



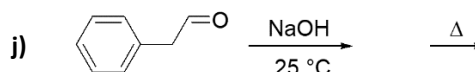
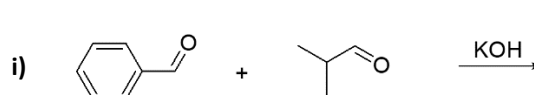
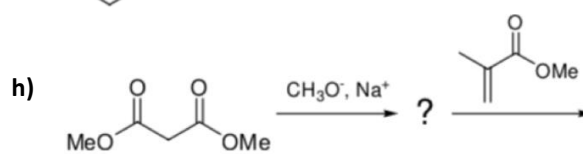
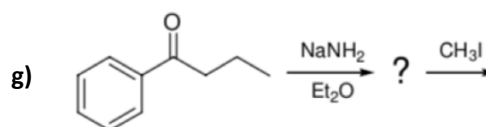
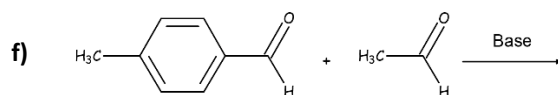
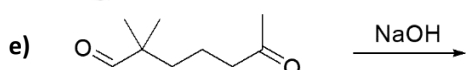
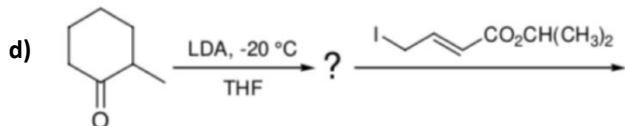
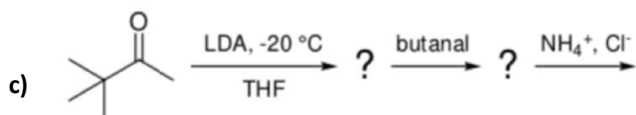
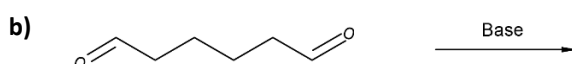
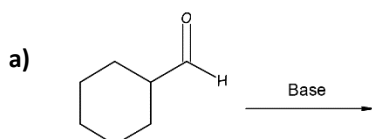
D1 – Nucléophilie des énolates

Extraits de rapports récents

- Certains ne font pas la distinction entre aldéhyde et cétone ou encore confondent la tautomérie cétoénolique avec la mésomérie de l'anion énolate. (X)
- Le caractère labile des atomes d'hydrogène adjacents aux groupes mésomères attracteurs est oublié lorsque les composés ne sont pas de simples aldéhydes ou cétones énolisables (comme le nitroéthane ou le propanenitrile par exemple). (Centrale)
- Très peu de candidats savent justifier la différence de basicité entre l'énolate d'une cétone et celui d'un ester. (X)
- La réactivité nucléophile d'un énol est peu considérée. (X)
- Certains candidats persistent à faire l'élimination finale de la crotonisation avec un mécanisme en milieu acide. (X)
- Le mécanisme E1_{CB} semble être ignoré d'une grande partie des candidats. (X)
- Il reste de vastes confusions entre les réactivités de l'hydrure de sodium et d'autres agents réducteurs tels que NaBH₄ ou LiAlH₄. Cela est particulièrement gênant lors de la déprotonation des hydrogènes situés en alpha de cétones quand le candidat propose une réduction de la cétone par l'hydrure de sodium. (X)

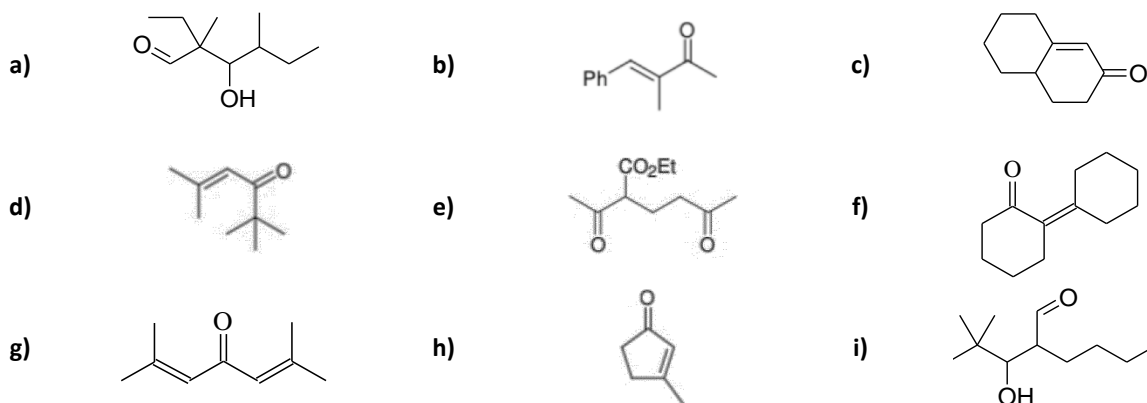
1. Représenter les produits d'une synthèse

