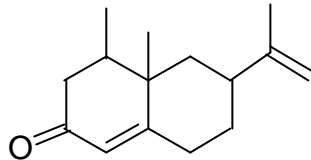


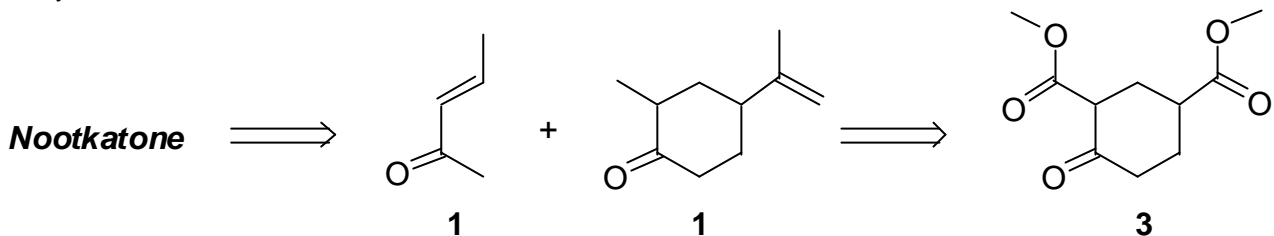
Problème IX

Synthèse de la Nootkatone (centrale 2003)

Cette partie porte sur la structure et la synthèse de la Nootkatone, sesquiterpène de formule ci-dessous :



Ce composé fut isolé pour la première fois du bois de cèdre d'Alaska puis plus tard de la pulpe de pamplemousse et d'autres agrumes. Sa structure a été déterminée en 1965 et sa synthèse totale a dès lors été l'objet de nombreuses recherches en raison de son utilisation dans l'industrie des parfums. La rétrosynthèse est la suivante :



la notation \Longrightarrow signifie "issu de "

I.A- Préparation du précurseur 1 : la pent-3-én-2-one

I.A.1) Aldolisation de l'éthanal

On fait réagir à 20°C de l'éthanal en présence de soude diluée. On obtient après réaction le 3-hydroxybutanal. Donner la formule topologique du produit formé et le mécanisme de sa formation.

I.A.2) Condensation croisée

a) Dans les mêmes conditions opératoires, un mélange d'éthanal et de propanone peut conduire à plusieurs produits, combien ?

Avec une méthode différente, la réaction conduit majoritairement à un produit A de formule brute $C_5H_{10}O_2$.

Le spectre RMN de A présente l'allure suivante (table fournie en annexe) :

- doublet pour 3H à 1,2 ppm ; singulet pour 3H à 2,2 ppm ;
 - doublet pour 2H à 2,4 ppm ; singulet pour 1H à 2,6 ppm ;
 - multiplet pour 1H autour de 4 ppm.
- b) Interpréter le spectre de RMN et donner la structure et le nom de A. Quelle est la multiplicité du signal situé autour de 4 ppm ?
- c) Préciser les conditions opératoires permettant d'obtenir A.

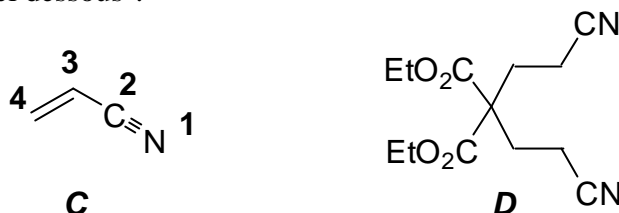
I.A.3) Obtention de la pent-3-én-2-one

Problème de synthèse

Préciser les conditions opératoires les plus favorables permettant de passer de A à la pent-3-én-2-one. Quel est le nom de cette transformation ?

