éthylénique. **A** est achiral.

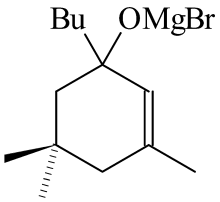
Bromure de butylmagnésium suffit (et non 1-butyl).

E3)Voir cours.

E4) Ampoule de coulée (isobare) pour réaliser une addition goutte à goutte.

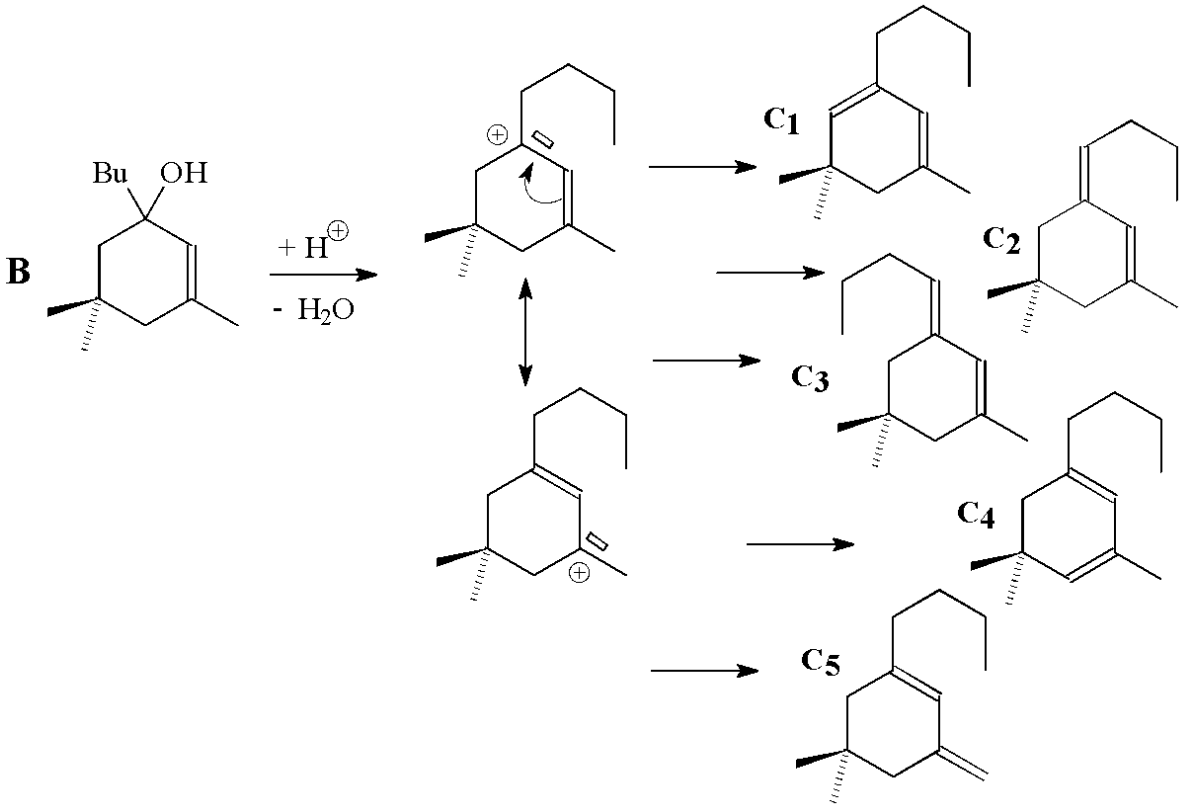
E5) Un organomagnésien donne des additions 1,2 et 1,4 dans des proportions variables.

*Enoncé pas très clair pour désigner **B** et **B'** (alcoolate organomagnésien ou alcool résultant de l'hydrolyse) C'est la question E7 qui fait comprendre que **B** résulte de l'addition 1,2. Pas facile. Schéma réactionnel simplifié plutôt que mécanisme de l'addition du magnésien sur le groupe carbonyle.*

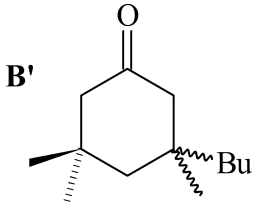


Produit de réaction avant hydrolyse :

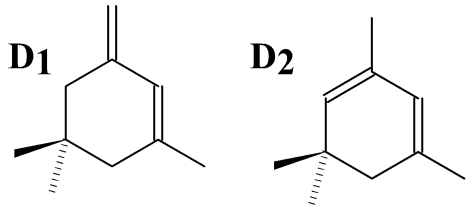
E6)



