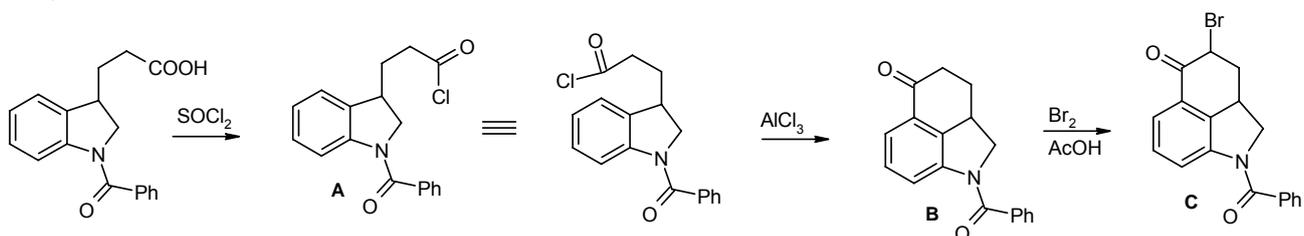
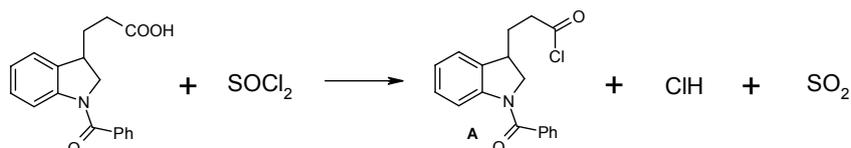


Exercice 1 : Synthèse d'un alcaloïde

1

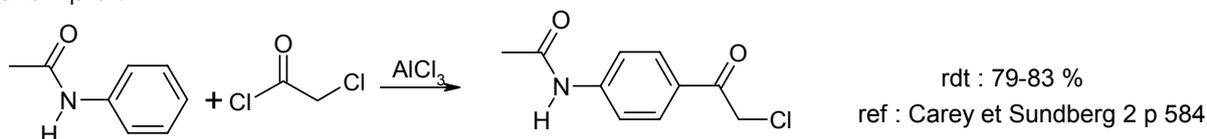


1.2



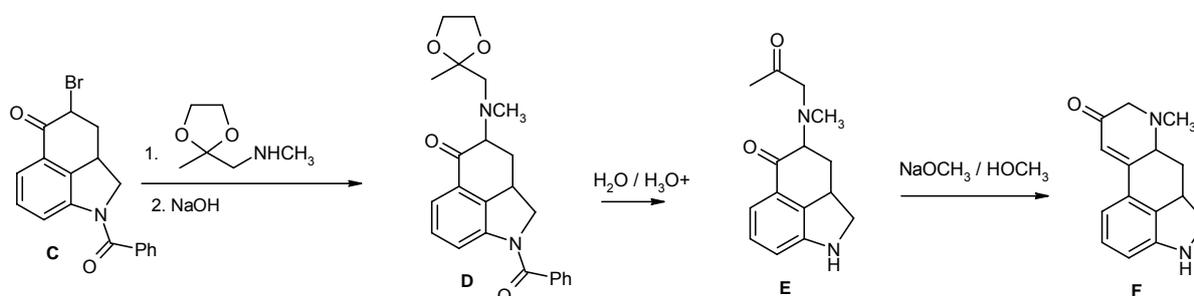
1.3

Les détails concernant les réactions de SEAr sont traités dans le cours d'Yvon Stortz. Ici, Le groupe amide est para orienteur (du fait de l'effet mésomère donneur de l'azote). Par exemple :



Toutefois, la formation d'un cycle à 6 membres est favorisée. On a donc une orientation en méta du groupe amide.

