

Formation de liaison C—C

Jean-François Olivieri (jfolivie@clipper.ens.fr)

2018-12-19

Question de cours :

De l'acide carboxylique aux esters et aux amides

Exercice 1.A : Rétrosynthèse

Le N,N-diéthyl-méta-toluamide (DEET) est une substance possédant la propriété de repousser les insectes. Proposer une synthèse du DEET à partir de méta-bromotoluène et de tout composé organique possédant au maximum quatre atomes de carbone.

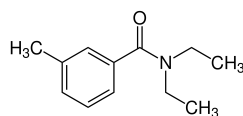
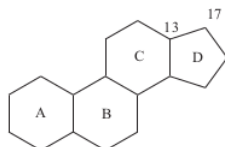


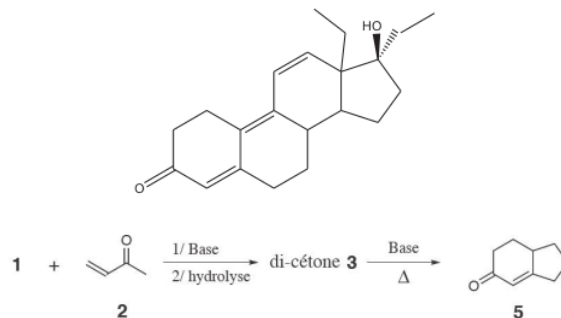
FIGURE 1 – Représentation du DEET

Exercice 2.A : Synthèse du tétrahydrogestrinone (THG) (d'après Mines-Pont 2017)

Le tétrahydrogestrinone (THG) est un stéroïde anabolisant de synthèse, qui a été la molécule vedette d'un scandale de dopage qui toucha le sport américain, mettant en cause un grand nombre d'athlètes mondialement célèbres, et aboutissant à l'incarcération pour 6 mois et au retrait des 5 médailles olympiques et de 2 titres mondiaux de la sprinteuse Marion Jones. Le terme stéroïde est utilisé depuis 1936 pour décrire les molécules qui possèdent une structure de type perhydrocyclopentaphénanthrénique :



La dénomination **A**, **B**, **C** et **D** des 4 cycles du squelette stéroïdien ainsi que la numérotation des 17 atomes de carbone de ce squelette sont universelles. Certaines questions feront référence aux atomes de carbone 13 et 17 de ce squelette. La molécule de THG est représentée ci-dessous. Bien que l'atome de carbone 13 du squelette stéroïdien du THG ait une configuration absolue bien définie, la stéréochimie de ce centre asymétrique n'est ici pas précisée.



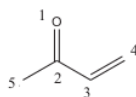
Préambule : annélation de Robinson L'annélation de Robinson est une méthode très efficace de construction des cycles à 6 atomes de carbone. Il n'est dès lors pas surprenant que ce procédé ait été largement employé pour la synthèse de stéroïdes. On s'intéresse à la réaction suivante :

Le composé **1**, de formule C_5H_8O , présente une bande intense à 1745 cm^{-1} en spectroscopie IR et son spectre RMN présente les caractéristiques suivantes :

δ (en ppm)	Intégration	Multiplicité
2.16	4	<i>t</i>
1.97	4	<i>m</i>

- 1 À l'aide des informations obtenues par RMN et IR, donner la structure de **1**.
- 2 À l'aide de l'écriture de 2 formules mésomères, mettre en évidence les 2 sites électrophiles de la but-3-én-2-one.

On étudie tout d'abord la réactivité de la but-3-én-2-one vis-à-vis d'une addition nucléophile. On adoptera la numérotation suivante pour les atomes de cette molécule.



On donne ci-dessous les orbitales HO et BV obtenues selon un calcul de Hückel simple sur le système π de la but-3-én-2-one. Les coefficients C_{ij} correspondent à l'orbitale atomique $2p$ centrée sur l'atome j dans l'orbitale moléculaire ϕ_j .

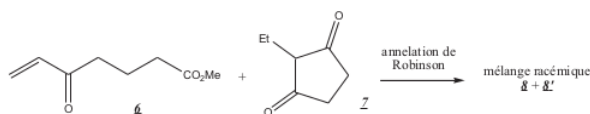
- 3 Par laquelle de ces 2 orbitales frontalières la but-3-én-2-one réagira-t-elle lors de la réaction d'un ion énolate sur cette molécule ? Quel sera alors le site d'attaque privilégié lors d'une addition nucléophile, supposée sous contrôle exclusivement orbitalaire, sur la but-3-én-2-one ?
- 4 En utilisant les résultats précédents, déterminer la formule de la di-cétone **3**. Ecrire le mécanisme complet de sa formation à partir de **1** et de la but-3-én-2-one. À basse température en milieu basique dans l'éthanol, le composé **3** se cyclise en **4**, qui chauffé (toujours en présence de base) aboutit au produit **5**.
- 5 Représenter la structure de **4** et donner le mécanisme de sa formation.
- 6 Ecrire le mécanisme de la formation de la molécule **5**.