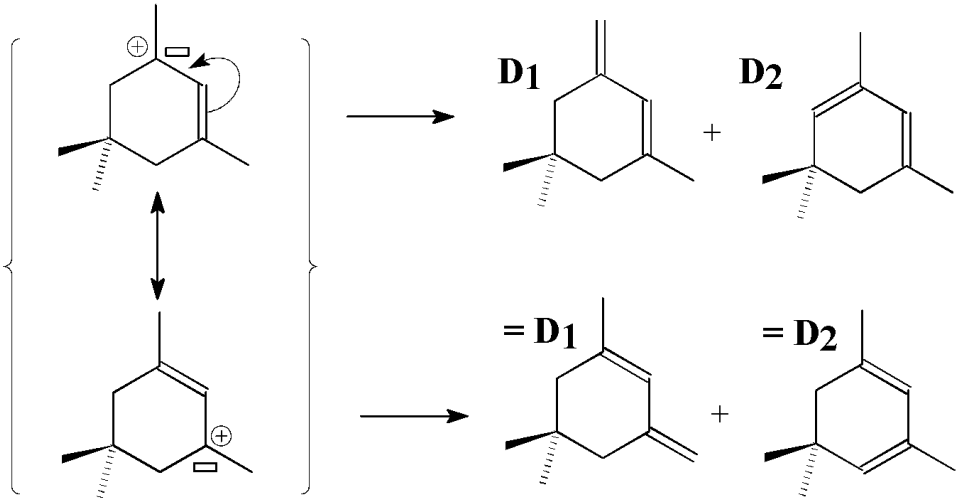
E7) **B'** résulte de l'addition 1,4 de l'organomagnésien mixte (mécanisme à détailler). La bande IR est attribuée au groupe carbonyle C=O. La faible proportion de **B'** obtenu dans le cas de l'isophorone peut être attribué à l'encombrement sur l'atome de carbone porteur du groupe méthyle.



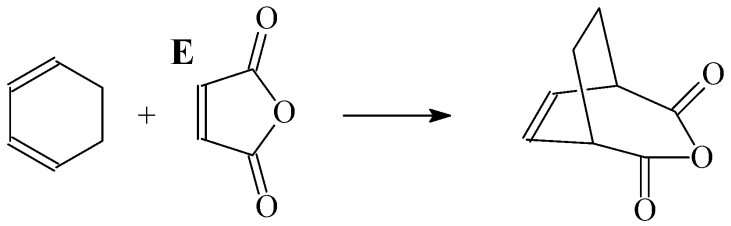
E8) ***D_1*** *et* ***D_2*** *ne sont identifiables facilement qu'avec les questions 9 et 10.*
Le bromoalcane RBr utilisé est le bromométhane H_3C-Br.



Dans ce cas, il n'y a pas de régioisomères équivalents de **C2** et **C3** ; les équivalents de **C4** et **C5** sont ici identiques à **D1** et **D2** :



E9) Réactions de préparation du réactif de Wittig $Ph_3P{=}CH_2$: voir cours. *Il n'est pas clair que la préparation du réactif de Wittig soit au programme*.
Base utilisable : Bu-Li par exemple.
E10) $\mathbf{D_1}$ ne peut adopter une conformation s-*cis* nécessaire pour une cycloaddition de Diels-Alder.
E11)



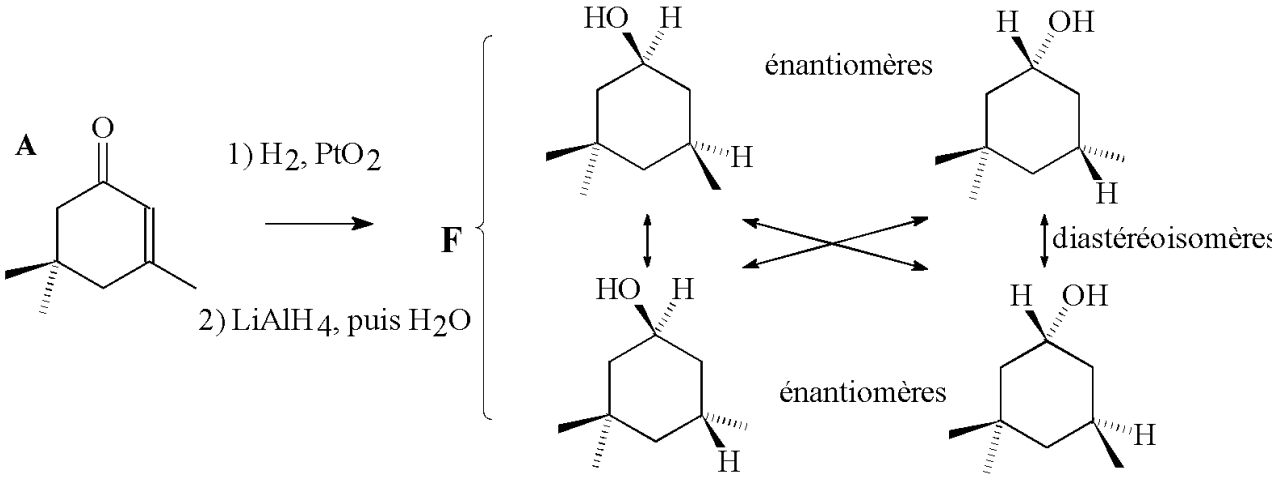
E12) Diels Alder. Voir cours.
E13) En remplaçant **E** par l'éthène, la réaction est ralentie. La réaction de Diels-Alder normale est accélérée lorsque le diénophile est appauvri en électrons. Voir cours pour la justification par les OF.
La réponse peut ainsi être longue.
E14) L'espèce réactive sur l'isophorone est un organocuprate magnésien.