Nommer la(les) réaction(s) mises en jeu et identifier les espèces chimiques produites par les séquences suivantes :



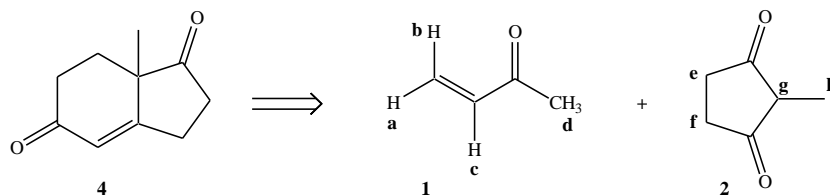
2. Rétrosynthèse

Proposer des réactifs permettant de former les espèces chimiques suivantes :



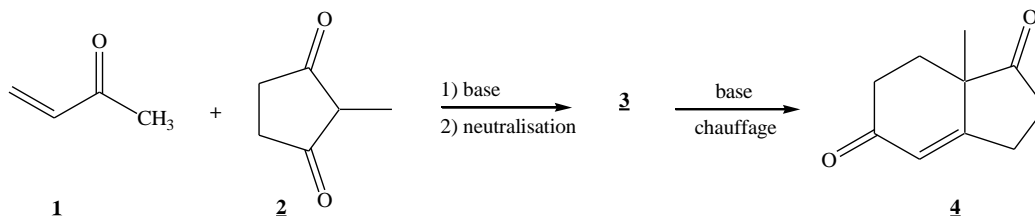
3. Annélation de Robinson

Le composé 4 est obtenu à partir des composés 1 et 2 représentés ci-dessous.



1. Nommer les composés 1 et 2.
2. Combien de signaux devrait présenter le spectre RMN ^1H du composé 2 ?

On fait réagir les composés 1 et 2 en milieu faiblement basique.



3. Expliciter la formation de l'espèce chimique 4.

4. Racémisation

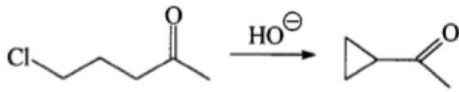
Les solutions de (S)-3-phénylbutan-2-one (**A**) perdent leur activité optique en présence d'une base ou d'un acide.

1. Représenter la molécule de (S)-3-phénylbutan-2-one en représentation de Cram. Expliciter les règles conduisant à l'attribution du stéréodescripteur R ou S.
2. En présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol, justifier la racémisation de **A**. Justifier ce résultat par l'écriture d'un mécanisme réactionnel.
3. En présence d'APTS, **A** se racémise également. Justifier ce résultat par l'écriture d'un mécanisme réactionnel.

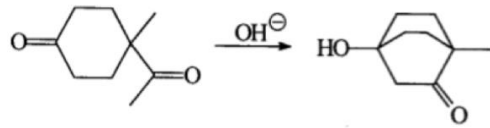
5. Cyclisations

1. Proposer une explication aux formations de cycles représentées ci-dessous :

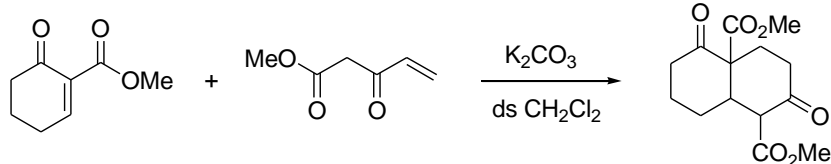
a)