Application de l'annélation de Robinson à la synthèse du THG. La synthèse du THG débute par une annélation de Robinson entre les composés **6** et **7**, permettant la formation du cycle C. On obtient un mélange racémique, le descripteur stéréochimique du carbone $n^\circ 13$ (cf introduction du sujet) pouvant être S (composé **8**) ou R (composé **8'**).

On donne les pK_a suivants :

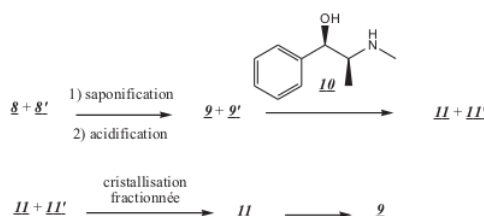
- 7 Donner les structures des produits **8** et **8'**, en justifiant le descripteur stéréochimique de chacun.

OM ϕ_i	E_i	C_{i1}	C_{i2}	C_{i3}	C_{i4}	C_{i5}
ϕ_3	$\alpha + 1.000\beta$	0.58	0.00	-0.58	-0.58	0.00
ϕ_4	$\alpha - 0.413\beta$	0.39	-0.55	-0.27	0.67	0.16



Couple	pK_a
$\text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_3/\text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_2^-$	≈ 20
$\text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3/\text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}^-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	≈ 9

Formation des cycles A et B du THG. Une saponification permet d'obtenir, après acidification, les composés **9** et **9'** en mélange racémique. Ce mélange est mis à réagir avec la (-)-éphédrine **10** pour donner les composés **11** et **11'**. L'opération effectuée est qualifiée de salification. Après une cristallisation fractionnée, on isole le composé **11** qui est aisément transformé en composé **9** (descripteur stéréochimique S pour le carbone $n^\circ 13$).



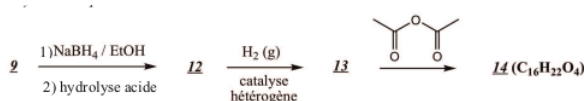
8 Donner la structure des composés **9** et **9'**.

9 Donner l'ordre de grandeur du pK_a attendu pour **9** et **9'** d'une part, et pour l'éphédrine d'autre part. Pourquoi parle-t-on de "salification" pour la réaction entre la (-)-éphédrine et l'un ou l'autre des énantiomères **9** et **9'**? Représenter les composés correspondants **11** et **11'**, par quelle relation de stéréochimie sont-ils reliés?

10 Expliquer les difficultés pour séparer deux énantiomères et le principe utilisé ici pour y parvenir.

11 Comment le composé **9** est-il régénéré à partir de **11**?

La synthèse se poursuit selon le schéma suivant :



L'atome de carbone $n^\circ 17$ a dans le composé **12** une configuration bien définie, induite par l'atome de carbone $n^\circ 13$ qui joue le rôle de centre d'induction asymétrique.

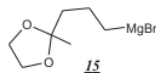
12 Représenter le composé **12**, en justifiant le fait que l'atome de carbone $n^\circ 17$ prenne une configuration particulière que l'on représentera, sans toutefois déterminer la nature R ou S du descripteur stéréochimique de cet atome de carbone. Le composé **12** obtenu subit une hydrogénation catalytique dans des conditions de pression relativement douces.

Donner la structure du composé **13** obtenu.

La réaction du composé **13** avec l'anhydride acétique permet la protection de la fonction alcool de **13** en un ester. En outre, dans ces conditions (on considérera le milieu comme acide et anhydre), on assiste à une cyclisation spontanée par réaction entre l'acide carboxylique de **13** et la forme émol de la cétone, aboutissant à une lactone (ester cyclique).

13 En suivant les indications de l'énoncé, proposer une structure pour le composé **14**.

Le composé **14** est mis à réagir avec l'organomagnésien **15**. Ce composé **15** est préparé à partir de la 5-bromopentan-2-one par acétalisation puis synthèse magnésienne.



- 14 Décrire en environ une page des conditions expérimentales pour transformer 28 g de 5-bromopentane-2-one en acétal. On détaillera notamment le dispositif expérimental à mettre en oeuvre à l'aide d'un schéma et on justifiera les choix du solvant, des réactifs à utiliser et de leur quantité, de la température de travail. Expliquer comment garantir la conversion complète du réactif.