Question devinette, alors que la préparation des organocuprates lithiés est hors programme et que, par analogie, on pourrait proposer une formule "globale" : $BuMgBr + CuI \rightarrow BuCu + MgBrI$; $BuCu + BuMgBr \rightarrow Bu_2CuMgBr$ (ou Bu_2CuMgI).
Cette espèce ne figure pas au programme des additions sur les α-énones. Analogie avec un organocuprate lithié, qui réalise en général une addition 1,4. Au programme, si on se contente d'un cuprate R_2Cu^-.

E15) Maintien du mélange réactionnel à - 15 °C au moyen d'un mélange carboglace acétone. Les cuprates ne sont stables qu'à basse température. Cette température permet d'obtenir la sélectivité 1,4 de l'addition. On peut penser que la réaction 1,2 du magnésien, en excès, est alors bloquée.

E16) *Hors programme : "toute justification de la régiosélectivité est strictement hors programme".*

E17) Il n'est pas évident que l'hydrogénation catalytique touche la liaison C=O, mais la réduction par $LiAlH_4$ ne laisse plus de doute.



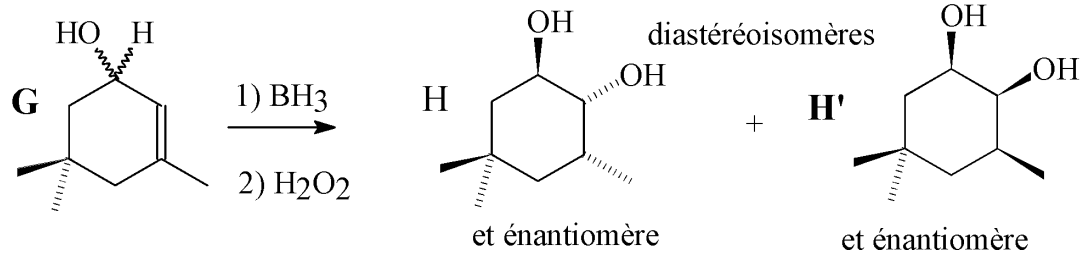
Les quatre stéréoisomères sont chiraux. Les relations de stéréochimie sont indiquées ci-dessus.

E18) Les deux premières configurations énantiomères (d'égale stabilité) sont plus stables que les deux autres, car les groupes hydroxyle -OH et méthyle peuvent être simultanément en positions équatoriales.

E19) Le réactif utilisé pour l'hydroboration est le borane BH_3, en solvant éther-oxyde, THF en général, (avec lequel il donne un adduit de Lewis ; dans d'autres conditions, il peut se trouver sous forme de dimère diborane, B_2H_6).

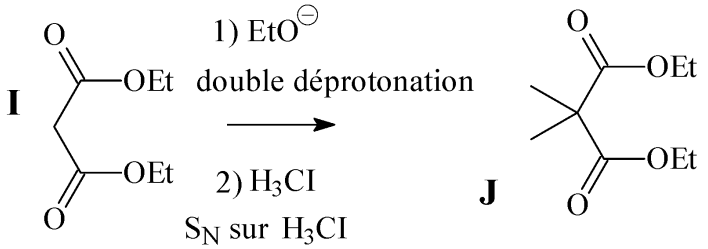
E20) Régiosélectivité, stéréosélectivité. Voir cours.

E21) **G** est obtenu en mélange racémique :