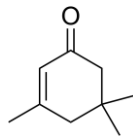
b)



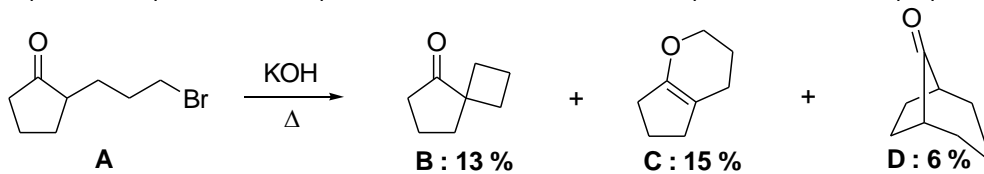
2. Proposer une explication à la transformation suivante.



3. La propanone, chauffée en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol, conduit à l'isophorone représentée ci-après. La base n'intervient pas dans le bilan réactionnel et il se forme de l'eau comme seul autre produit. Expliquer cette transformation et écrire les mécanismes réactionnels des réactions mises en jeu.



4. Lorsque l'espèce chimique **A** est traité par une base, on obtient trois composés isomères. Expliquer leur formation.

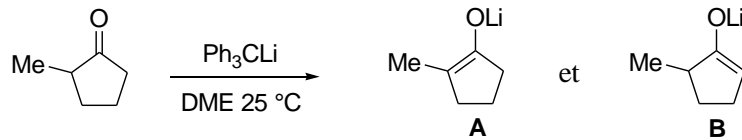


6. Iodation d'une cétone

- La 2,2,4-triméthylpentan-3-one est traitée par du diiode en milieu basique (HO^-). On obtient **A** ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{OI}$). Interpréter à l'aide d'un mécanisme réactionnel.
- La butanone est traitée en milieu acide par du diiode. On obtient la 3-iodobutanone. Interpréter à l'aide d'un mécanisme et justifier la régiosélectivité.
- Une manière historique d'identifier une méthylcétone consiste à la mettre en présence de diiode en milieu basique (test iodoforme). Une cétone triiodée instable à cause du groupe inductif attracteur $-\text{Cl}_3$ est un intermédiaire réactionnel dans ce test caractéristique. Proposer un mécanisme conduisant à la production d'iodoforme CHI_3 , solide jaune clair, dont la formation indique la présence d'un méthylcétone dans l'échantillon test.

7. Influence des conditions expérimentales

Selon les conditions expérimentales, la 2-méthylcyclopentanone peut conduire à deux ions énolate différents en présence d'une base forte, le (triphénylméthyl)lithium, en solution dans le 1,2-diméthoxyéthane (DME) :