On utilisera les données suivantes :

Produits	M (g/mol)	densité	$\theta_{\text{fusion}} / ^\circ\text{C}$	$\theta_{\text{ébull}} / ^\circ\text{C}$
5-bromopentane-2-one	165	1,36		191
éthane-1,2-diol	62	1,11	-13	197
APTIS	172		103	
HCl 5 mol/L		1,19	-30	48
eau	18	1	0	100
cyclohexane	84	0,78	6	81
toluène	92	0,87	-95	111
dichlorométhane	85	1,33	-95	40

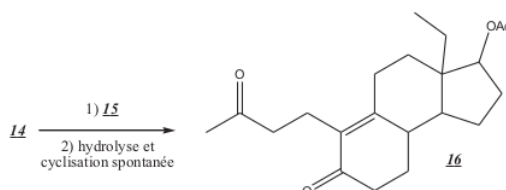
température et composition (pourcentage massique en eau) de différents hétéroazéotropes:
cyclohexane: 70°C, 9% ; toluène: 85°C, 20% ; dichlorométhane: 38°C, 1%

- 15 Donner le mécanisme de l'acétalisation de l'acétone par l'éthane-1,2-diol en milieu acide.
16 Quelle différence notable observera-t-on entre le spectre IR de la 5-bromopentane-2-one et celui du produit obtenu après acétalisation ?

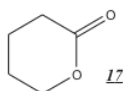
Le produit obtenu est caractérisé par ses spectres infra-rouge et RMN ^1H . Ce dernier fait apparaître un multiplet vers 3.89 ppm, un triplet à 3.15 ppm (2H), un multiplet à 1.88 ppm (2H), un triplet à 1.5 ppm (2H) et un singulet à 1.27 ppm (3H).

- 17 Attribuer à l'aide des déplacements chimiques et des intégrations les signaux aux atomes d'hydrogène du produit final. Justifier ensuite les multiplicités observées pour les triplets et le singulet.

18 Donner brièvement les conditions opératoires à respecter pour une synthèse magnésienne. L'addition de l'organomagnésien **15** sur le composé **14** s'effectue dans des conditions particulières : dans ces conditions, seule la lactone est attaquée et on arrive à contrôler la réaction afin de s'arrêter à la cétone qui est impliquée dans la formation du cycle B. On obtient alors le composé **16**. Aucune explication n'est demandée sur le passage du composé **14** au composé **16**. La notation -OAc représente ici la fonction acétate.



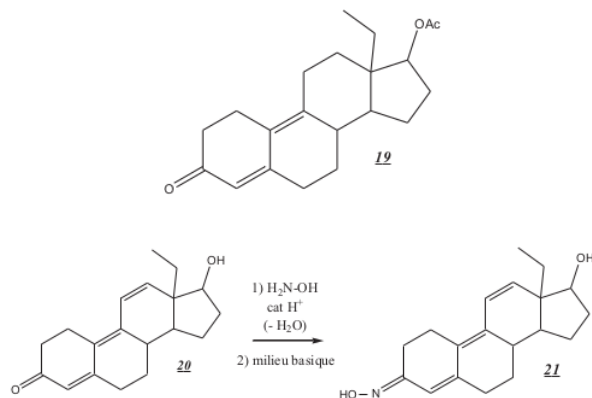
- 19 Donner la structure du produit formé par réaction entre l'organomagnésien **15** (2 équivalents) et la lactone **17** représentée ci-dessous, avant hydrolyse acide et dans les conditions usuelles ne permettant pas de s'arrêter à la cétone.



- 20 Que devient ce produit après hydrolyse acide ?

Le composé **16** est aisément transformé en composé **19** via l'intermédiaire **18**.

- 21 Représenter l'intermédiaire **18**.



Fin de la synthèse du THG. Une série de réactions permet d'aboutir à partir du composé **19** au composé **20** dont la fonction cétone conjuguée est protégée par une fonction oxime par action de l'hydroxylamine H_2NOH en présence d'un catalyseur acide, selon le schéma suivant :

- 22 Proposer alors une voie de synthèse du THG à partir du composé **21**, sans se soucier de la stéréochimie. Pourquoi était-il nécessaire de protéger la cétone conjuguée du composé **20** ? On précise qu'une simple hydrolyse acide permet de régénérer la cétone.

Table de déplacements chimiques:

Type de protons		δ (ppm)	Type de protons	δ (ppm)	
Alkyle	R-CH ₃ R-CH ₂ -R' RR'R''CH	~1 à 2	Halogéno- alcane	I-CH _n Br-CH _n Cl-CH _n	~3 à 4
Alcènes	C=C-CH _n (allylique)	~1.5 à 2	C=O	-C(O)-CH _n	~2 à 2.5
	C=C-H _n	~ 5 à 7		-C(O)H (aldéhyde)	~ 9.5 à 10
Aromatique	Ph-CH _n (benzylique)	~ 2 à 2.5		C(O)OH (acide carboxylique)	~10 à 13
	Ph-H (aromatique)	~ 7			
Alcool éther	RO-CH _n et HO-CH _n	~ 3 à 4	Amine	RR'N-CH _n	~3 à 4
	HO	0.5 à 10		R-NH _n	1 à 5

FIGURE 2 – Annexe - Déplacements chimiques

Formation de liaison C—C

Jean-François Olivieri (jfolivie@clipper.ens.fr)

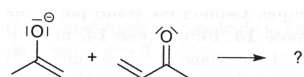
2018-12-19

Question de cours :

Réaction de Diels-Alder.