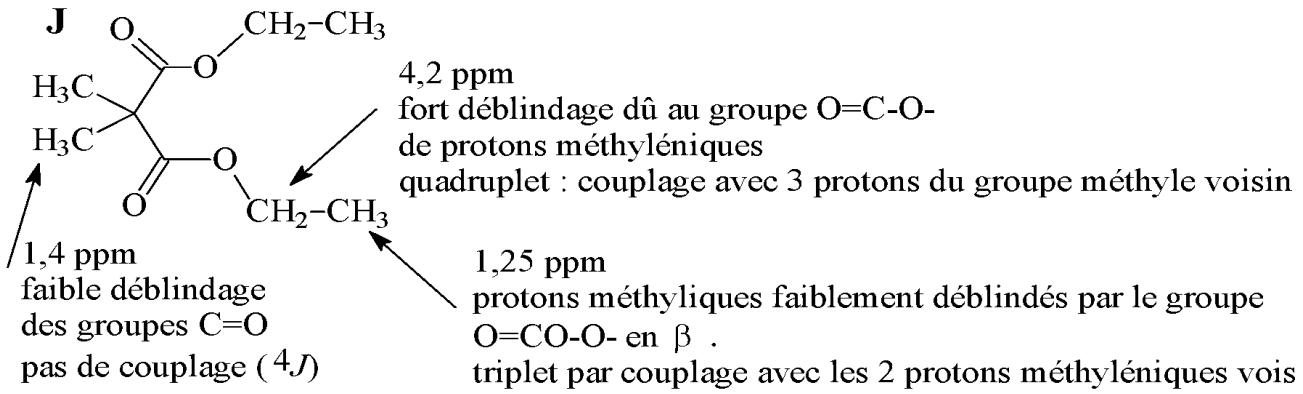
A priori, **H** est majoritaire devant **H'**, car BH_3 attaque le cycle de façon plus favorable de l'autre côté par rapport au groupe hydroxyle. Les composés sont chiraux, mais obtenus en mélanges racémiques optiquement inactifs. L'énoncé indique la réaction totalement stéréosélective : alors, il n'y a pas de **H'**.

F1) *La suite de réactions envisagée est peut-être discutable : il semble plus approprié d'opérer en deux temps : simple déprotonation, substitution ; nouvelle déprotonation et nouvelle substitution. Réaction directe possible ?*



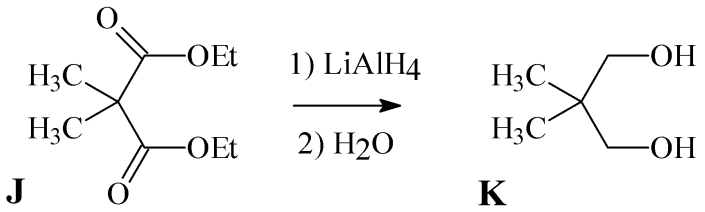
F2) Na dans EtOH (ou base très forte NaH sur EtOH).
L'ion éthanolate ne risque pas de faire de transestérification ; pas de risque d'hydrolyse comme avec OH^-.

F3) La symétrie de la molécule simplifie le spectre.



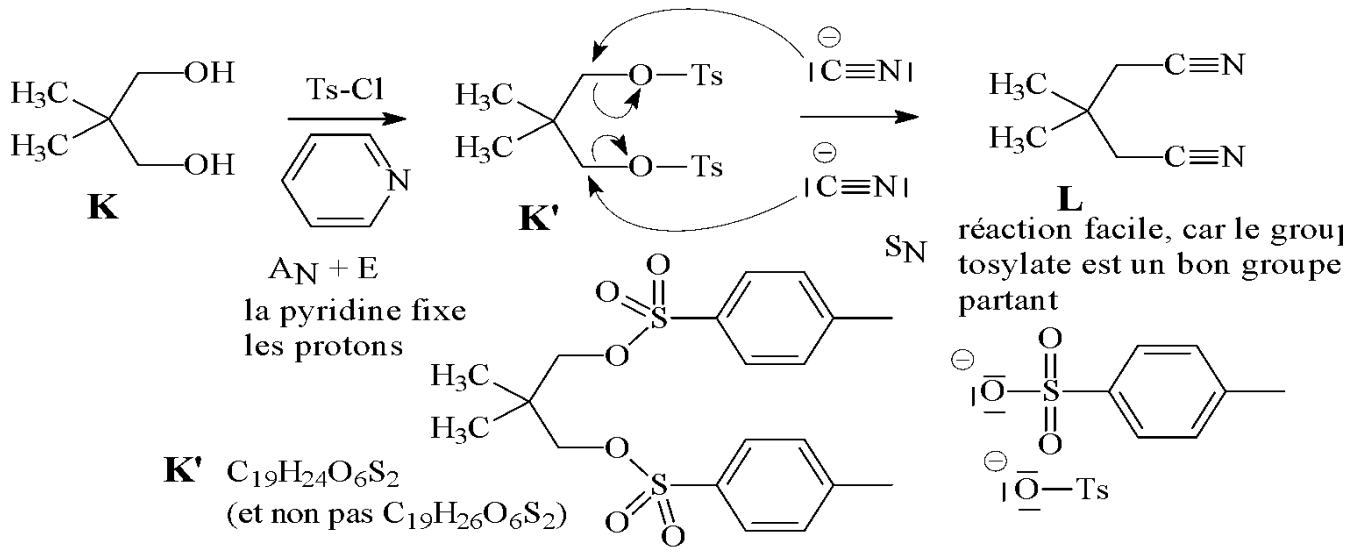
F4) Le taux d'avancement de la réaction peut être suivi par le signal des protons méthyléniques de **I** vers 3 ppm remplacés progressivement par les protons des groupes méthyliques de **J**. Les intensités des signaux (aires sous les pics, en l'occurrence) sont dans le rapport des nombres de protons des signaux.