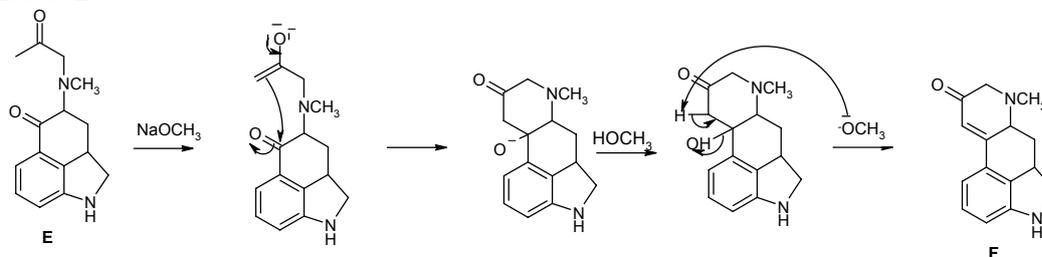
2



2.1 Avec une amine primaire, on risque fortement d'avoir des réactions de polysubstitution.

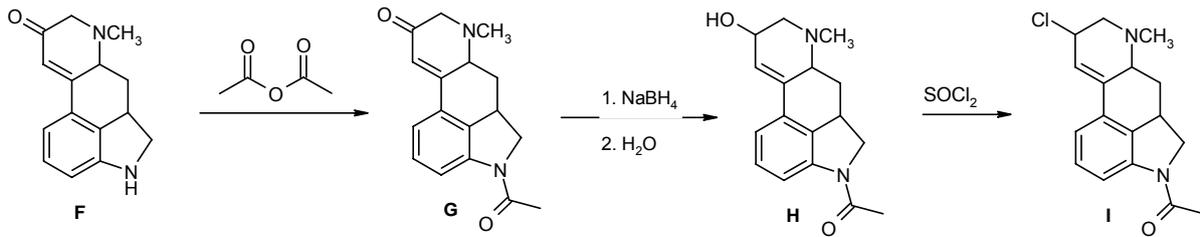
2.2 Etant donné le milieu basique, il est préférable d'éviter la formation de l'énolate. Ce que l'on réalise à l'aide de la protection sous forme d'acétal.

2.3 et 2.4



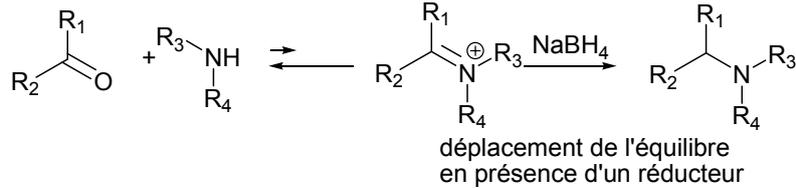
le groupe amine étant mésomère donneur, il déstabilise une charge négative en α . Il n'y a donc qu'un proton suffisamment acide pour être arraché par le méthanolate de sodium

3

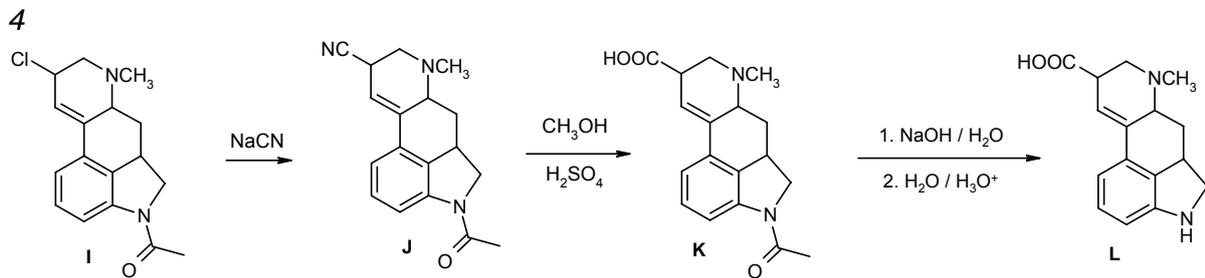
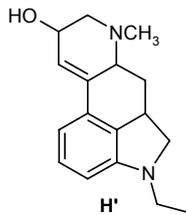


3.1 L'acétalisation s'effectue avec un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide. Il est à noter que l'utilisation d'une base aminée, notamment la 4-diméthyl amino pyridine (DMAP) utilisée en quantité stoechiométrique ou catalytique, permet d'accélérer la réaction.

