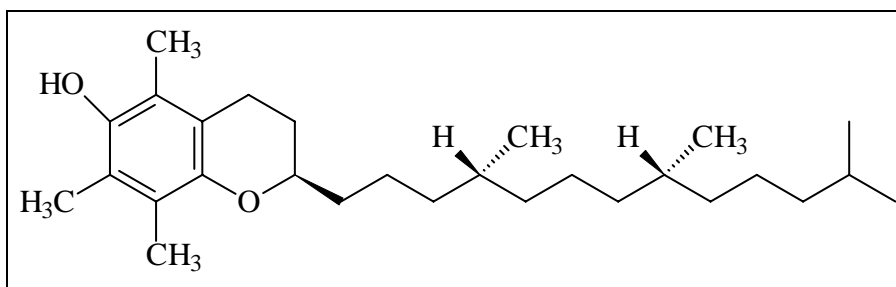
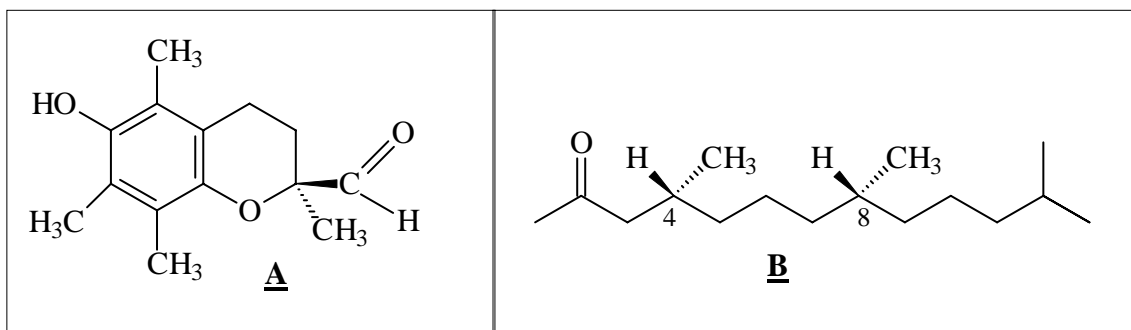


# EXERCICES de RÉVISION

## Synthèse de la vitamine E

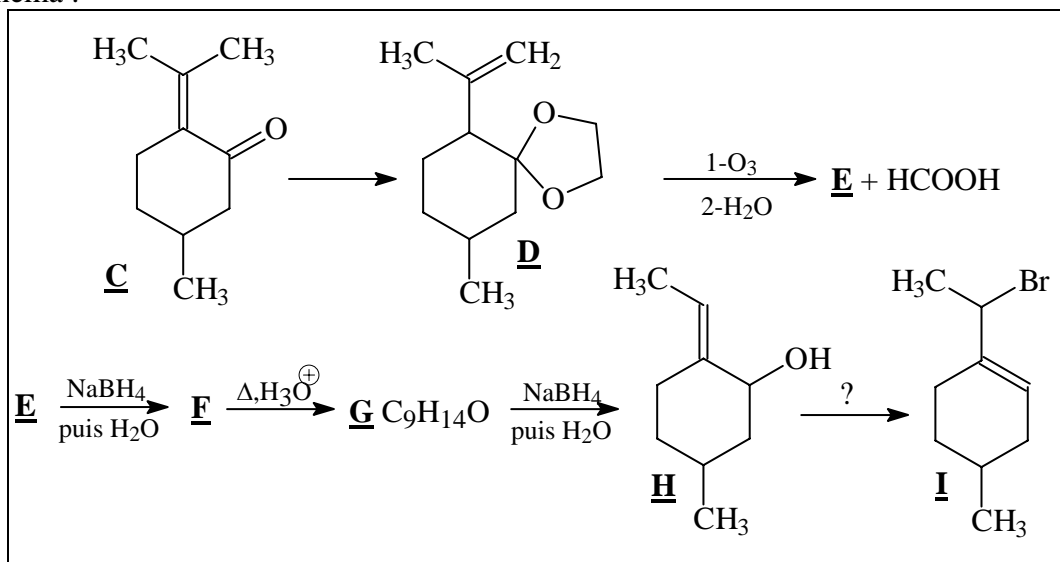


On condense une partie aromatique **A** et la chaîne latérale **B**.