Exercice 1.B : Addition de Michael

Quels sont les produits possibles pour la réaction suivante après hydrolyse acide. Lequel est formé sous contrôle frontalier ?



Exercice 2.B : Régulateurs des ions calcium dans l'organisme (inspiré de Agro-Véto)

Les ions Calcium(II), Sodium(I) ou chlorure interviennent fortement dans l'hypertension artérielle. Beaucoup de médicaments ont été mis au point pour enrayer ce déséquilibre organique. Nous proposons ici d'étudier les synthèses partielles de deux d'entre eux : le vérapamil et le nadolol.

1 Vérapamil :

Le vérapamil (ou isoptine) est un inhibiteur calcique, recommandé dans les traitements des troubles cardiaques divers, tels l'arythmie, l'hypertension artérielle ou les angines de poitrine. On propose ici une partie de la synthèse originelle. Cette dernière fait intervenir plusieurs intermédiaires. On étudie l'un deux.

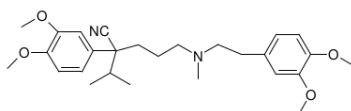


FIGURE 3 – Structure du vérapamil

1. Le (-)-(S)-vérapamil est plus réactif que le (+)-(R)-vérapamil.
 - 1 Donner la signification des signes (-) et (+).
 - 2 Dans le cas d'une molécule chirale à un atome de carbone asymétrique, la connaissance du descripteur stéréochimique ((R) ou (S)) de cet atome permet-elle de prévoir le signe du pouvoir rotatoire de cette molécule ? Pourquoi ?
 - 3 Donner une représentation de CRAM du (-)-(S)-vérapamil. Justifier la réponse.
2. Le 1,2-diméthoxybenzène est mis à réagir avec le composé **X**, en présence de chlorure d'aluminium AlCl_3 . On obtient le composé **A** (de masse molaire $228,5 \text{ g mol}^{-1}$) après hydrolyse acide. Par action sur **A** de NaBH_4 en milieu éthanol/eau, on obtient **B**. L'action du chlorure de thionyle SOCl_2 sur **B** forme **C**.

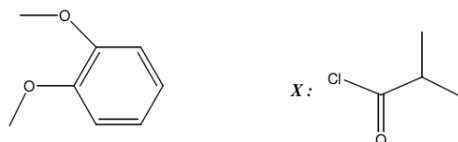


FIGURE 4 – Structure du 1,2-diméthoxybenzène et de **X**

- 1 Donner les formules semi-développées (ou topologiques) des composés **A** et **B**.
 - 2
 - a Proposer un mécanisme de formation de **A**.
 - b Quelle quantité minimale de chlorure d'aluminium faut-il utiliser et pourquoi ?
 - c Préciser les rôles de l'hydrolyse acide nécessaire.
 - 3 Écrire la formule de **C**.
 - 4 Nommer **X**.
3. Pour synthétiser **D1**, on suit le protocole opératoire suivant :
- Peser 22,85 g de composé **C** parfaitement séché et considéré comme pur.
 - Dissoudre cette masse dans 90 mL de diéthyléther anhydre et mettre l'ensemble dans une ampoule de coulée.
 - Dans un bicol de 250 mL, introduire 2,4 g de magnésium pur séché à l'étuve, puis, 10 mL de diéthyléther séché sur tamis moléculaire.
 - Installer un système d'agitation magnétique.
 - Placer le bicol dans un montage convenable.
 - Introduire par l'ampoule de coulée quelques mL du mélange.
 - Attendre que la réaction démarre.
 - Sous agitation magnétique, ajouter tout le mélange goutte à goutte.
 - Quand l'ajout est terminé, laisser sous agitation 10 minutes.
- Puis on dose le produit formé (noté **D1**) par la méthode de WATSON -EASTHAM :
- Introduire dans un erlemeyer 1,0 mL de la solution finale obtenue qui a un volume total de 100,0 mL.
 - Ajouter quelques gouttes d'orthophénantroline comme indicateur. Le mélange devient rose.
 - Par une burette graduée, ajouter une solution de butan-2-ol dans le xylène (solvant de l'alcool) de concentration $C_1 = 0,100 \text{ mol L}^{-1}$. On observe qu'il faut verser 8,0 mL de la solution d'alcool pour que le mélange vire au jaune qui est l'indication de la fin de la réaction de titrage
- 1 Faire un schéma annoté du montage utilisé pour la réaction de formation de **D1**.
 - 2 Indiquer pourquoi les réactifs et le solvant sont anhydres.
 - 3 Préciser pourquoi on introduit le mélange goutte à goutte. Justifier par une équation chimique.