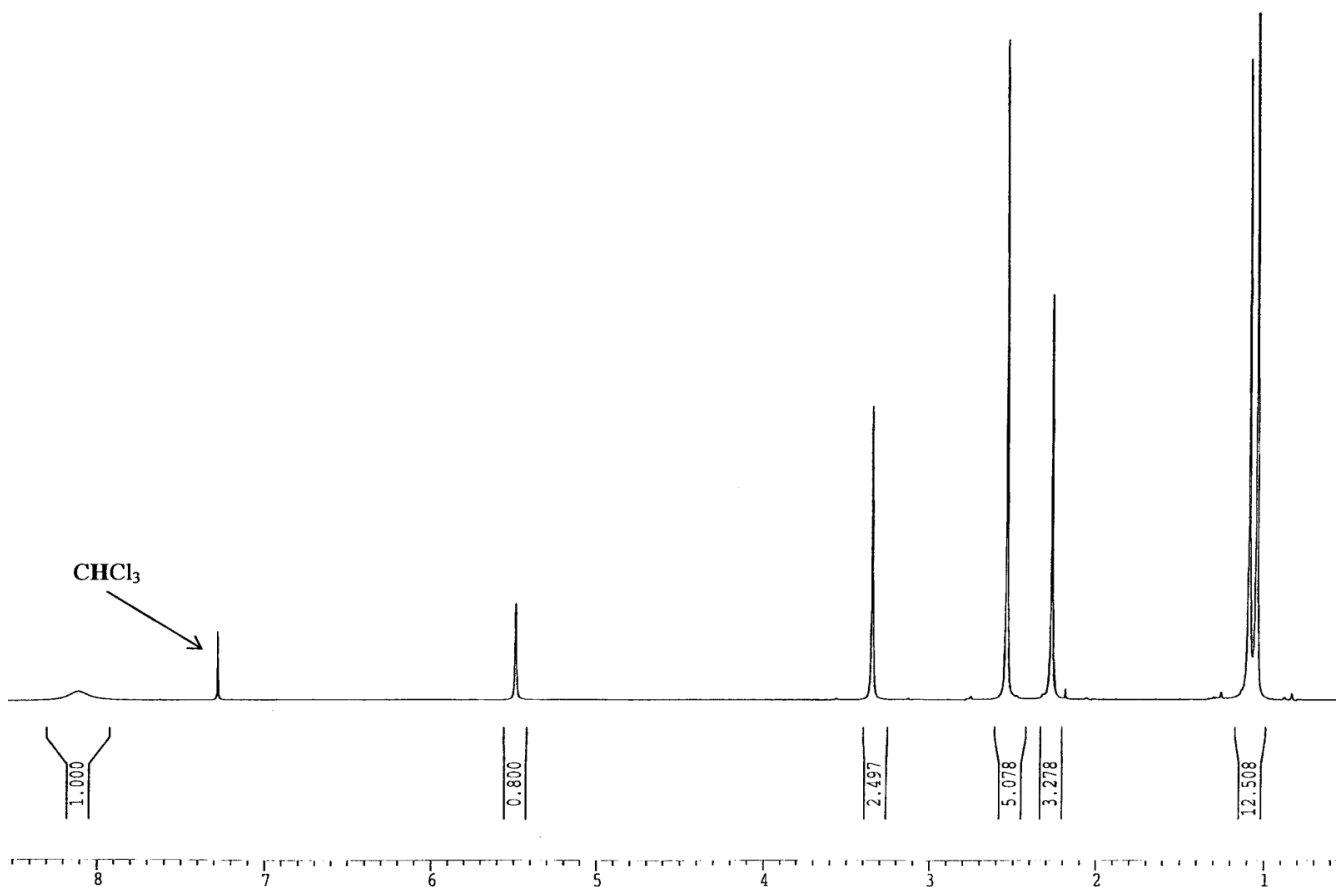
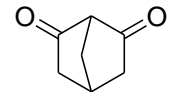


Le pK_a du couple $\text{Ph}_3\text{CH}/\text{Ph}_3\text{C}^-$ vaut 33.

1. Si on additionne la cétone à la solution de base dans le DME, on observe la formation de **A** (28 %) et **B** (72 %). Quelle est la nature du contrôle, cinétique ou thermodynamique ? Justifier la régiosélectivité.
2. Si on additionne la base à la solution de cétone dans le DME, on observe la formation de **A** (94 %) et **B** (6 %). Mêmes questions.
3. En déduire une méthode permettant d'accéder à la 2,2-diméthylcyclopentanone.