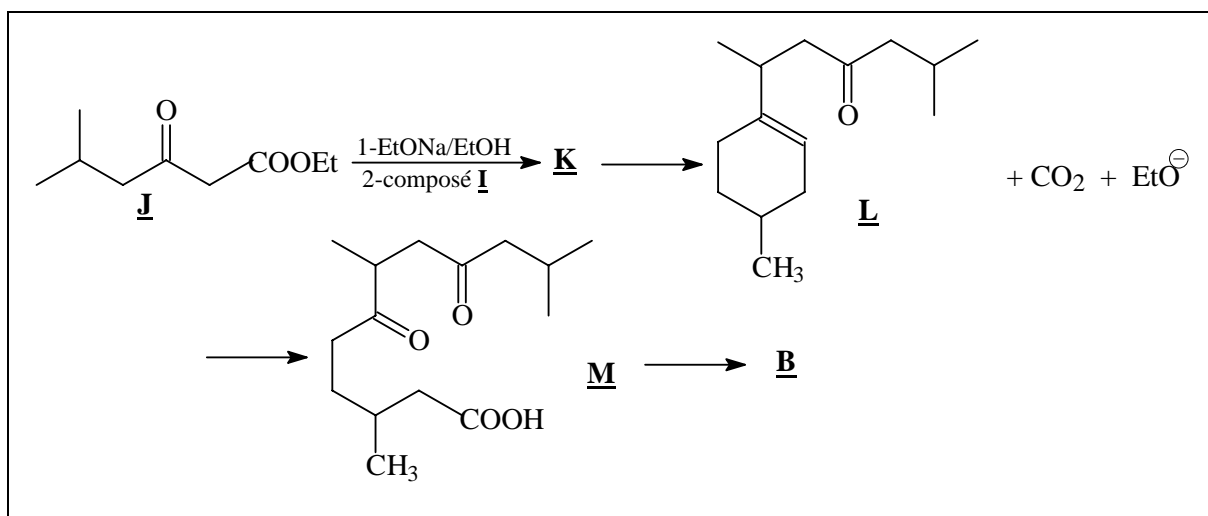
I-1- Donner la configuration de tous les carbones asymétriques de **A** et **B**.

2- Le composé **B** est synthétisé à partir de la molécule **C**. On passe d'abord de **C** à **I** suivant le schéma :



- On protège la fonction carbonyle de **C** en formant le composé **D**. Simultanément on observe la migration de la double liaison éthylénique. Quel est le réactif nécessaire pour réaliser la protection du carbonyle ? Donner uniquement le mécanisme de cette réaction en précisant les conditions opératoires.
- Donner les structures des composés **E** et **F**.
- Le passage de **F** à **G** se fait en deux étapes. La première est la déprotection de la fonction carbonyle. Préciser la seconde en donnant la formule de **G** ainsi que son mécanisme de formation.
- Imaginer une suite de réactions, en précisant les conditions opératoires, pour passer de **H** à **I**.

II-La fin de la synthèse du composé **B** est donnée dans le schéma suivant :

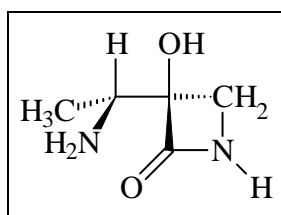


- Donner, en précisant les conditions expérimentales, le mécanisme de formation du dérivé **J** à partir du 3-méthylbutanoate d'éthyle et de l'éthanoate d'éthyle.
- Donner la structure de **K**.
- Préciser les conditions opératoires des transformations :  
 $\underline{\mathbf{K}} \rightarrow \underline{\mathbf{L}}$      $\underline{\mathbf{L}} \rightarrow \underline{\mathbf{M}}$      $\underline{\mathbf{M}} \rightarrow \underline{\mathbf{B}}$
- De quel isomère de la pulégone **C** doit-on partir pour obtenir la configuration souhaitée du carbone 4 dans le composé **B** ? Justifier.