I.B- Préparation du précurseur 3
I.B.1) Addition de Michaël

En présence d'une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol, le malonate de diéthyle (ou propanedioate de diéthyle, noté B) réagit sur l'acrylonitrile (ou propènenitrile, noté C) pour conduire à au composé D de formule ci-dessous :



- Donner la formule du mono-anion formé par action de l'éthanolate de sodium sur B. Justifier le caractère acide du malonate de diéthyle B
- En vous aidant du modèle de la mésomérie, montrer que C présente deux sites électrophiles. Quel est le nombre d'électrons délocalisés sur cette molécule ?
- Proposer un mécanisme de formation de D et justifier le fait qu'une quantité catalytique d'éthanolate de sodium suffit.
- On suppose que la réaction est régie par un contrôle frontalier. On donne les caractéristiques des orbitales moléculaires (O.M.) π de C (c_i représente le coefficient de l'orbitale atomique relative à l'atome i dans l'O.M. considérée)

Energie	$\alpha + 1,7\beta$	$\alpha + 0,8\beta$	$\alpha - 0,5\beta$	$\alpha - 1,6\beta$
C ₁	0,50	0,63	0,52	0,29
C ₂	0,60	0,20	-0,50	-0,59
C ₃	0,54	-0,47	-0,29	0,64
C ₄	0,31	-0,58	0,63	-0,41

- Préciser la HO (plus haute orbitale occupée) et la BV (plus basse orbitale vacante) de C. Selon l'approximation des orbitales frontières, quelle est l'orbitale vacante) de C. Selon l'approximation des orbitales frontières, quelle est l'orbitale de C qui joue un rôle privilégié lors de la formation de D ? Justifier.
- Dans l'hypothèse du contrôle orbitalaire, préciser la régiosélectivité lors de la réaction de C. Est-elle conforme au résultat expérimental ?

I.B.2) Hydrolyse exhaustive de D

L'hydrolyse en milieu basique de D conduit, après passage en milieu acide, au composé E de formule brute C₉H₁₂O₈.

- Donner la formule topologique de E.
- Rappeler le mécanisme de saponification de la fonction ester.

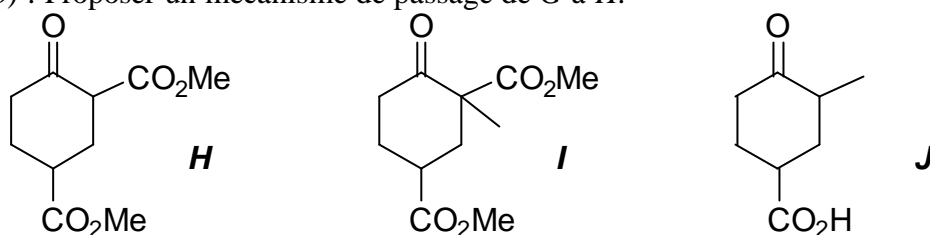
Problème de synthèse

I.B.3) Décarboxylation de *E*

Le chauffage de *E* permet de réaliser une monodécarboxylation conduisant à *F*. Expliquer pourquoi les fonctions acides carboxyliques de *E* n'ont pas toutes la même réactivité vis-à-vis de la décarboxylation. En déduire la structure de *F*.

I.B.4) Cyclisation de la chaîne carbonée

L'estérification exhaustive de *F* par le méthanol conduit à *G*. Placé en présence d'une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol, *G* évolue, entre autre, vers le composé cyclique *H* (*H* est le précurseur de **3**) : Proposer un mécanisme de passage de *G* à *H*.


I.C- Passage du précurseur 3 au précurseur 2
I.C.1) Méthylation de *H*

H placé en milieu basique est opposé à l'iodométhane, ce qui permet d'obtenir *I*.

- Donner un exemple de base utilisable pour cette réaction en justifiant soigneusement la réponse.
- Justifier la régiosélectivité de la méthylation.

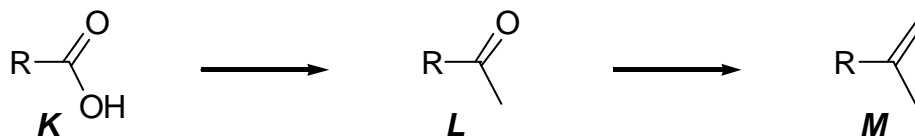
I.C.2) Protection de fonction

I est ensuite transformé en *J* (figure ci-dessus). La protection de la fonction cétone de *J* sous forme d'acétal avec l'éthane-1,2-diol échoue partiellement. En revanche, l'action de l'éthane-1,2-dithiol (analogue soufré de l'éthane-1,2-diol) conduisant au thioacétal *K* permet une protection efficace.