F5)



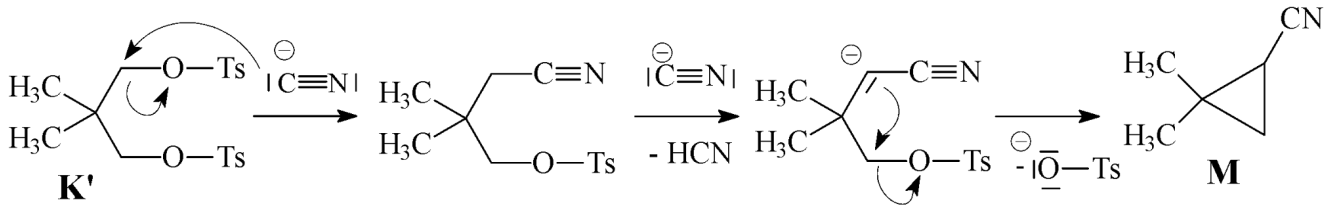
Il faut 2 ions hydrure H^- par groupe carboéthoxyle $-CO_2Et$, donc 4 H^- par molécule de **J**, donc 1 $LiAlH_4$ par **J**.

F6) *L'énoncé n'explique par " 2 éq.".*
Le doublet de l'atome d'oxygène de l'alcool réalise une addition nucléophile sur la liaison S=O du chlorure de tosyle, suivie de l'élimination de l'ion chlorure et de la déprotonation de l'atome d'oxygène de l'alcool ; les protons sont fixés par la pyridine, transformée en ion pyridinium.

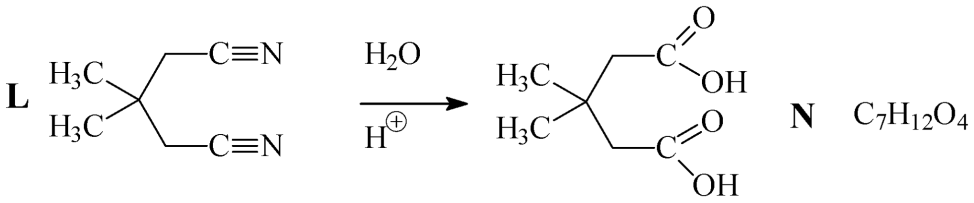


F7) La bande caractéristique de **L** en IR est celle du groupe C≡N (2250 cm^{-1}).

F8)

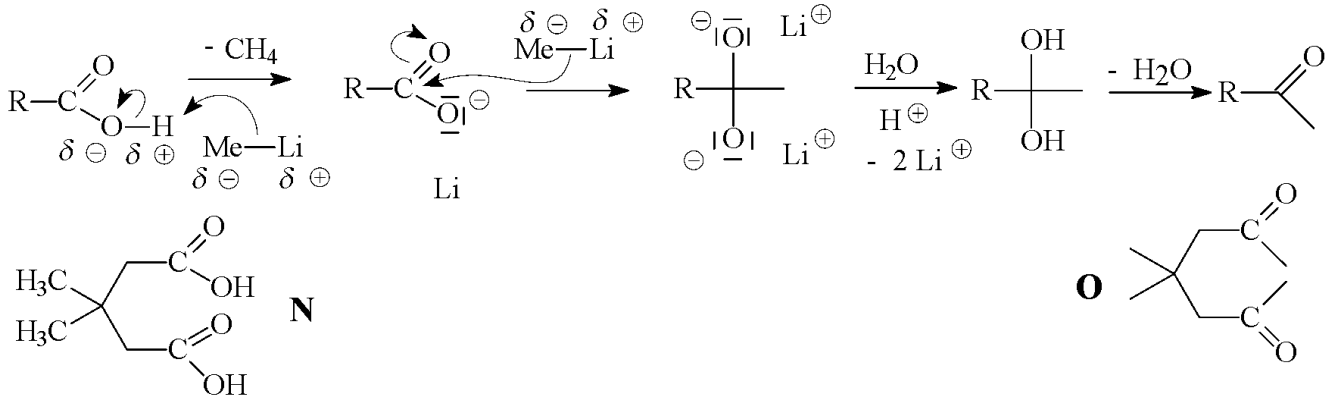


F9) Le mécanisme d'hydrolyse des nitriles en milieu acide n'est pas au programme. Voir hors cours.



F10) Addition nucléophile de MeMgBr sur les groupes nitriles C≡N. Voir cours.

