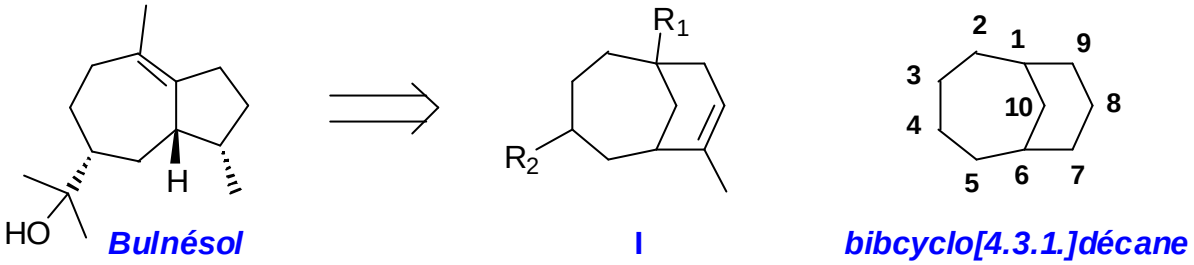
Problème X

Approche de synthèse du bulnésol (CCP 2003)

*Le bulnésol est un sesquiterpène de la famille des guaiazulènes qui entre dans la composition d'huiles essentielles extraites d'arbres. Son squelette de type hydroazulénique est constitué de deux cycles accolés à sept et cinq atomes de carbone. Marshall et coll. ont réalisé en 1969 une élégante synthèse du bulnésol racémique (Tetrahedron **1969**, 25, 2159) ayant comme précurseurs potentiels des composés bicycliques pontés de type **I** qui possèdent un squelette bicyclo[4.3.1]décane (schéma 1).*



Bulnésol **I** ***bibcyclo[4.3.1.]décane***

Schéma 1

NB : - Dans toute la suite du problème, on nommera ***molécule bicyclique*** pontée toute molécule qui possède un squelette de base de type bicyclo[4.3.1]décane. Les chiffres 4, 3, 1 correspondent au nombre d'atomes de carbone dans chaque branche des ponts. Une molécule ***bicyclique non pontée*** possède deux cycles accolés selon une liaison carbone-carbone comme le bulnésol.
- Les numérotations utilisées sont celles indiquées sur les formules du **schéma 1**.

I- Généralités

1- Représenter la formule développée du cyclopentadiène et celle de l'anion 1,3-cyclopentadiényle. Ces composés sont-ils aromatiques ? Justifier votre réponse.
2- Représenter de même le 1,3,5-cycloheptatriène et le cation 1,3,5-cycloheptatriényle. Ces composés sont-ils aromatiques Justifier votre réponse.
3- L'azulène est un composé bleu intense possédant la formule $C_{10}H_8$. C'est un isomère du naphtalène qui comporte deux cycles, un caractère aromatique et présente un moment dipolaire appréciable de 0,8 D. Donner sa formule semi-développée. Justifier l'existence d'un moment dipolaire.

Les ions énolates sont des nucléophiles. Les énolates attaquent de manière réversible le carbone des carbonyles d'aldéhydes ou de cétones (réaction d'aldolisation).

4- Qu'est-ce qu'un ion énolate ? Dans quelles conditions expérimentales le forme-t-on ?
5- Rappeler en prenant pour exemple le propanal ce qu'est une réaction d'aldolisation. Ecrire le bilan de la réaction et décrire les conditions expérimentales. Donner le mécanisme de l'aldolisation. Qu'appelle-t-on crotonisation ?

Les énolates et les nucléophiles carbonés apparentés peuvent s'additionner de façon conjuguée sur les composés carbonylés α,β-insaturés (addition 1,4). Cette réaction qui permet de former une nouvelle liaison C-C est connue sous le nom d'addition de Michaël.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 18 pages.

Lorsqu'un mélange de cyclohex-2-én-1-one et de malonate d'éthyle est traité par une quantité catalytique d'éthanolate de sodium dans l'éthanol, la réaction ci-après a lieu (s**chéma 2**).