III- Détailler le passage de **A** et **B** à la vitamine E.

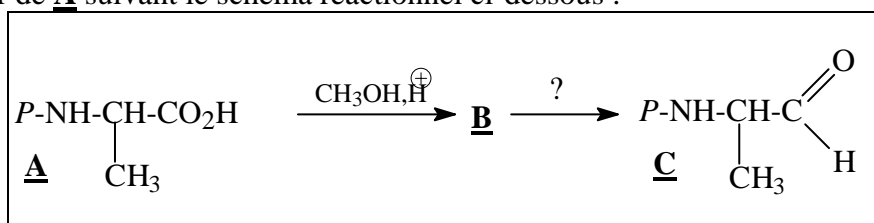
## Synthèse d'un inhibiteur d'enzyme

A- On envisage la synthèse d'un inhibiteur de la D-Alanine ligase **X** de formule :



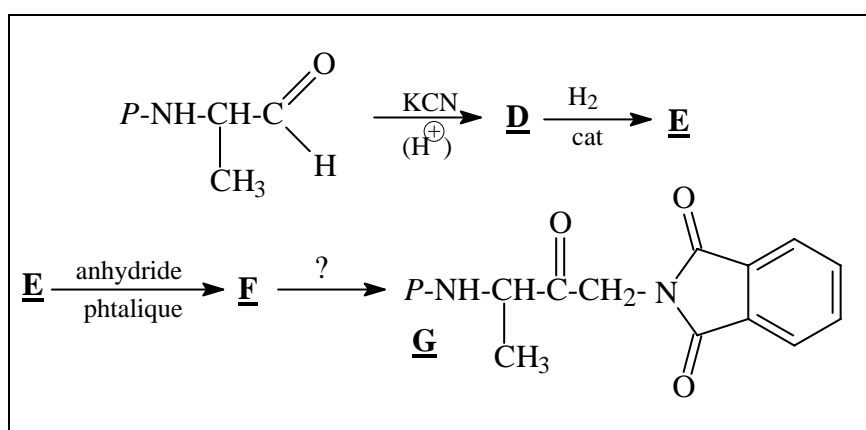
Désigner les carbones asymétriques de **X**. Donner leur configuration absolue.

B- La synthèse de **X** nécessite la préparation de **C**, un amino aldéhyde de configuration *R*, protégé sur la fonction amine par un groupement protecteur *P* (Boc)? **C** est obtenu à partir de **A** suivant le schéma réactionnel ci-dessous :



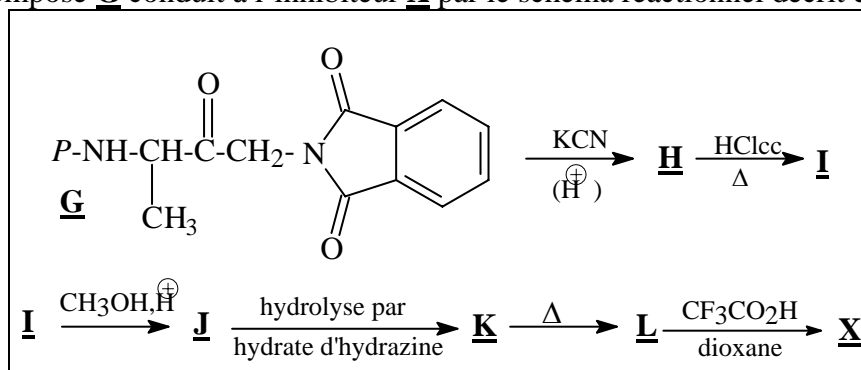
- 1- Comment appelle-t-on la réaction de passage de **A** à **B** ? Donner la formule et le mécanisme de formation de **B**.
- 2- Proposer un (ou des) réactif(s) pour réaliser le passage de **B** à **C** en une ou plusieurs étapes.
- 3- Donner la configuration de l'amino-acide protégé de départ **A** ; Justifier.