- Quelle est la réaction compétitive à la formation de l'acétal ?
- Proposer une structure pour *K*.

I.C.3) Fonctionnalisation de la chaîne latérale

a) On souhaite transformer la fonction acide carboxylique de *K* en une cétone méthyliée pour obtenir le composé *L*. En notant *K* sous la forme *RCOOH*, il s'agit donc d'effectuer la transformation ci-dessous :



Alors que l'iodure de méthylmagnésium ne permet pas de réaliser cette transformation, l'action de deux équivalents de méthyllithium suivie d'une hydrolyse en milieu acide (*MeLi* plus réactif que *MeMgI*) est couronnée de succès.

- Quelles réactions se produisent entre la fonction acide carboxylique et le méthyllithium ? (on appelle *K'* le produit obtenu)
 - Proposer un mécanisme pour le passage de *K'* à *L* en milieu acide.
- b) Proposer une méthode permettant de passer de *L* à *M* de formule ci-dessus.

Problème de synthèse

L'action d'une solution de dichloromercure (II) dans le méthanol permet de déprotéger la fonction cétone et obtenir **2** (voir début d'énoncé).

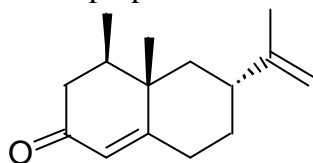
I.D- Obtention de la Nootkatone : annellation de Robinson

La réaction de **2** avec la (*E*)-pent-3-én-2-one (précurseur 1) en présence d'hydrure de sodium (NaH) conduit à la Nootkatone recherchée. Sachant que l'hydrure de sodium joue le rôle de base, proposer un mécanisme pour la réaction de **2** avec la (*E*)-pent-3-én-2-one.

I.E- Etude structurale

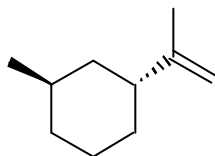
I.E.1) Préciser, en justifiant la réponse, le nombre de stéréoisomères possibles de la Nootkatone.

I.E.2) Le seul stéréoisomère possédant les propriétés odorantes est le suivant :



Quelle est la configuration des atomes de carbone asymétriques de ce stéréoisomère ?

I.E.3) Sachant que le substituant isoprényle se trouve en position équatoriale, donner une représentation de la conformation chaise correspondant à la structure ci-dessous.



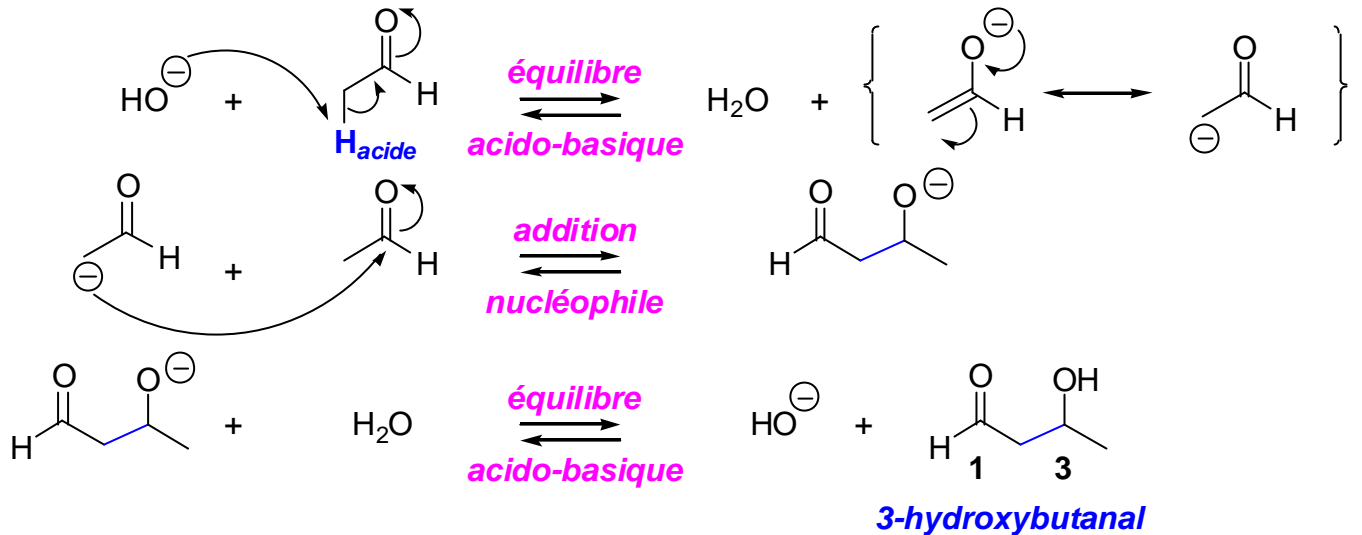
En déduire une représentation perspective de la Nootkatone.