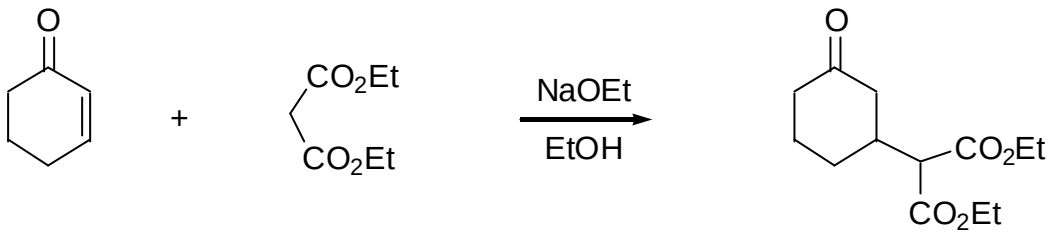


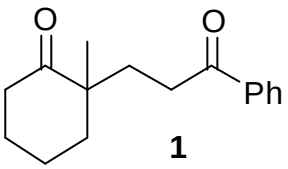
Schéma 2

6- Proposer un mécanisme pour cette réaction.

7- Pourquoi n'est-il pas nécessaire d'utiliser une quantité stœchiométrique de base dans cette réaction ?

Cette réaction peut avoir lieu avec de simples cétones.

8- Proposer une synthèse de la 1,5-dicétone **1** mettant en jeu une réaction d'addition de type Michaël.



1

L'utilisation de la méthylvinyl cétone (but-1-én-3-one) comme accepteur de Michaël permet de combiner la réaction d'addition de Michaël et la réaction d'aldolisation ce qui aboutit à la formation d'un nouveau cycle. Cette séquence porte le nom d'annellation de Robinson. Un exemple d'annellation de Robinson est donnée dans le **schéma 3**.

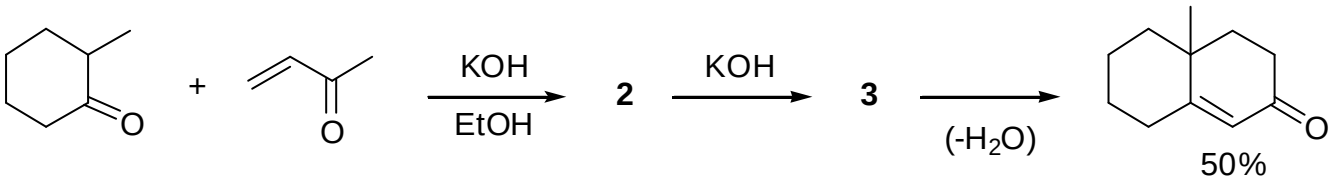


Schéma 3

9- Ecrire les formules semi-développées des produits intermédiaires **2** et **3**. Donner le mécanisme de formation de **2** et **3**. Pourquoi **3** conduit-il directement au produit d'élimination ?

Les différentes réactions qui viennent d'être rappelées vont être utilisées dans la synthèse du bulnésol.

II- Synthèse du bulnésol : études préliminaires

1- Combien le bulnésol possède-t-il de carbones asymétriques ? Donner leur configuration absolue à l'aide des règles de Chan, Ingold et Prélog en justifiant.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 18 pages.

Le β-cétoester **4** est traité par la méthylvinyl cétone en présence d'éthanolate de sodium pour fournir 5 ($C_{14}H_{22}O_4$) qui ne possède pas en infra-rouge d'absorption entre 3000 et 3500 cm^{-1}.

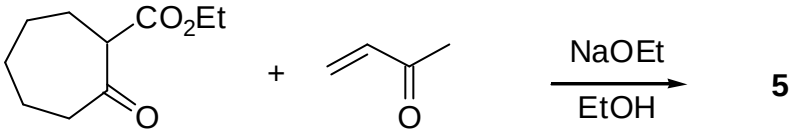


Schéma 4

2- Donner la formule semi-développée de **5**.

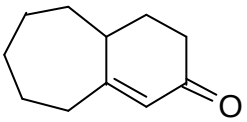
Le composé **5** est soumis à une réaction d'aldolisation intramoléculaire suivie de crotonisation en milieu acide. Deux composés sont ainsi formés. Le produit majoritaire **6** (83%) est une molécule bicyclique «pontée » de formule brute ($C_{14}H_{20}O_3$). Le produit minoritaire **7**, isomère de **6**, est aussi une molécule bicyclique mais de type « non pontée ».

	RMN ^1H (δ)	IR (υ)
Données ***spectrales partielles*** de 6	CH_3 : triplet, 1,28 ppm CH_3 : singulet, 1,69 ppm	Bande à 1740 cm^{-1} Bande à 1710 cm^{-1}

3- Donner les formules semi-développées de **6** et **7**.