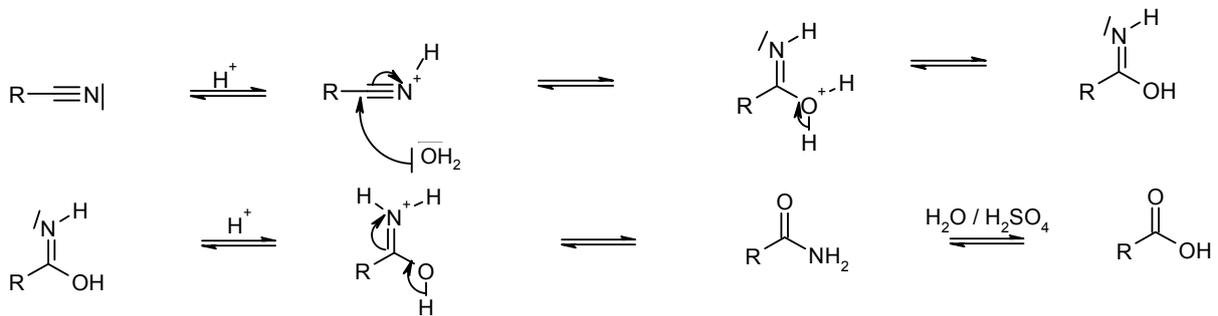
3.2 Une amine et une cétone sont en équilibre avec la forme iminium. Ce dernier serait susceptible d'être réduit en présence d'un réducteur.



3.4 La réduction par NaBH₄ est régiosélective (la cétone α β insaturée est réduite en position 2) et chimiosélective (la fonction cétone est réduite, mais pas la fonction amide). Avec LiAlH₄, on obtiendrait



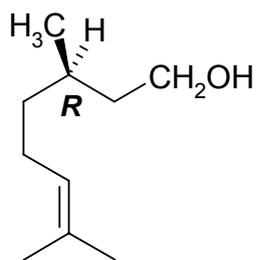
J → K



Exercice 2 :

1.1 Citronellol : 3,7-diméthyl-oct-6-èn-1-ol

1.2 Selon les règles de priorité CIP :



2.1

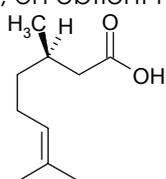
A → **B** est une réaction d'oxydation : le carbone portant la fonction alcool passe du degré d'oxydation formel -1 au degré +1

2.2

CrO₃/pyridine est le réactif de Sarett et présente l'avantage de limiter l'oxydation à l'aldéhyde. On aurait pu utiliser une oxydation de Swern (DMSO/Chlorure d'oxalyle/triéthylamine), le réactif de Dess et Martin ou bien du PCC (PyH⁺/ClCrO₄⁻)