F11)

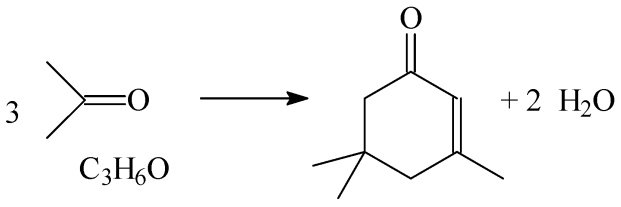


F12) L'obtention de l'isophorone **A** est obtenue par cyclisation par aldolisation suivie de crotonisation, en milieu acide *para*-toluènesulfonique. L'avantage de cet acide est peut-être sa solubilité dans le toluène

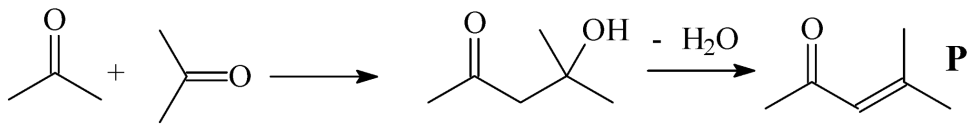
---

G1) La base, nécessaire pour arracher un proton et donner un ion énolate, a un rôle catalytique.

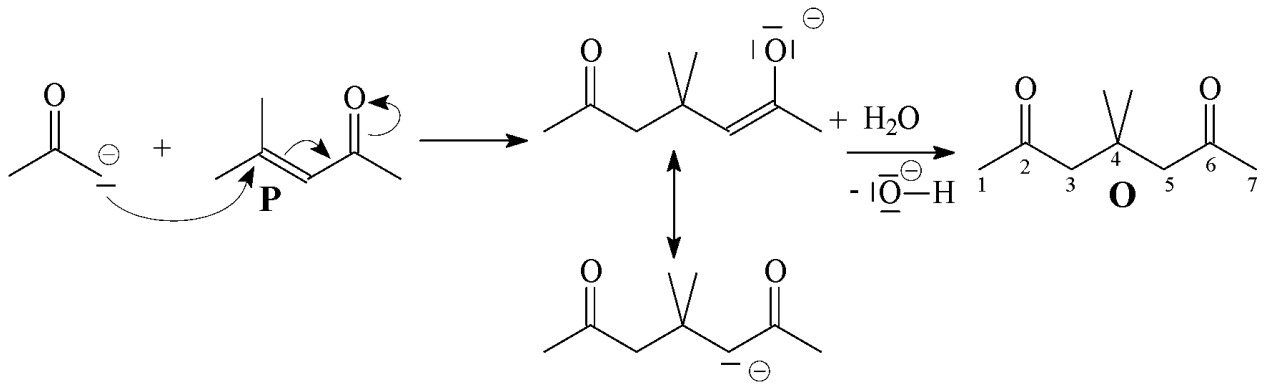
G2) *4-méthylpent-3-èn-2-one plutôt que 4-méthylpent-3-ène-2-one*.



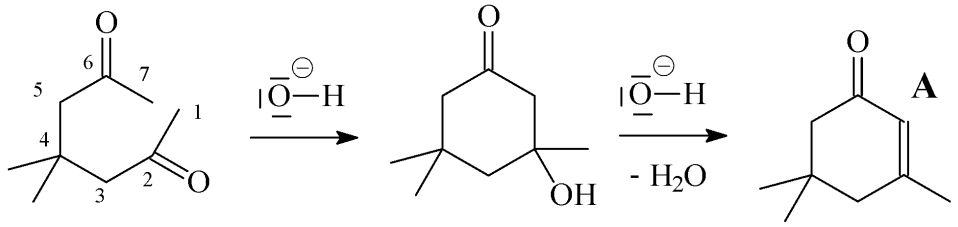
G3) Aldolisation crotonisation (mécanisme : voir cours) :



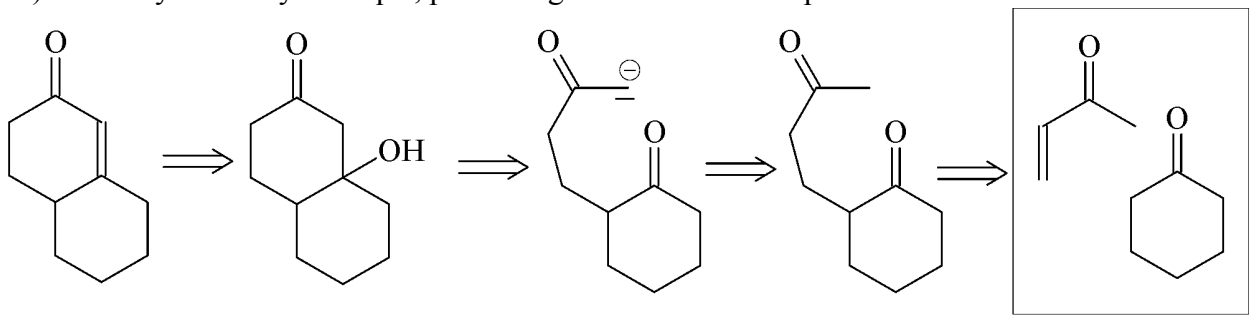
G4) Addition 1,4 de l'ion énolate de la propanone sur **P** (oxyde de mésityle) :