Correction :

I.A- Préparation du précurseur 1 : la pent-3-én-2-one

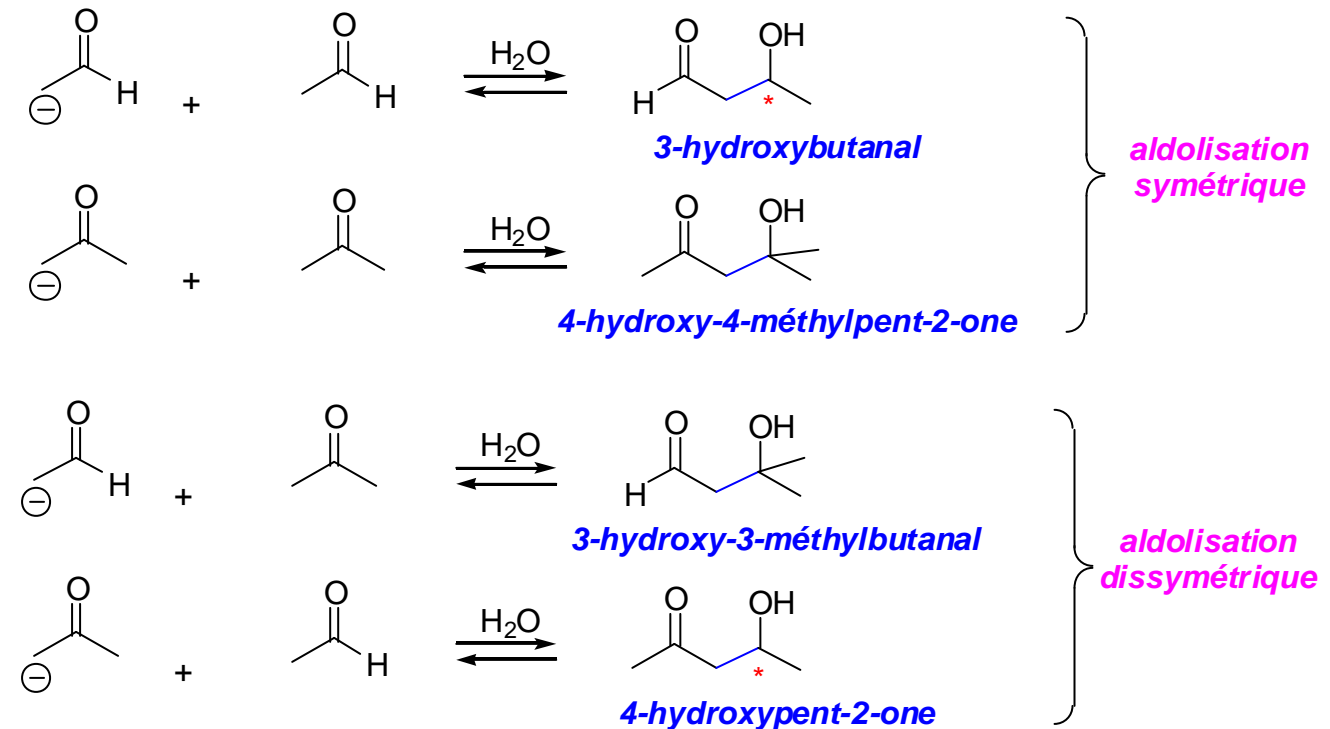
I.A.1) Aldolisation de l'éthanal

On fait réagir à 20°C de l'éthanal en présence de soude diluée. Il s'agit d'une réaction d'aldolisation effectuée en milieu basique, dont le mécanisme est le suivant :