C- Le composé **C** est transformé en **G** par la suite des réactions suivantes :



- 1- Donner la formule développée plane et le mécanisme de formation de **D**.
- 2- Donner la formule de **E**.
- 3- Donner la formule et le mécanisme de formation de **F**.
- 4- Proposer un réactif de passage de **F** à **G**.

D- Le composé **G** conduit à l'inhibiteur **X** par le schéma réactionnel décrit ci-dessous :



- 1- Le traitement de **G** par le cyanure de potassium, en milieu acide, conduit à **H** sous forme d'un mélange de deux stéréoisomères. Donner la formule plane de **H**. Désigner les carbones asymétriques. Quelle est leur relation de stéréoisomérisation ?
- 2- **H** est hydrolysé en milieu acide pour conduire à **I**. Donner la formule de **I** et proposer un mécanisme pour cette hydrolyse.
- 3- Donner la formule de **J** puis celle de **K**.
- 4- Donner le mécanisme de formation de **L** à partir de **K**.
- 5- A partir de quel stéréoisomère de **H** faut-il partir pour accéder à **X** ? Justifier.

## A propos d'un dérivé de l'anisole

Les parties I et II de ce problème permettent de déterminer la formule structurale d'un composé **A**.

La partie III traite de réactions à partir de dérivés de **A**.

La partie IV s'intéresse à la synthèse de **A**.

La partie V consiste à identifier un isomère de **A** à l'aide de spectres R.M.N.

### Partie I

L'analyse pondérale du composé organique **A** de formule  $C_xH_yO_z$  a donné les résultats suivants :

$$C : 80,4 \% \quad H : 7,6 \%$$

Ces nombres sont entachés d'une certaine erreur expérimentale.

Une cryoscopie dans l'acide éthanoïque donne pour masse molaire 139 à 10% près.

Quelle est la formule de **A**.

### **Partie II**

Pour établir sa formule développée on procède à une analyse fonctionnelle, d'ailleurs surabondante. Expliquer à chaque fois ce qu'apportent les renseignements fournis.

- 1- Le spectre I.R. de **A** présente, entre autres, une bande nette vers  $1635 \text{ cm}^{-1}$ .
- 2- **A** décolore à froid le dibrome à raison d'une mole par mole, et le résultat de cette action, **B**, soumis à l'action de la potasse alcoolique concentrée et bouillante, conduit à la formation d'un composé **C** qui précipite en jaune le chlorure cuivreux ammoniacal.
- 3- L'hydrogénation catalytique ménagée de **A**,  $25^\circ\text{C}$  et 1 bar, à raison de mole de dihydrogène par mole de **A**, le transforme en un composé **D**. Celui-ci sous l'action de HI aqueux et concentré, à l'autoclave à  $150^\circ\text{C}$ , est scindé en iodométhane et en un composé **E**, peu soluble dans l'eau, soluble dans la potasse aqueuse, et colorant intensément une solution de chlorure de fer(III).
- 4- **A**, sous l'action modérée de l'ozone, puis d'une hydrolyse réductrice, fournit à côté de méthanal, un composé **F**, caractérisé en I.R. par une très forte bande vers  $1700 \text{ cm}^{-1}$  et en R.M.N. du proton par un signal à 9,5 ppm. Sur **F**, on fait réagir la potasse concentrée ; il en résulte un composé  $C_8H_{10}O_2$ , peu soluble dans l'eau et qui se sépare. La phase aqueuse, traitée par un léger excès de HCl, laisse déposer un autre composé  $C_8H_8O_3$ . Les deux composés  $C_8H_{10}O_2$  et  $C_8H_8O_3$  prennent naissance en quantités équimolaires.
- 5- **E** est soumis à l'hydrogénation catalytique en présence de nickel vers  $280^\circ\text{C}$ . Dans d'autres conditions, il pourrait fixer « moles de dihydrogène par mole, mais, dans celles précisées, il n'en fixe que 2. Le composé **G** obtenu ( $C_8H_{14}O$ ) présente une large bande en I.R. vers  $1715 \text{ cm}^{-1}$ .
- 6- **G** est soumis à une oxydation permanganique assez poussée ; il en résulte la formation compétitive de deux isomères de position **H** et **I** ( $C_8H_{14}O_4$ ). Montrer que ces données sont largement suffisantes pour établir sans ambiguïté la formule développée de **E**, donc celle de **A**.
- 7- Établir un tableau pour donner toutes les formules développées de **A** à **I**.