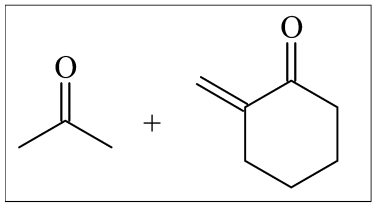
Cyclisation par aldolisation mixte, suivie de crotonisation, donnant **A** :



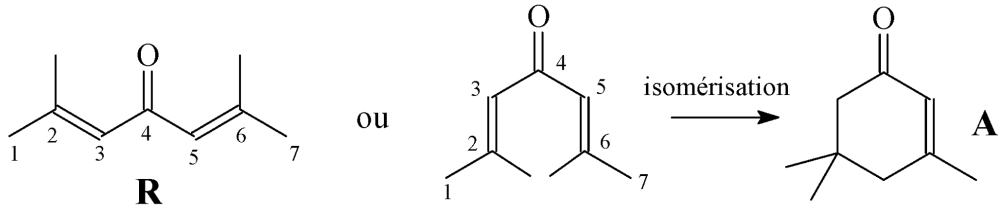
G5) Par analyse rétrosynthétique, par analogie avec la réaction précédente :



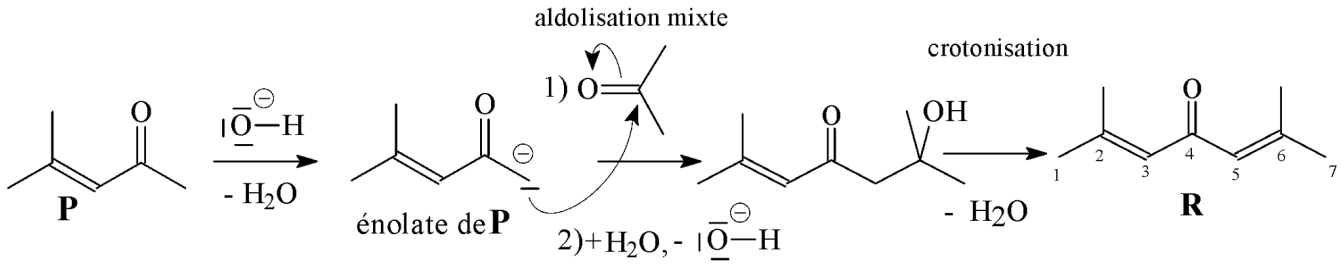
Autre solution :



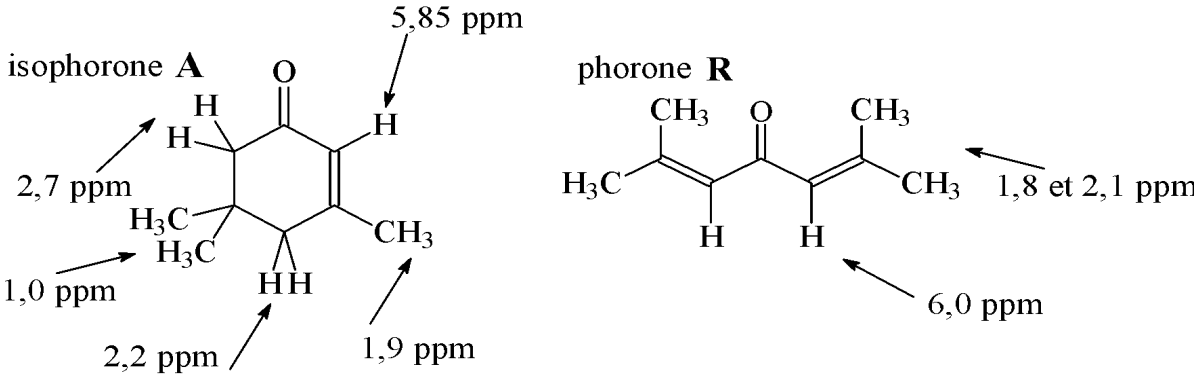
G6) L'isophorone est isomère de la phorone **R**.



G7) Réaction de l'énolate de **P** sur la propanone (aldolisation mixte), suivie de crotonisation.