Pour éliminer le produit **7**, le mélange des composés **6** et **7** est soumis à une réaction de saponification qui conduit aux produits **8** (issu de **6**) et **9** (issu de **7**) qui sont aisément séparés au niveau des traitements.

*Protocole expérimental : Le mélange de **6** et **7** est chauffé à reflux avec de la potasse (KOH) en excès dans le méthanol pendant 24 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel, celui-ci est dilué avec de l'eau et extrait avec de l'éther. La phase organique est lavée avec un peu de solution aqueuse de soude à 10%, de l'eau et enfin de l'eau saturée en NaCl. Après séchage de la phase organique sur $MgSO_4$, filtration et évaporation sous vide, le résidu obtenu fournit par distillation sous vide, l'énone **9**.*



9

*Les phases aqueuses alcalines sont rassemblées et acidifiées à froid avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique pour fournir l'acide carboxylique **8** qui précipite.*

4- Ecrire le schéma réactionnel conduisant à **9**. De quel type de réaction s'agit-il ?

5- Donner la formule semi-développée de **8**. Pourquoi 6 ne subit-il pas le même type d'évolution que **7** ?

6- Expliquer pourquoi les produits **8** et **9** sont facilement séparés lors des traitements, en reprenant chaque étape du mode opératoire et en précisant dans quelle phase se trouvent les différents composés et sous quelle forme.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 18 pages.

III- Synthèse du (±)-bulnésol

Dans un premier temps la synthèse du (±)-bulnésol a été tentée à partir du β-cétoester **10** substitué en position C(5). Le traitement de **10** par l'éthanolate de sodium en présence de méthylvinyl cétone conduit quantitativement à la formation du composé **11** ne comportant pas de système bicyclique. Quand le composé **11** a été soumis à une réaction d'aldolisation-crotonisation en milieu acide sulfurique concentré, aucun produit n'a pu être isolé (**schéma 5**). Il semble que dans ce cas, il se forme des composés solubles dans l'eau qui sont perdus lors des traitements.

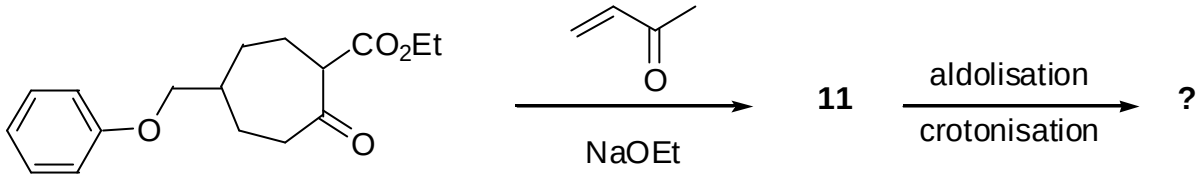


Schéma 5

Finalement, les auteurs ont pu réaliser la séquence réactionnelle souhaitée à partir du composé **12**, analogue de **11** substitué par un chlore sur le noyau aromatique (**schéma 6**). Le traitement de **12** par l'éthanolate de sodium en présence de méthylvinyl cétone conduit quantitativement à la formation du composé **13** ne comportant pas de système bicyclique. La séquence aldolisation-crotonisation en milieu acide sulfurique concentré de **13** permet d'obtenir le composé bicylique souhaité **14** ($C_{21}H_{25}O_4Cl$) de type **I**, avec un rendement de 66%.

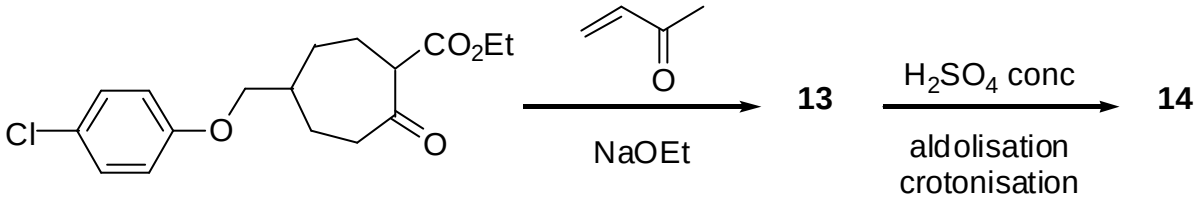


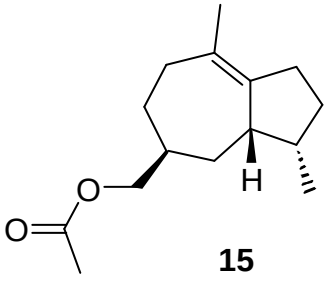
Schéma 6

1- Donner les formules semi-développées de **11**, **13** et **14** sans tenir compte de la stéréochimie.