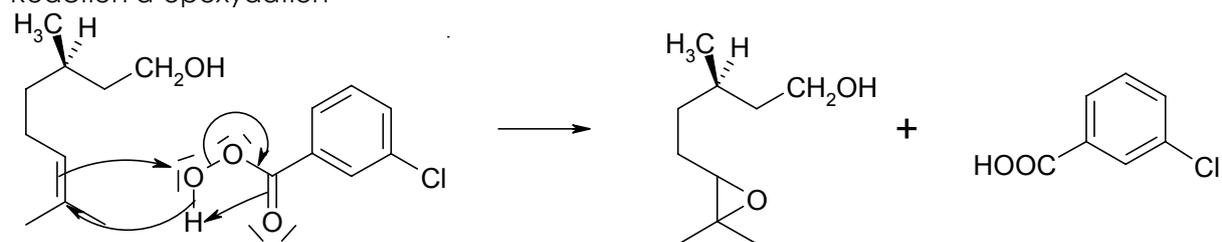
2.3

Dans des cas d'oxydation aussi poussée, on obtient l'acide

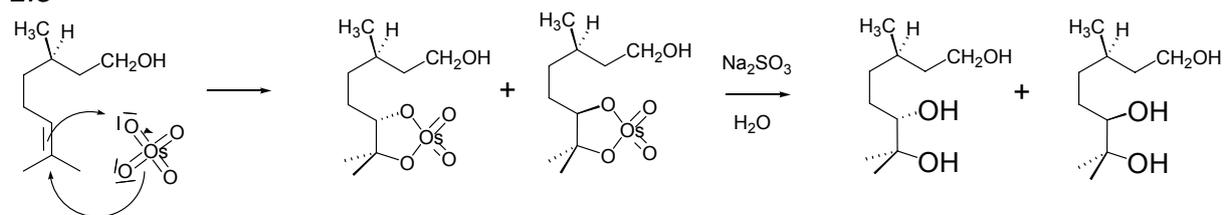


2.4

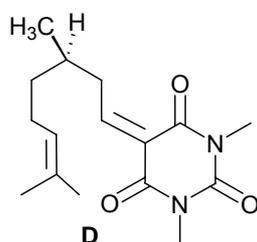
Réaction d'époxydation



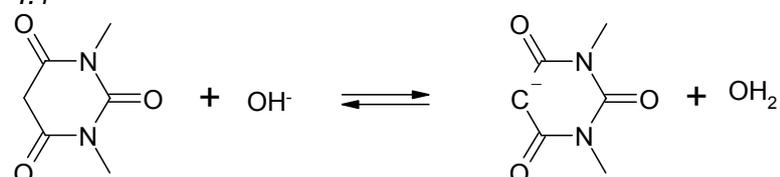
2.5



3



4.1



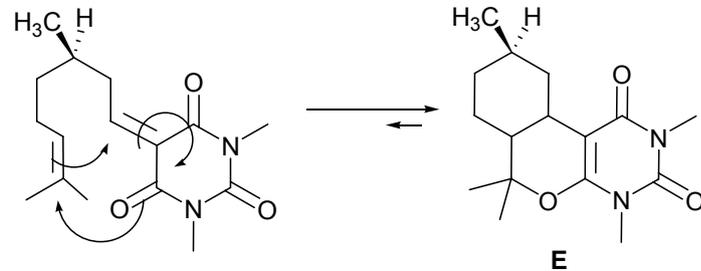
4.2

Le PKa est faible car la base conjuguée est fortement stabilisée par effet mésomère

5.1

La réaction considérée est similaire à une réaction de Diels et Alder, c'est une cycloaddition. La conformation est cis, elle permet donc une réaction de cycloaddition.

5.2



5.3

Caractéristiques :

$4n+2 e^- \pi$; réaction thermique, réversible et sous contrôle orbitalaire ; attaque supra-supra et règle endo

5.4

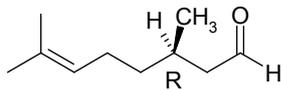
La réaction peut être accélérée par introduction de substituant :

Un groupe électroattracteur sur le diénophile abaisse le niveau d'énergie de la BV de ce dernier.

Un groupe électrodonneur sur le diène augmente le niveau d'énergie de la HO de ce dernier.