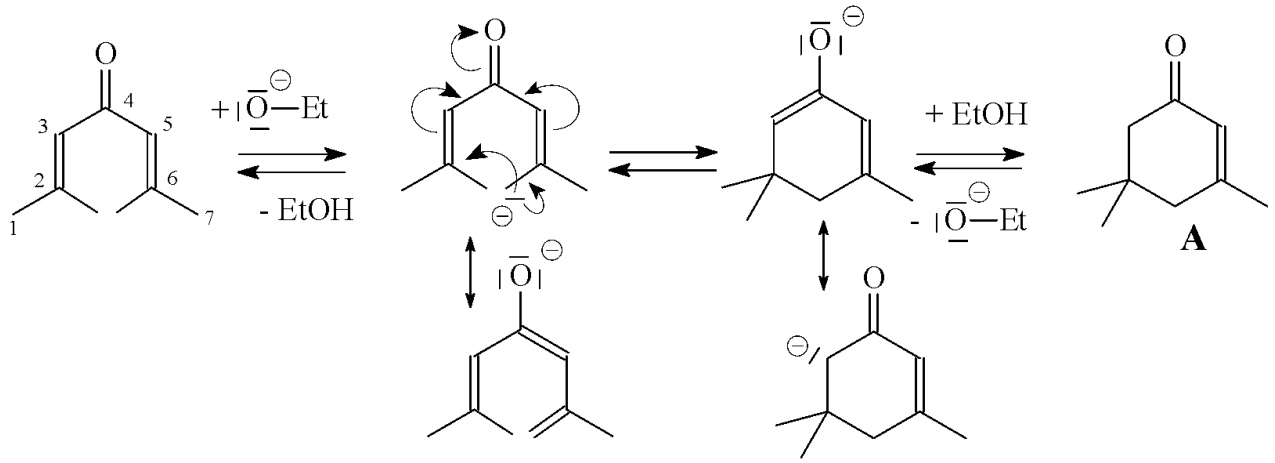


G8) Spectre 1 Spectre 2 (Explications des déplacements : ...)

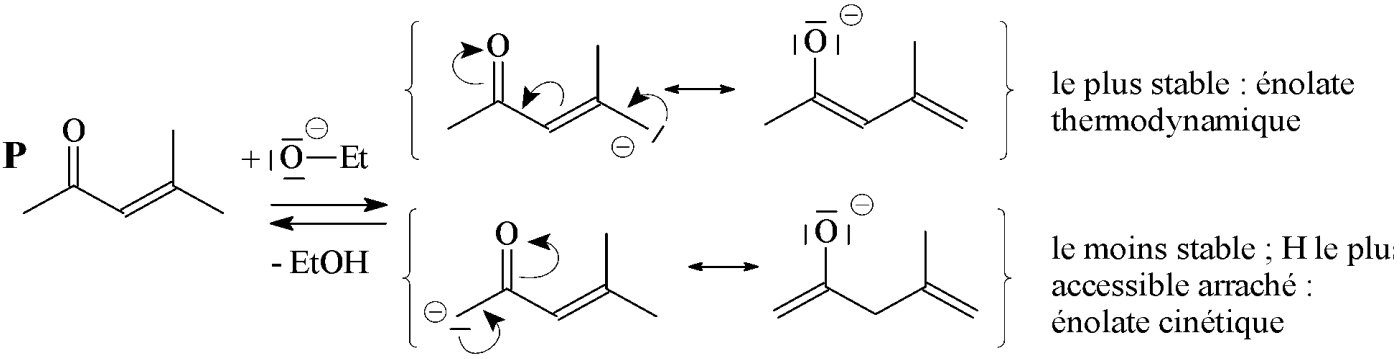


G9) La double liaison C=O de **R** apparaît à fréquence plus faible que celle de **A**, car plus conjuguée.

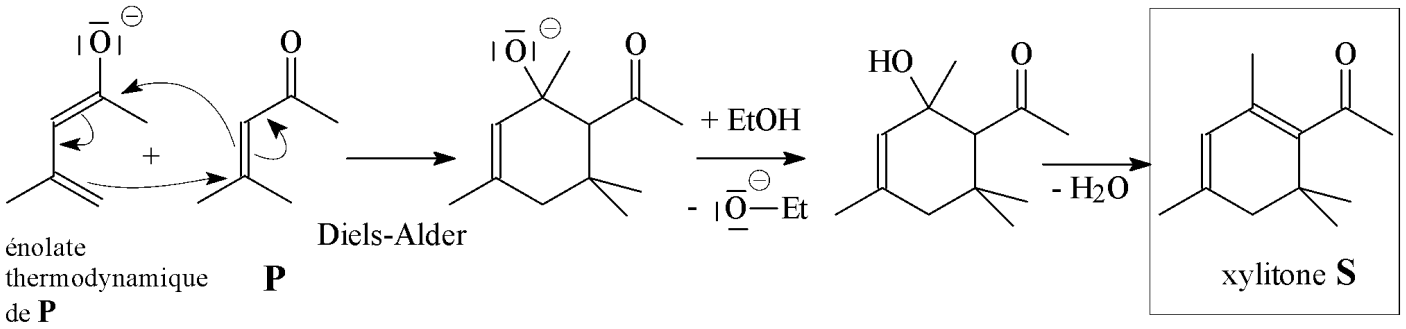
G10)



G11)



G12) Formation de la xylitone **S**.


énolate
thermodynamique
de **P**
P
Diels-Alder
+ EtOH
- O—Et
HO
O
- H_2O
xylitone **S**

G13) La force motrice de l'isomérisation donnant **T** est la formation d'un système très conjugué.