2- Proposer une explication au résultat observé lors du traitement de **11** en milieu acide sulfurique concentré.

3- Les auteurs ont pu résoudre ce problème en introduisant un groupement chloré sur le noyau aromatique. Quel est son rôle ? Le choix d'un chlore vous paraît-il judicieux ?

Le composé **14** a pu être transformé en 8 étapes en dérivé **15**.



15

Le traitement de **15** par $LiAlH_4$ permet d'obtenir **16** qui est soumis à une oxydation de Jones (CrO_3, H_2SO_4) pour fournir **17** qui est ensuite estérifié par le diazométhane (CH_2N_2) ce qui conduit à **18**.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 18 pages.

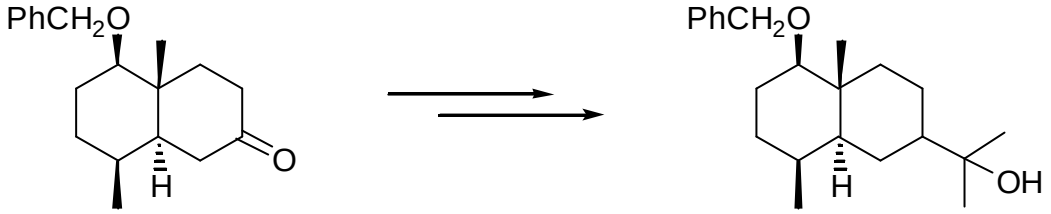
4- Le diazométhane est habituellement représenté comme un hybride de résonance entre deux structures de Lewis. Ecrire ces deux structures. Proposer un mécanisme qui rende compte de la formation d'un ester RCO_2Me à partir d'un acide carboxylique traité par CH_2N_2.

5- Donner les formules semi-développées de **16**, **17** et **18** en précisant leur stéréochimie.

6- Deux étapes permettent de transformer **18** en bulnésol. Quelles sont-elles ? Préciser les réactifs nécessaires.

Une autre synthèse totale du bulnésol a été réalisée par Heathcock et Racliffe (*J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *97*, 1746), par réarrangement d'un squelette bicyclique. Un intermédiaire avancé de cette synthèse est le composé bicyclique **20** qui a été synthétisé à partir de la cétone bicyclique **19**.

7- Proposer une suite de réactions permettant de transformer **19** en **20**.



19 **20**

Schéma 7

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 18 pages.

Correction :

I- Généralités

1- Les formules développées du cyclopentadiène et celle de l'anion 1,3-cyclopentadiényle sont les suivantes :

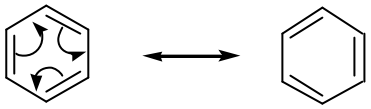


cyclopentadiène ***anion cyclopentadiényle***

Un composé aromatique est un composé :

- cyclique et plan
- comportant 4n+2 (n étant un entier naturel) électrons π conjugués et délocalisable dans le cycle dans le cycle.

L'exemple classique est celui du benzène, composé cyclique, plan à 6 électrons π conjugués dans le cycle :

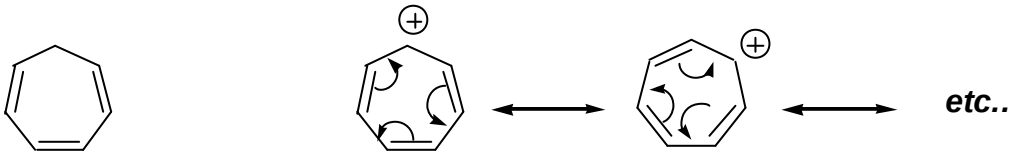


benzène

Le cyclopentadiène est un composé cyclique, à 4 électrons p conjugués. Ce n'est donc pas un composé aromatique : il s'agit en fait d'un composé anti-aromatique (à 4n électrons π conjugués dans un cycle).

L'anion cyclopentadiényle est un composé cyclique, à 6 électrons π conjugués (4 des doubles liaisons et 2 du doublet non liant). Il s'agit donc d'un composé aromatique.