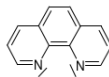


FIGURE 5 – Structure de l'orthophénantroline

4. L'orthophénantroline est un composé de formule :
 - 1 Justifier les propriétés de ligand de ce composé. Quel effet peut être observé avec ce ligand ?
 - 2 Donner la structure de LEWIS du magnésium dans le composé **D1** (sans tenir compte du solvant) en notant **R1** et **R2** les groupes qui lui sont liés.
 - 3 Justifier le fait que l'orthophénantroline peut s'associer à l'organomagnésien pour donner un complexe. Dans le cas étudié ce complexe est de couleur rose.
 - 4 Écrire l'équation chimique de la réaction de dosage.
 - 5 Calculer le rendement de la formation de **D1** . (*Données* : $M(\text{Cl}) = 35.45 \text{ g mol}^{-1}$, $M(\text{Mg}) = 24.31 \text{ g mol}^{-1}$)
5. On verse avec précaution le contenu du bicol sur de la carboglace (CO_2 solide) pour obtenir **D2** . Puis on fait une hydrolyse acide pour obtenir **D**. L'action du chlorure de thionyle sur **D** conduit à **E**. La réaction de **E** avec le méthanol, en présence de pyridine donne le produit **F**.
 - 1
 - a Donner la formule semi-développée (ou topologique) des composés **D2** , **D** et **F**.
 - b Proposer un schéma mécanistique (ou mécanisme simplifié) de la formation de **D2** .
 - c Donner l'équation chimique de l'hydrolyse acide de **D2** .
 - 2 Proposer un mécanisme de formation de **F**.

2 Nadolol

Le nadolol est un bêta bloquant utilisé comme régulateur cardiaque. On en propose ici une synthèse.

Le 5,8-dihydro-1-naphtol est traité par l'anhydride éthanoïque (ou acétique) :

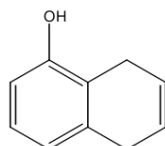


FIGURE 6 – Structure du 5,8-dihydro-1-naphtol

L'anhydride acétique réagit sur le produit de départ comme sur un alcool. Il se forme le produit **L**. Donner sa formule semi-développée (ou topologique).

1. On fait réagir le permanganate de potassium dilué et froid sur **L**. On obtient **M**.
 - 1 Donner la formule semi-développée (ou topologique) de **M**.
 - 2 Combien d'atomes de carbones asymétriques se forment-ils ?
 - 3 Combien de stéréoisomères obtient-on ? Les représenter en projection de CRAM .
 - 4 Quelle(s) relation(s) de stéréoisomérisation existe-t-il entre ces stéréoisomères ?
2. Sur **M**, on fait réagir de l'hydroxyde de sodium. On obtient **N**, de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Na}$. Donner la formule semi-développée (ou topologique) d'un stéréoisomère de **N**.

3. Le réactif suivant **O** est obtenu par action de l'acide métachloroperbenzoïque sur le 3-chloroprop-1-ène. Représenter la formule semi développée (ou topologique) de **O**. Combien d'atomes de carbone asymétriques comporte-t-il ? Les préciser sur une formule semi-développée (ou topologique).

La réaction de **O** sur **N** (en fait, mélange de stéréoisomères) donne **P**, mélange de stéréoisomères, et des chlorures. Représenter la formule semi-développée (ou topologique) d'un des stéréoisomères de **P** obtenus.

4. Par action de la 1,1-diméthyléthanamine $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ sur **P**, on forme le nadolol **Q**. Donner la représentation semi-développée (ou topologique) d'un stéréoisomère de **P** et **Q**.

Formation de liaison C—C

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

2018-12-19

Question de cours :

Réactivité des énolates

Exercice 1.C : Séquence réactionnelle

Proposer une séquence réactionnelle mettant en jeu un organomagnésien et permettant de réaliser la transformation suivante. Vous disposez de tous les réactifs inorganiques de votre choix et des substances organiques jusqu'à deux atomes de carbone.



Exercice 2.C : Approche synthétique de l'andrastine C (inspiré de CCP 2 PC 2014)

Pour l'écriture des mécanismes, à chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des annotations simplifiées des molécules lui permettant de ne se concentrer que sur les groupes caractéristiques concernés. Les données spectrales sont mentionnés en fin de sujet.