### Partie III

H et I sont, séparément, portés à une longue ébullition avec un excès d'éthanol en présence de traces d'acide fort, ce qui les transforme respectivement en H' et I'.

H', sous l'influence de l'éthylate de sodium, conduit concurremment à deux composés isomères J et K, de formule brute  $C_{10}H_{16}O_3$ .

J et K sont saponifiés avec précautions ; repris en milieu acide, ils sont ensuite chauffés à haute température,  $130^{\circ}C$ , et l'on observe un dégagement gazeux qui trouble l'eau de chaux. Ils conduisent ainsi, l'un et l'autre, à un même composé L.

Les mêmes opérations sont effectuées sur I'. Par l'intermédiaire de deux isomères M et N, isomères de J et K mais différents de J et K, elles conduisent finalement à un même composé P, isomère de L.

- 1- Quelle est la réaction qui transforme H' en J et K ?
- 2- Donner le mécanisme de formation de J et K.
- 3- Donner aussi le mécanisme de transformation de J et K en L.
- 4- Faire un tableau pour donner toutes les formules de H' et I' jusqu'à P.

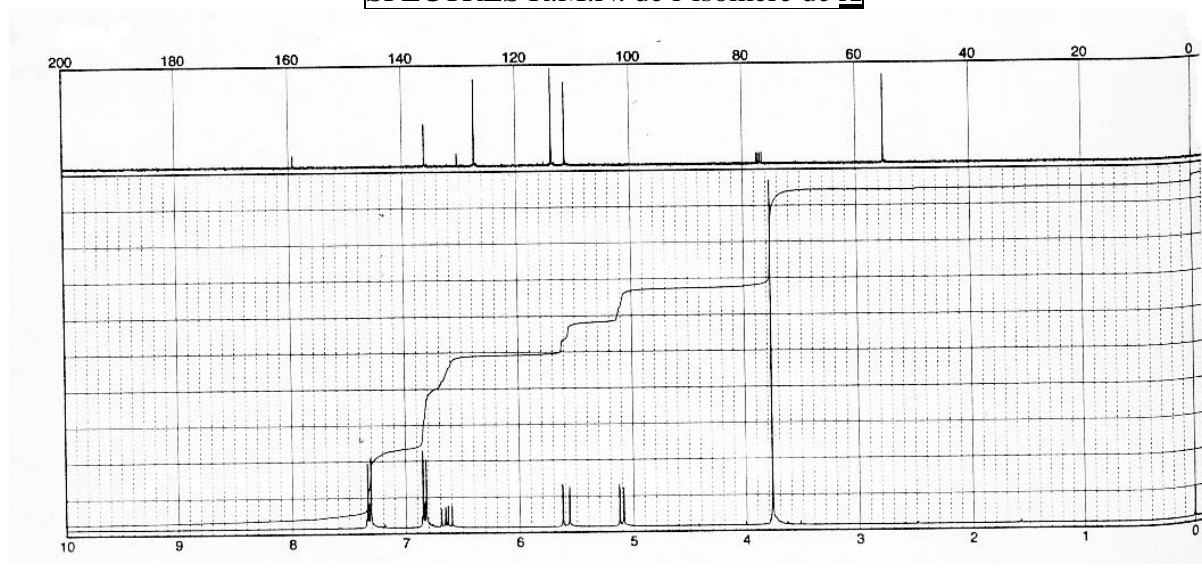
### Partie IV

Proposer une synthèse de A faisant appel, au départ, au benzène, à des composés organiques courants (ne dépassant pas 2 atomes de carbone) et à tout réactif minéral jugé nécessaire.

### Partie V

Identifier le composé dont les spectres R.M.N. du proton et du carbone 13 sont donnés ci-dessous, ce composé étant un isomère de A.

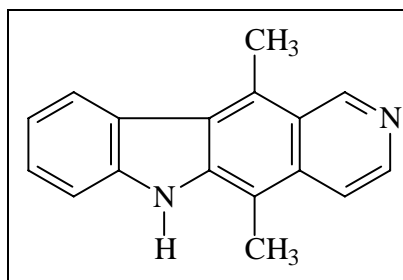
SPECTRES R.M.N. de l'isomère de A