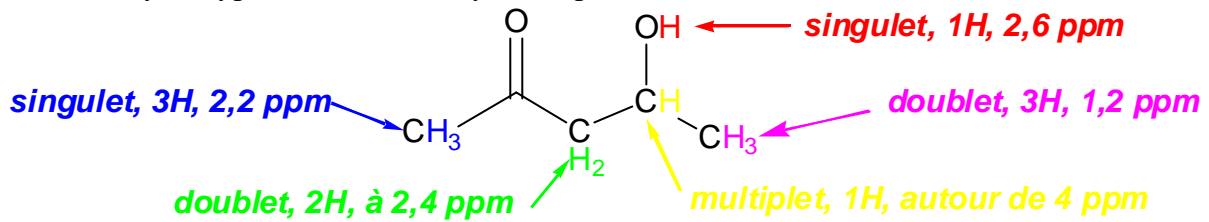
I.A.2) Condensation croisée

a) Dans les mêmes conditions opératoires, un mélange d'éthanal et de propanone peut conduire à plusieurs produits d'aldolisation-cétolisation symétrique ou dissymétrique :



Problème de synthèse

b) Avec une méthode différente, la réaction conduit majoritairement à un produit A de formule brute $C_5H_{10}O_2$, la 4-hydroxypent-2-one. L'analyse du spectre RMN de A confirme cette structure :

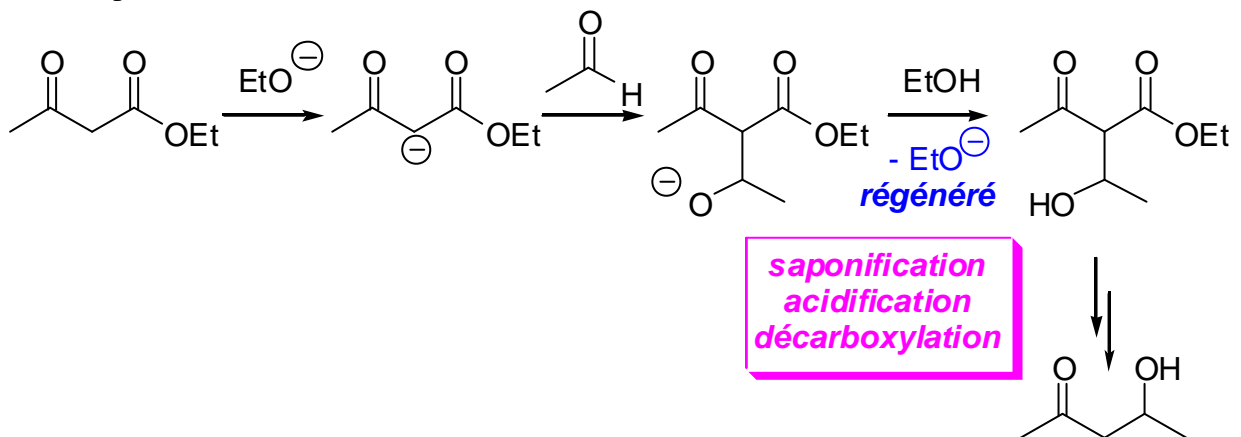


4-hydroxypent-2-one

c) Pour obtenir A de façon majoritaire, il faut traiter la propanone par une base forte telle que le LDA, puis ajouter à l'énolate de la propanone l'éthanal. Il y a cependant risque de réaction acido-basique de l'énolate de la propanone avec l'éthanal, conduisant à la formation de propanone et de l'énolate de l'éthanal si l'addition nucléophile sur l'éthanal est lente. Auquel cas, on obtient alors un mélange de composés comme ci-dessus :