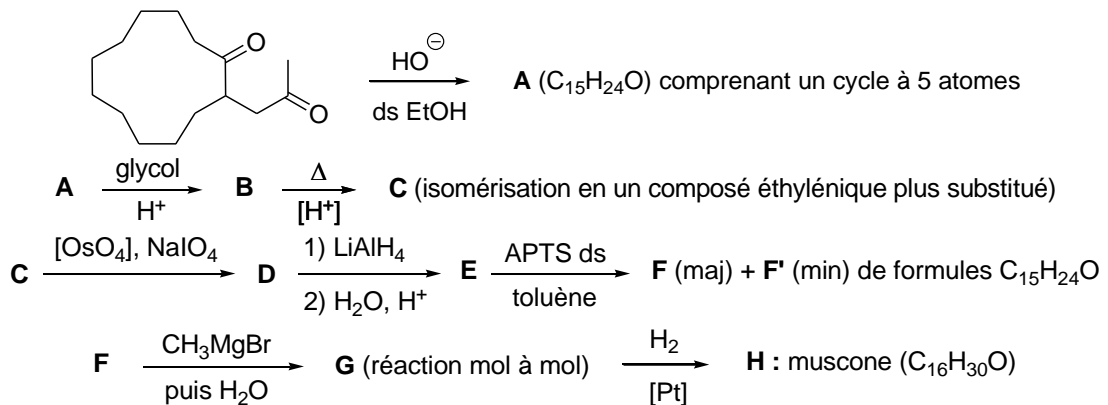
8. Équilibre céto-énolique

1. Représenter l'énol associé à la dimédone (ou 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione).
2. Attribuer les signaux du spectre de RMN ^1H de la dimédone dans le chloroforme deutéré. En déduire le pourcentage d'énol dans le mélange. En supposant que l'équilibre thermodynamique est réalisé lors de la réalisation du spectre, calculer la constante d'équilibre de la réaction de tautomérie.
3. Avec la pentane-2,4-dione, l'énol représente 85 % du mélange cétone-énol, alors qu'il représente 0 % du mélange avec la dicétone ci-contre. Expliquer cette différence.



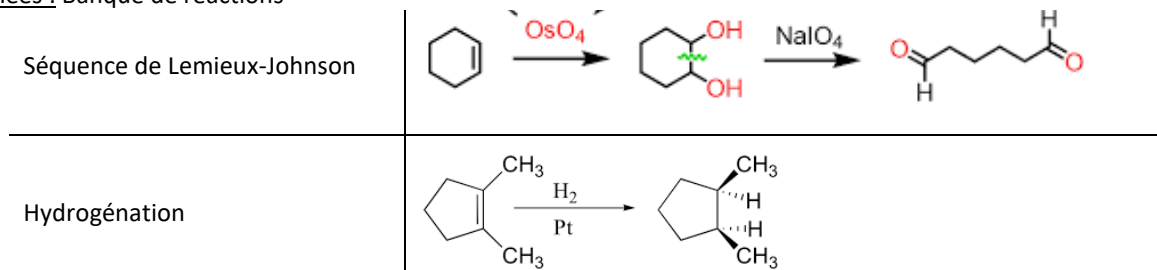
9. Synthèse de la muscone

Utilisée en parfumerie, la muscone a pu être synthétisée selon un enchaînement réactionnel dont voici la fin :



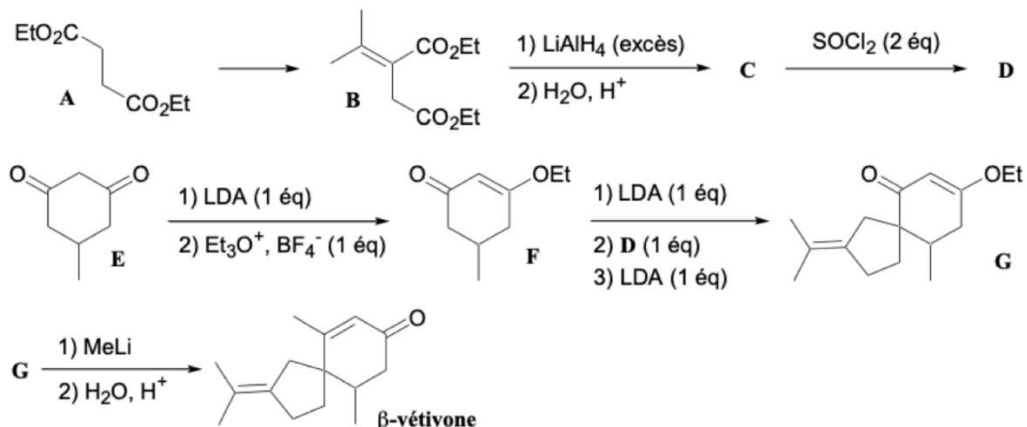
1. Identifier les différents composés formés. On précise que la transformation $\text{F} \rightarrow \text{G}$ est sous contrôle frontalier.
2. Justifier l'intérêt de la réaction $\text{A} \rightarrow \text{B}$.