## Synthèse de l'Ellipticine

L'ellipticine est un alcaloïde naturel extrait d'une plante qui pousse en Nouvelle Calédonie. Ce composé possède des propriétés anticancéreuses et l'un des ses dérivés est sur le marché sous le nom de CELIPTIUM® (1).

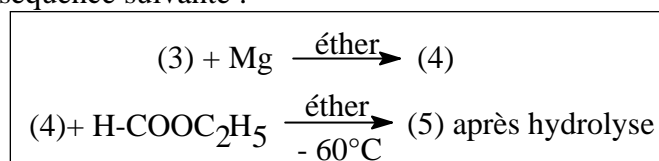
On se propose d'étudier une méthode d'accès au squelette de base de ces dérivés en prenant comme modèle l'ellipticine (2) de formule ci-contre :



On donnera les formules des composés représentés par des numéros et on répondra aux questions.

Dans un premier temps on effectue la monobromation du paraxylène (ou 1,4-diméthylbenzène) en présence de  $\text{FeBr}_3$ . On obtient (3).

On réalise ensuite la séquence suivante :

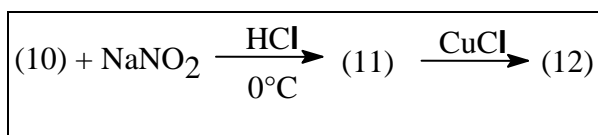


Le spectre I.R de (5) présente une forte absorption vers  $1700 \text{ cm}^{-1}$ . Si l'on avait opéré à température ambiante et avec un excès du composé (4) on aurait obtenu un composé (6) à la place de (5). On donnera les mécanismes d'obtention de (5) et (6).

L'action du mélange sulfonitrique sur (5) conduit à un mélange de trois composés. La synthèse continue après avoir isolé le produit le plus encombré (7). Quels sont les deux autres isomères formés?

Le composé (7) est traité par l'hydroxylamine pour former (8) qui est déshydraté en milieu acide pour conduire à (9).

L'action du dihydrogène sous 10 bar, à  $25^\circ\text{C}$  et en présence de nickel, permet la formation de (10) qui subit alors les réactions suivantes :

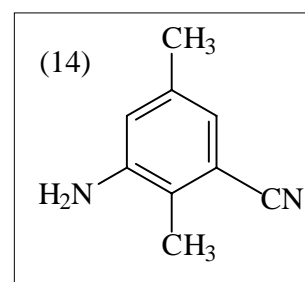


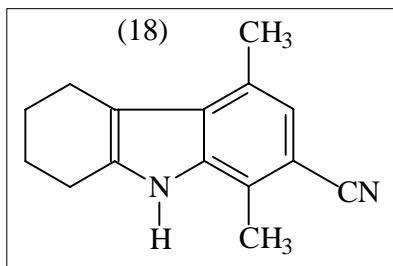
Préciser le mécanisme (10)→(11).