Exercice 3 : Synthèse de la muscone

1

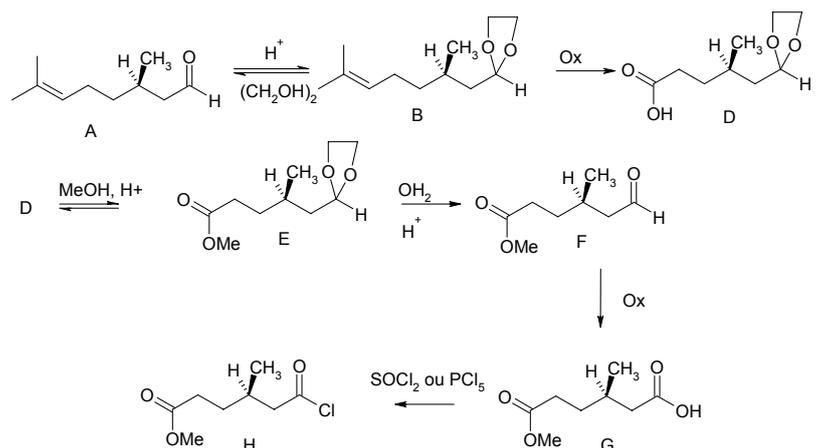


Optiquement actif

2

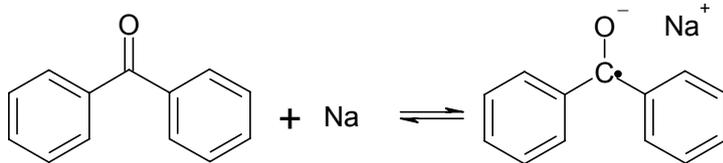
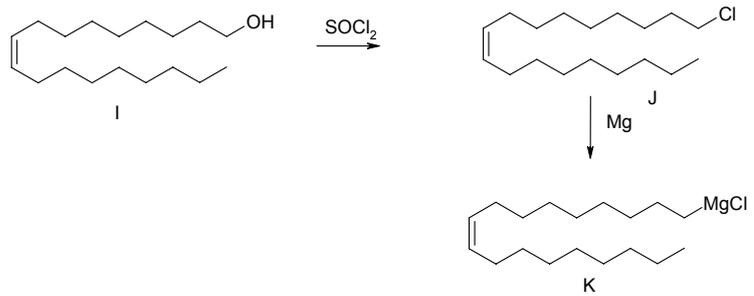
Mécanismes de A→B et D→E classiques ; attention à ne pas oublier la catalyse acide.

Autre moyen de protection de l'aldéhyde possible avec $(\text{CH}_2\text{SH})_2$. On déprotège alors avec des sels de mercure.



3 THF : solvant aprotique et polaire (stabilise donc le magnésien)

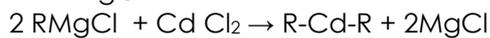
THF anhydre : obtenu par distillation sur Na + benzophénone (la benzophénone donne un radical anion coloré, donc témoin du caractère anhydre)



K réagit à la fois sur la fonction chlorure d'acyle et sur la fonction ester de **H**. On obtient alors deux fonctions alcools tertiaires.

4

K = RMgCl



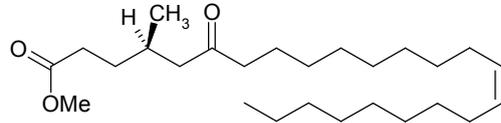
DNPH : caractéristique des cétones et aldéhydes.

Liqueur de Fehling : réagit négativement avec les cétones et positivement avec les aldéhydes.

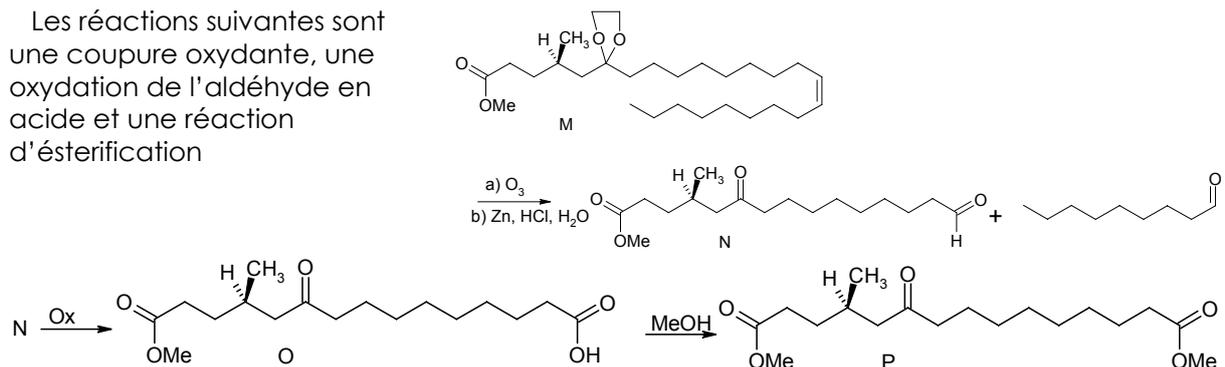
Vis-à-vis d'un organométallique, l'ordre de réactivité est le suivant :