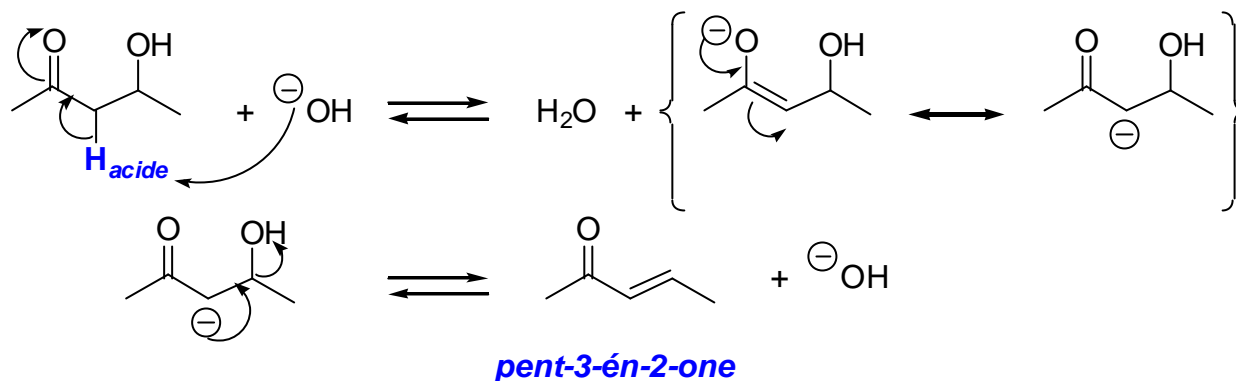
Pour obtenir A de façon majoritaire, le mieux est peut être de faire une synthèse de type malonique, à partir des composés suivants :



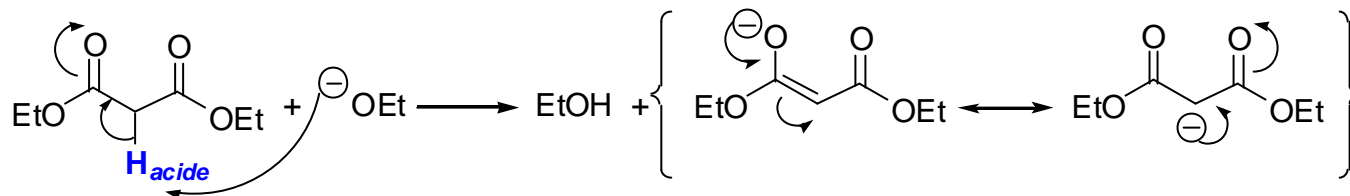
I.A.3) Obtention de la pent-3-én-2-one

Les conditions opératoires les plus favorables permettant de passer de A à la pent-3-én-2-one sont une déshydratation en milieu basique par chauffage. Il s'agit d'une réaction dite de «crotonisation», une crotone étant une α,β -énone. Cette réaction a lieu selon un mécanisme de type E1cb (faisant intervenir la formation d'un carbanion) :

Problème de synthèse

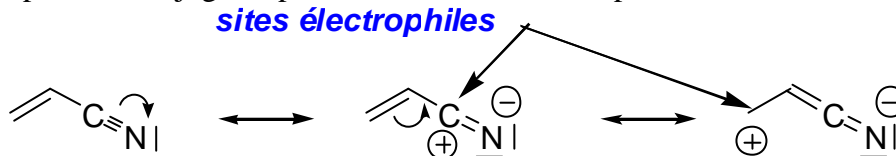

I.B- Préparation du précurseur 3
I.B.1) Addition de Michaël

a) La formule du mono-anion formé par action de l'éthanolate de sodium sur *B* est la suivante :



Le malonate de diéthyle présente un proton acide car sa base conjuguée est stabilisée par les 2 groupes $-\text{COOEt}$ à effets inductif et mésomère attracteurs.

b) *C*, molécule plane et conjuguée, présente deux sites électrophiles :



Le nombre d'électrons délocalisés sur l'acrylonitrile est de 4. 2 électrons de la double liaison $\text{C}=\text{C}$ et seulement 2 électrons de la triple liaison CN car les autres sont dans des orbitales moléculaires qui ne sont pas dans le plan de la molécule.

c) Le mécanisme de formation de *D* est une addition nucléophile 1,4 de l'anion du malonate sur l'acrylonitrile :