L'action du mélange sulfonitrique sur (12) conduit à (13). Une hydrogénation catalytique conduit à (14) avec formation de chlorure d'hydrogène et d'eau.

Justifier l'orientation de la réaction (12)→(13).

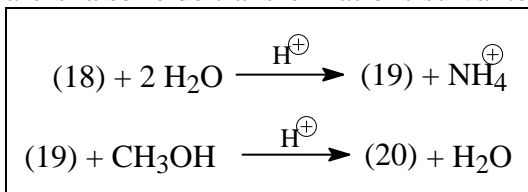
(14) est soumis à l'action du nitrite de sodium en milieu acide chlorhydrique et à  $0^\circ\text{C}$ . On obtient (15) qui, toujours en milieu chlorhydrique, est opposé au chlorure d'étain(II) à froid. Il se forme (16) après retour en milieu légèrement basique.





(16) est alors condensé sur la cyclohexanone à pH=6 selon un mécanisme que l'on précisera pour donner un composé (17) qui subit un réarrangement complexe et former (18).

(18) subit alors la série de transformations suivantes :



(20) est alors déshydrogéné à chaud en présence de sélénium pour former (21), lequel subit l'action du tétrahydroaluminat de lithium dans l'éther puis une hydrolyse pour aboutir à (22). Ce dernier par action du trioxyde de chrome dans la pyridine fournit (23).

Cette méthode pour passer de (18) à (23) est assez ancienne. Comment pourrait-on effectuer cette transformation beaucoup plus rapidement aujourd'hui ?

Le composé (23) se condense mole à mole avec le nitrométhane en milieu basique pour former (24) et de l'eau. Détailler la mécanisme de cette réaction en justifiant la mobilité des hydrogènes du nitrométhane et en faisant une analogie avec une réaction des dérivés carbonylés.

(24) est réduit en (25) pour former un groupement éthylamino. Préciser les conditions expérimentales.

(25) est soumis à l'action de l'acide méthanoïque mole à mole, à chaud. On forme (26). Justifier la plus grande réactivité d'une fonction amine sur l'autre.

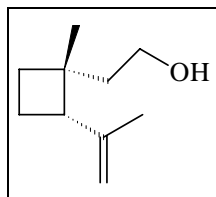
Deux réactions, cyclisation et oxydation, permettent enfin de former l'**Ellipticine** (2).



## Synthèse d'une phéromone sexuelle

Le grandisol **A** est la phéromone sexuelle de l'*Anthonomus grandis*, insecte provoquant des dégâts importants dans les champs de coton. Pour lutter contre ce fléau de nombreux groupes de recherche ont entrepris sa synthèse totale. Cet exercice s'appuie sur l'une des nombreuses voies de synthèses proposées.

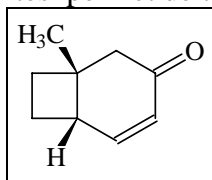
Formule du grandisol :