Les andrastines A-D sont des olécules naturelles de structures tétracycliques (figure 2), inhibitrices de l'enzyme farnésyl transférase. Depuis leur découverte en 1996 dans des cultures de *Penicillium* sp. FO-3929, ces molécules ont montré leur capacité d'inhibition de la farnésylation d'un certain nombre de protéines intracellulaires. Des résultats précliniques ont ainsi révélé leur efficacité dans l'inhibition de la prolifération cellulaire tumorale, *in vitro* comme *in vivo*, ce qui en fait de bons candidats pour traitement de divers cancers.

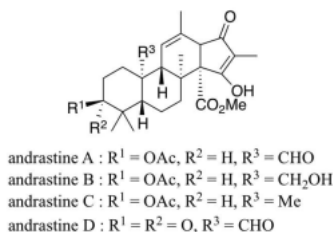


FIGURE 7 – Structure de l'andrastine

Du fait de leurs propriétés biologiques, ces molécules constituent des cibles de choix pour les chimistes organiciens. Dans ce contexte, en 2013, deux groupes de chercheurs japonais ont décrit une approche synthétique de l'andrastine C (JOC **2013**, 78, 93-103) en préparant le composé **28** à partir de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **1** via les intermédiaires **7**, **15** et **23** (figure 2) :

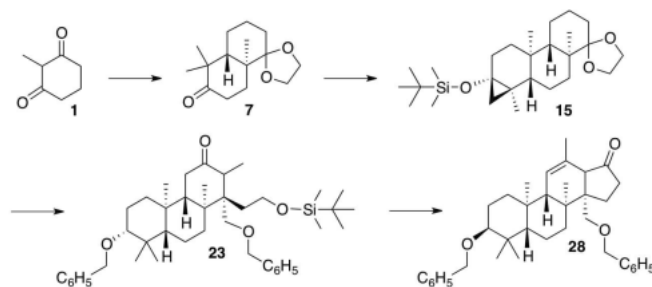


FIGURE 8 – Schéma 1

3 Synthèse de l'intermédiaire 7

La 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **1** réagit avec une solution d'éthanolate de sodium EtONa dans l'éthanol (EtOH) pour donner un anion **2** (3) :

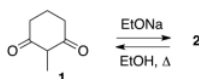


FIGURE 9 – Schéma 2

1 Représenter l'anion **2**. Expliquer pourquoi il est formé sélectivement.

Le composé bicyclique **5** peut être obtenu sous la forme d'un mélange racémique à partir de l'anion **2** en suivant la séquence réactionnelle ci-dessous (figure ??) :

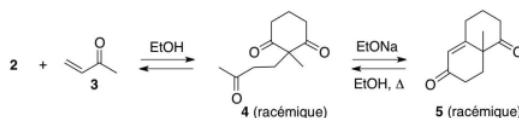


FIGURE 10 – Schéma 3

2 Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de **4** à partir de l'anion **2** et de la méthylvinylcétone **3**.

3 Le produit bicyclique **5** est obtenue sous la forme d'un mélange racémique. Représenter tous les composés du mélange obtenu en convention spatiale de CRAM et indiquer leurs proportions relatives.

4 Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du produit bicyclique **5**. Quels noms portent les réactions impliqués dans cette transformation ?

Le composé **5** peut également être préparé en utilisant la L-proline **6** à la place de l'éthanolate de sodium. L'intermédiaire **7** est ainsi obtenu sous la forme d'un unique isomère (figure 3) :

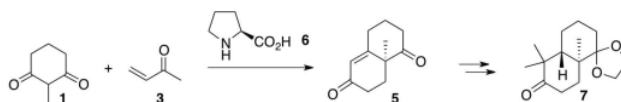


FIGURE 11 – Schéma 4

5 Pour l'intermédiaire **7** obtenu, on trouve dans la littérature $[\alpha]_D^{22} = -35^\circ \text{ dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ cm}^3$ dans le chloroforme CHCl_3 . Quel nom porte $[\alpha]_D^{22}$? Que signifie le signe «moins» devant le nombre 35 ?

4 Synthèse de l'intermédiaire 15

Les auteurs préparent tout d'abord le composé bicyclique **9** à partir du composé **7** en deux étapes décrites ci-dessous (figure 4) :

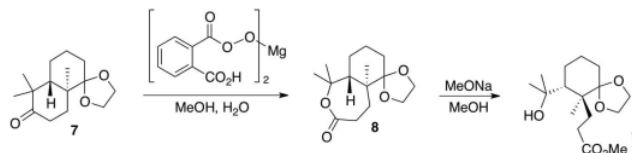


FIGURE 12 – Schéma 5

1 Quelle fonction organique est créée lors de la formation du produit **8** ?

2 Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de **9**.