2- On représente de même le 1,3,5-cycloheptatriène et le cation 1,3,5-cycloheptatriényle :



cycloheptatriène ***cation cycloheptatriényle*** ***etc..***

Le cycloheptatriène n'est pas aromatique bien que comportant 6 électrons π conjugués dans le cycle. Ceux-ci ne sont pas en fait délocalisables en raison de la présence du CH_2.

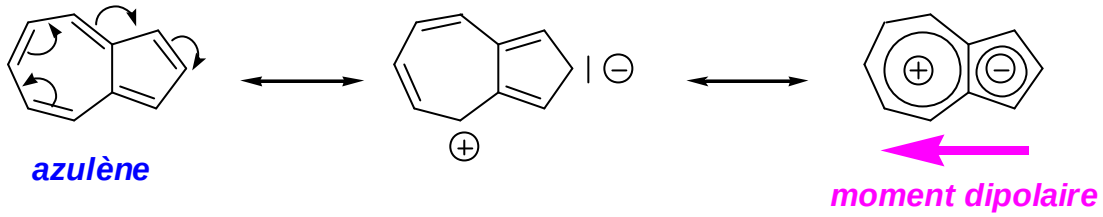
Le cation cycloheptatriényle est lui aromatique : il possède 6 électrons π conjugués et délocalisables dans le cycle en raison de la lacune électronique porté par le CH^+.

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 18 pages.

3- L'azulène a pour formule semi-développée :

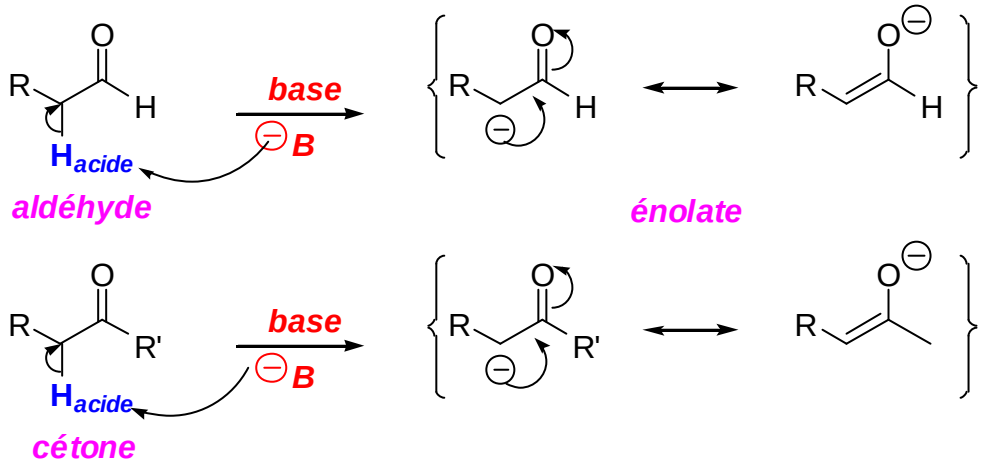


L'existence d'un moment dipolaire se justifie à partir de l'écriture de formes mésomères (cycle à 7 dérivant du cation cycloheptatriényle aromatique et cycle à 5 dérivant de l'anion di cyclopentadiényle aromatique).

4- Un ion énolate est formé à partir d'une cétone ou d'un aldéhyde et d'une base. Le pKa du couple cétone-aldéhyde/ion énolate est supérieur à 23. Pour le former de manière quantitative, on peut utiliser comme base forte :

- NaH ou KH (hydrure de sodium ou de potassium) ;
- NaNH2 (amidure de sodium) ;
- LDA (amidure de diisopropyle de lithium).

Il s'agit de la réactivité en α de la fonction carbonyle C=O, due à la présence d'un proton acide, l'ion énolate étant stabilisé par effets inductif et mésomère attracteurs de C=O :



Remarque : La soude NaOH en solution aqueuse (pKa de 14) n'est pas une base assez forte pour déprotonner de manière quantitative une cétone ou un aldéhyde pour former un énolate. L'équilibre est peu déplacé vers la formation de l'énolate correspondant.

5- La réaction d'aldolisation sur l'exemple du propanal est la réaction qui conduit 2-méthyl-3-hydroxypentanal en présence de quantités de base faible telle que la soude en solution aqueuse. Le mécanisme est le suivant :

- formation de l'énolate du propanal de manière non quantitative, une base faible comme la soude étant utilisée ;
- addition nucléophile de l'énolate sur du propanal non déprotonné ;
- équilibre acido-basique et formation de l'aldol avec régénération de la base :

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 18 pages.