Données : Banque de réactions



10. Synthèse de la β -vétivone

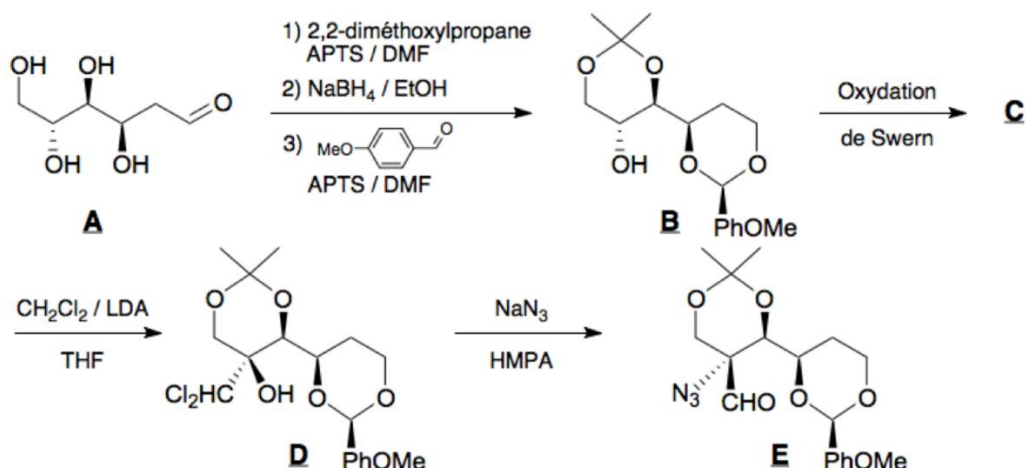
Une synthèse de la β -vétivone, constituant de l'huile de vétiver utilisée en parfumerie pour ses notes boisées, est reproduite.



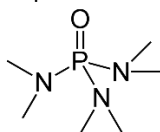
1. Indiquer les réactifs nécessaires à la transformation de l'espèce chimique **A** en espèce chimique **B**.
2. Représenter les entités des espèces chimiques **C** et **D** sachant que la réduction d'un ester $\text{R-CO}_2\text{Et}$ par LiAlH_4 suivie d'une hydrolyse acide fournit un alcool primaire $\text{R-CH}_2\text{OH}$, et que le chlorure de thionyle SOCl_2 sert à substituer un groupe hydroxyle par un atome de chlore.
3. Identifier l'intermédiaire réactionnel formé par action du LDA sur **E**. Justifier la formation de **F**.
4. Expliquer la formation de **G** à partir de **F**.
5. Expliquer la formation de la β -vétivone à partir de **G**.

11. Synthèse de la myriocine

La séquence réactionnelle suivante est extraite de la synthèse totale de la myriocine par Yoshikawa :

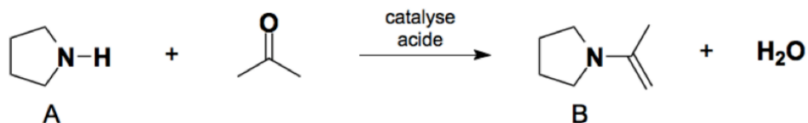


1. Représenter les intermédiaires de synthèse non isolés lors de la transformation de l'espèce chimique **A** en espèce chimique **B**.
2. Préciser les mécanismes réactionnels des réactions utilisées lors des étapes 1) et 2) de la transformation de **A** en **B**.
3. Représenter la structure de l'espèce chimique **C**. Commenter le rôle des réactions précédentes.
4. Préciser le mécanisme réactionnel de la transformation de **C** en **D** sachant que le LDA agit sur le dichlorométhane. Justifier la stéréosélectivité.
5. Donner une représentation de Lewis de l'anion azoture N₃⁻. Préciser le mécanisme réactionnel de formation de **E**. Justifier la stéréosélectivité.
6. En raisonnant à partir de formules mésomères, justifier l'intérêt de l'hexaméthylphosphoramidate HMPA (dont l'entité chimique est représentée ci-dessous) comme solvant pour la dernière étape de cette séquence.



12. Utilisation d'une énamine

En présence d'un catalyseur acide, un dérivé carbonylé et une amine secondaire réagissent ensemble pour former une énamine, réactif nucléophile présentant des analogies avec les énolates. Dans le cas les réactifs sont la pyrrolidine **A** et la propanone, l'énamine **B** est obtenue. L'équation de la réaction modélisant la transformation s'écrit :



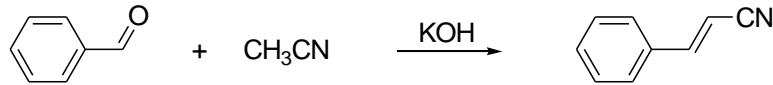
1. Justifier le nom d'énamine donné l'espèce chimique **B**. Proposer un mécanisme réactionnel pour sa formation.
2. À quelle condition un composé carbonylé peut-il former une énamine par réaction avec une amine secondaire ?
3. Proposer une méthode expérimentale pour obtenir **B** avec un bon rendement.