La déshydratation de l'alcool **9** à l'aide du trichlorure de phosphore (POCl_3) conduit ensuite à l'alcène **10** en mélange avec un composé **10bis** de même formule brute (figure 4) :

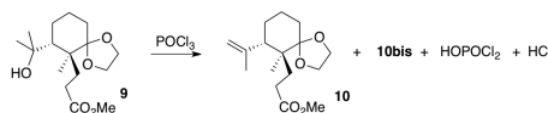


FIGURE 13 – Schéma 6

3 Dans la molécule de trichlorure de phosphore (POCl_3), l'atome de phosphore est lié aux trois atomes de chlore et à l'atome d'oxygène. Donner son schéma de Lewis. Quelle géométrie peut être déduite e la méthode VSEPR pour cette molécule ? Indiquer la valeur théorique des angles de liaison ?

4 Représenter le produit **10bis**.

Les auteurs obtiennent ensuite l'intermédiaire **15** à partir de l'alcène **10** selon la séquence réactionnelle suivnte (figure ??) :

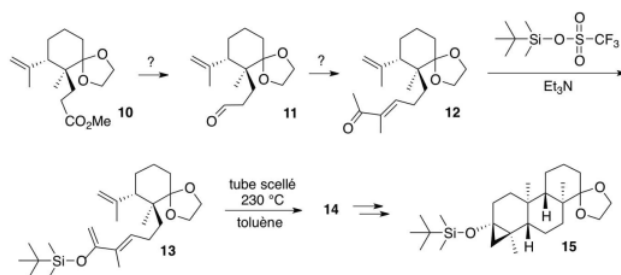


FIGURE 14 – Schéma 7

5 Proposer une séquence de réactions permettant d'obtenir l'aldéhyde **11** à partir du composé **10**.

6 Les auteurs décrivent le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) du produit **11** obtenu à 400 MHz dans le chloroforme deutéré (CDCl_3). Ce spectre présente, entre autres, deux signaux caractéristiques dont les déplacements chimiques δ (exprimés en ppm, partie par million), les multiplicités, les constantes de couplage et le nombre d'hydrogènes correspondants sont donnés ci-dessous :

$$1.75\text{ppm}(\text{singlet large}, 3 \text{ H}) \quad (1)$$

$$9.70\text{ppm}(\text{t}, {}^3J = 2\text{Hz}, 1 \text{ H}) \quad (2)$$

$$(3)$$

Attribuer chacun des signaux à un ou des atomes d'hydrogène caractéristiques du composé **11** en RMN ^1H . Justifier la multiplicité du signal à 9.70 ppm.

7 Proposer un réactif permettant d'obtenir le produit **12** à partir de l'aldéhyde **11**.

8 Le composé **12** conduit rapidement au triène **13** qui, chauffé à 230 °C en tube scellé, donne un produit tétracyclique **14** de même formule brute que le triène **13**. Représenter le produit **14** (on ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction).

5 Synthèse de l'intermédiaire 23

Tout d'abord, le composé tétracyclique **20** est synthétisé à partir de l'intermédiaire **15**, selon la suite de réactions ci-dessous (figure 5) :

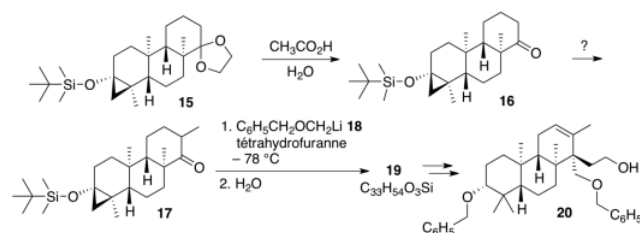


FIGURE 15 – Schéma 8

- 1 Dans la première étape, l'hydrolyse de la fonction acétal de **15** conduit au produit **16**. Expliquer quel a été le rôle de cette fonction dans la synthèse du composé **15**.
- 2 Proposer une séquence réactionnelle permettant d'obtenir le composé **17** à partir de la cétone **16**.
- 3 Un organolithien présente une réactivité comparable à celle d'un organomagnésien vis-à-vis d'une cétone. L'organolithien **18** réagit ainsi avec la cétone **17** pour donner le produit **19** de formule brute $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}$ après l'hydrolyse. Représenter le composé **19** (on ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction).