- 1- L'acide chloroéthanoïque opposé à du cyanure de potassium en excès donne **B** ( $C_3H_3NO_2$ ) après acidification prudente.
  - a- Ecrire l'équation bilan et proposer un mécanisme pour cette transformation.
  - b- Pourquoi doit-on opérer prudemment ?
  - c- Le composé **B**, en milieu éthanol-éthanolate de sodium, conduit au dianion **B'**. développer une structure de Lewis de ce dernier et justifier sa formation.
- 2- Le traitement du p-aminophénol par le nitrite de sodium en milieu acide vers  $5^\circ C$ , suivi de l'addition de KBr en présence de  $Cu_2Br_2$  conduit à **C**.
  - a- Quel est le composé formé lors de la première réaction ?
  - b- Écrire la formule semi-développée de **C**.
  - c- En milieu basique aqueux ( $pH=10$ ), la réaction de **C** avec le bromométhane fournit majoritairement un éther-oxyde **D**. Quel rôle joue le milieu basique dans cette réaction ? Quelle est la formule semi-développée de **D** ?  
Un autre produit, minoritaire, se forme dans cette réaction par C-alkylation. Quel est cet autre produit ? Justifier par un mécanisme.
- 3- L'organomagnésien issu de **D** est traité par la carboglace, puis le milieu est hydrolysé par une solution aqueuse acide. On sépare **E** qui, par une suite de deux réactions, est transformé en **F**. **F** donne un test positif à la 2,4-DNPH et à la liqueur de Fehling.
  - a- Écrire le mécanisme d'action du magnésien sur la carboglace.
  - b- Quel critère thermodynamique doit-on utiliser pour fixer l'ordre de grandeur du pH de l'hydrolyse ?
  - c- Lors de cette dernière réaction on observe un abondant dégagement gazeux. Quelles sont sa nature et son origine ?
  - d- Expliquer les renseignements fournis par les deux tests positifs de **F**.
  - e- Quelle est la suite de deux réactions transformant **E** en **F** ?
  - f- Les spectres R.M.N. du proton et I.R. de F sont donnés en annexe :les commenter.
- 4- L'addition de **B'** sur **F** conduit par formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone à **G** (après hydrolyse) dont la déshydratation acido-catalysée fournit **H** ( $C_{11}H_9NO_3$ ). Une

hydrogénation en présence de nickel de Raney à 25°C et sous 1 bar permet de transformer **H** en **I**. La décarboxylation de **I** conduit à **J**.

- Donner les formules semi-développées de **G** à **J**.
  - Écrire le mécanisme cyclique à 6 centres de la décarboxylation de **I**.
  - Le traitement de **J** par le dibrome en solution dans l'acide éthanoïque et en présence de  $\text{A/Br}_3$  permet d'obtenir **K**. Donner la formule semi-développée de **K** et justifier l'orientation de cette réaction.
- 5- Une suite de réactions non décrites permet de transformer **K** en **L** de formule :



L'addition d'un excès d'iodure de méthylmagnésium sur **L** fournit après hydrolyse acide deux produits isomères **M** et **M'**. **M'** possède une bande de vibration en I.R. à  $1740\text{ cm}^{-1}$  que ne présente pas **M**.

- Justifier la formule de **M'** et donner la formule semi-développée de **M**.
  - Comment pourrait-on favoriser la formation de **M'** ? la formation de **M** ?
- 6- L'ozonation de **M'**, suivie d'une hydrolyse en milieu réducteur permet d'isoler **N** qui présente le même squelette carboné que le grandisol. Proposer une structure pour **N** en envisageant la participation d'une forme isomère de **M'** dont on justifiera la présence dans le milieu réactionnel.
- 7- Le traitement de **N** par le méthanol en léger excès et en milieu acide fournit **O**. Par action de  $\text{NaBH}_4$  en solution hydroalcoolique, **O** est transformé en **P**. Le chauffage en milieu sulfurique de **P** donne **Q** dont la réduction permet d'obtenir le grandisol **A**.
- Donner les formules semi-développées de **O**, **P** et **Q**.
  - Pourquoi utilise-t-on  $\text{NaBH}_4$  dans la transformation de **O** en **P** ?
  - Quel est le réactif permettant de transformer **Q** et d'obtenir le grandisol ?
  - Préciser les configurations absolues des atomes de carbone asymétriques du grandisol.

### spectres R.M.N. du proton et I.R. de F