Par analogie avec les énolates, les énamine peuvent être alkylées sur le site nucléophile carboné.

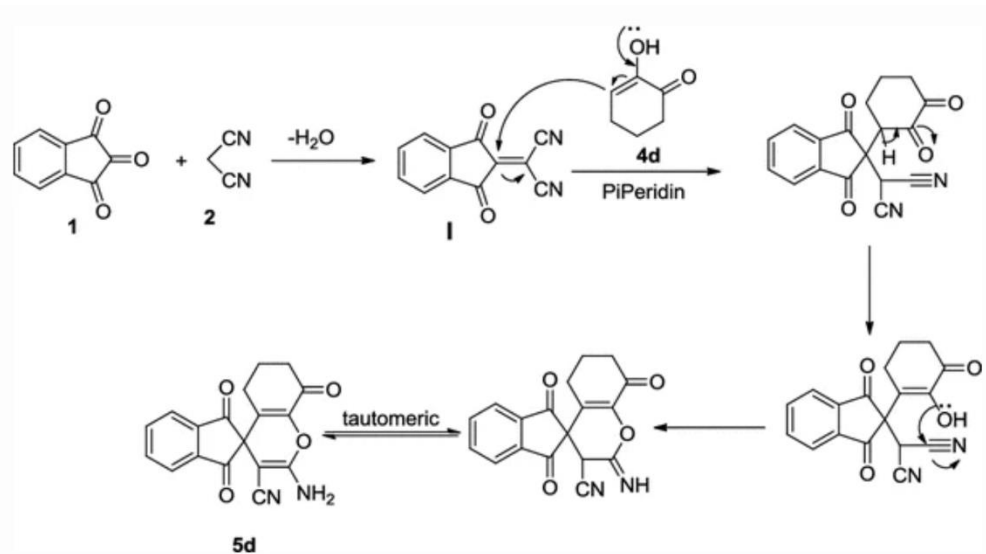
4. En vous appuyant sur l'écriture de mécanismes réactionnels, représenter les produits de C-alkylation par l'iodométhane sur l'énolate issu de la propanone d'une part, et sur l'énamine **B** d'autre part. On précise que le produit d'alkylation de l'énamine est un halogénure d'iminium.
5. Montrer que l'hydrolyse acide de l'halogénure d'iminium permet de former le produit de C-alkylation de l'énolate.
6. Quel avantage voyez-vous à passer par une énamine pour réaliser l'alkylation d'une cétone. ?

13. Utilisation d'acétonitrile

1. Ecrire le schéma de Lewis de l'acétonitrile (ou éthanenitrile) CH_3CN et justifier sa relative acidité ($\text{p}K_a \sim 25$).
2. Proposer un mécanisme pour la réaction suivante :



3. Le malonitrile $\text{NC-CH}_2\text{-CN}$ est facilement déprotoné pour conduire à un anion **A**. Justifier l'acidité remarquable ($\text{p}K_a = 12$) du malonitrile.
4. Lorsque deux équivalents de l'anion **A** sont mis en présence de la cyclohexane-1,4-dione, on obtient une espèce chimique de formule brute $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4$. Représenter **B** et expliquer sa formation.
5. Le malonitrile est utilisé dans la séquence « one pot » très efficace présentée ci-dessous. Le mélange de ninhydrine **1** et de malonitrile **2** forme d'abord l'espèce chimique **I**. Lorsque la cyclohexane-1,2-dione est ensuite introduite conjointement à une base comme la pipéridine, le système évolue spontanément sans intervention de l'expérimentateur vers le produit polycyclique **5d**. Analyser le schéma ci-dessous et caractériser les étapes de cette transformation spontanée.



14. Proposition de mécanisme réactionnel

Question pour un-e organicien-ne dans l'âme : proposer un mécanisme réactionnel pour rendre compte de la transformation suivante :