Le composé tétracyclique **20** permet ensuite d'accéder en trois étapes à l'intermédiaire **23** selon la séquence suivante (figure 5) :

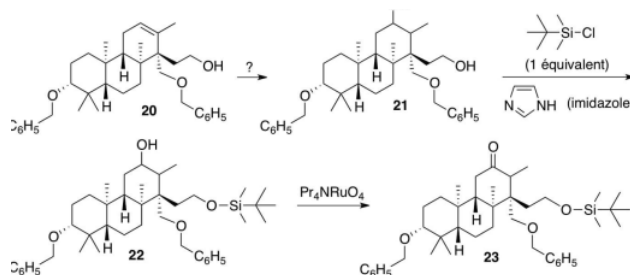


FIGURE 16 – Schéma 9

- 4 Proposer une séquence réactionnelle rendant compte de la transformation du composé **20** en produit **21**. Combien de stéréoisomères peuvent être formés lors de cette transformation ? Justifier la réponse. Représenter tous les stéréoisomères formés en convention spatiale de Cram. Quelle relation d'isomérie les lie ?
- 5 L'imidazole utilisé dans la formation du produit **22** (figure 5) est-il un composé aromatique ? Préciser lequel des atomes d'azote de l'imidazole possède le caractère basique. Justifier les réponses.
- 6 Le silicium se trouve en dessous du carbone dans la classification périodique et possède de ce fait une réactivité similaire. En considérant la réactivité du silicium identique à celle du carbone, proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du produit **22** en précisant bien le rôle de l'imidazole. Justifier pourquoi seul un groupe hydroxyle de la molécule **21** réagit.
- 7 Le spectre de l'intermédiaire **23** obtenu par spectroscopie infrarouge (IR) présente, entre autres, une bande d'absorption intense au nombre d'onde de 1705 cm^{-1} . Proposer une attribution de cette bande d'absorption intense à un (ou des) groupe(s) caractéristique(s) présent(s) dans l'intermédiaire **23**.

6 Accès à l'intermédiaire **28**

La fin de la synthèse de l'intermédiaire **28** est effectuée en quelques étapes à partir du composé **23** (figure 6) :

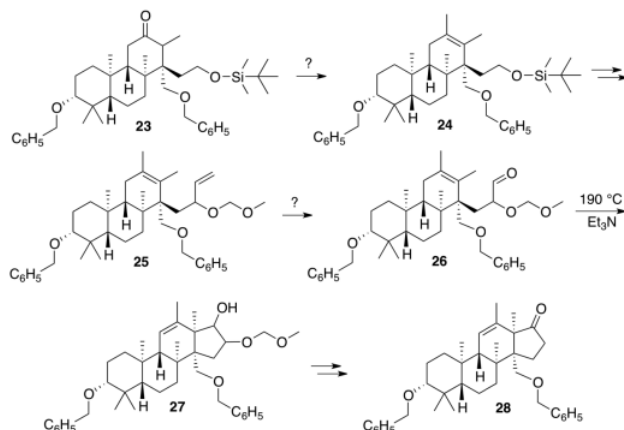


FIGURE 17 – Schéma 10

- 1 Proposer une séquence réactionnelle pour former l'alcène **24** à partir de la cétone **23**.
- 2 Sachant que dans la molécule **25** la double liaison extracyclique est plus réactive que la double liaison intracyclique, proposez une méthode permettant d'obtenir l'aldéhyde **26**.
- 3 À 190 °C et en présence de triéthylamine (Et_3N), le composé tricyclique **26** conduit à la formation du produit tétracyclique **27** via l'intermédiaire **A** (figure 6) :

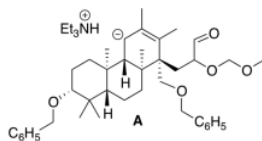





FIGURE 18 – Schéma 11

- a Donner une forme mésomère limite de la partie anionique de l'intermédiaire **A**.
- b Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du produit **27** à partir de l'intermédiaire **A** (on ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction).

Données spectrales :

RMN ^1H : gamme de déplacements chimiques

Protons	δ (ppm)
$-\text{CH}-\text{CH}_2-$	0,8 – 1,2
$-\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}-$	1,5 – 2,4
	2,3 – 2,8
$\text{R}-\text{CO}_2-\text{CH}-$	3,5 – 4,5
$-\text{CH}-\text{N}-$	3,5 – 4,2
$-\text{CH}-\text{O}-$	3,5 – 4,2
$\text{RCH}=\text{CHR}'$	4,6 – 7,0
	7,2 – 7,9
	9,1 – 10,3

Infrarouge : nombre d'onde de vibration de quelques liaisons

Liaison	ν (cm^{-1})	Intensité
O-H alcool	3 200 – 3 600	Intense et large
O-H acide	2 500 – 3 300	Intense et large
C=O ester	1 735 – 1 750	Intense
C=O ester conjugué	1 715 – 1 730	Intense
C=O cétone	1 705 – 1 725	Intense
C=O acide	1 700 – 1 720	Intense
C=O aldéhyde	1 700 – 1 710	Intense
C=O cétone conjuguée	1 685 – 1 705	Intense
C=O aldéhyde conjugué	1 680 – 1 690	Intense
C=C alcène	1 640 – 1 690	Faible
C=C alcène conjugué	1 600 – 1 650	Faible

FIGURE 19 – Annexe