chlorure d'acyle > cétone > ester

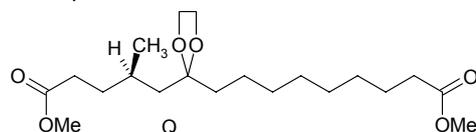
Le produit obtenu possédant une fonction cétone, on en déduit que l'organocadmien n'a réagi qu'avec le chlorure d'acyle. D'où la structure de **L**



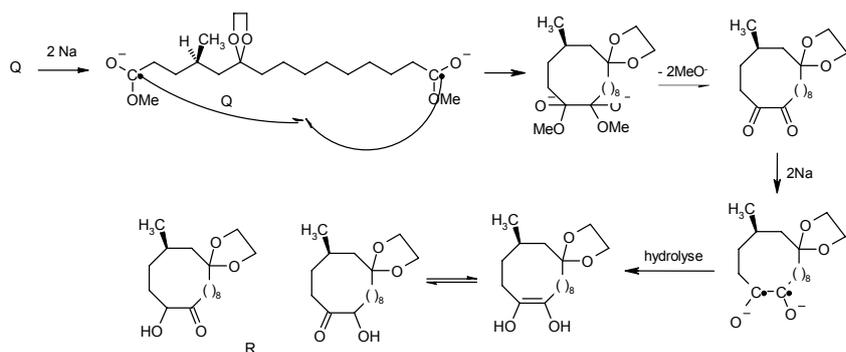
Les réactions suivantes sont une coupure oxydante, une oxydation de l'aldéhyde en acide et une réaction d'esterification



5 on protège la cétone pour ne pas la réduire avec le sodium

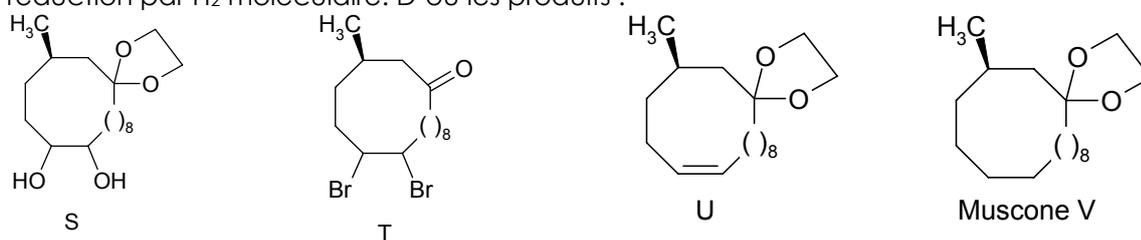


Q dans un milieu Na / xylène réagit selon une réaction de condensation acyloïne



On obtient 2 produits R distincts

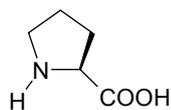
On réalise ensuite une réduction de la fonction cétone, la déprotection de la fonction cétone en même temps qu'une substitution par Br, une réduction par Zn et enfin une réduction par H₂ moléculaire. D'où les produits :



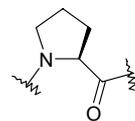
Exercice 4 : Synthèse peptidique

Question 1

La proline est un acide aminé essentiel qui présente une amine secondaire (c'est le seul)

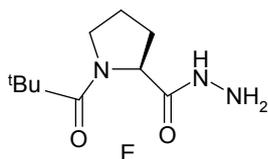
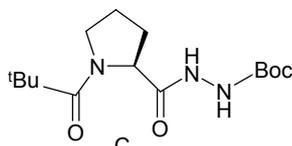
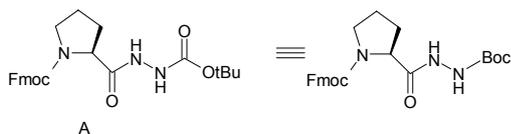


proline



motif "Pro"

Molécules A, B, C, D, E, G

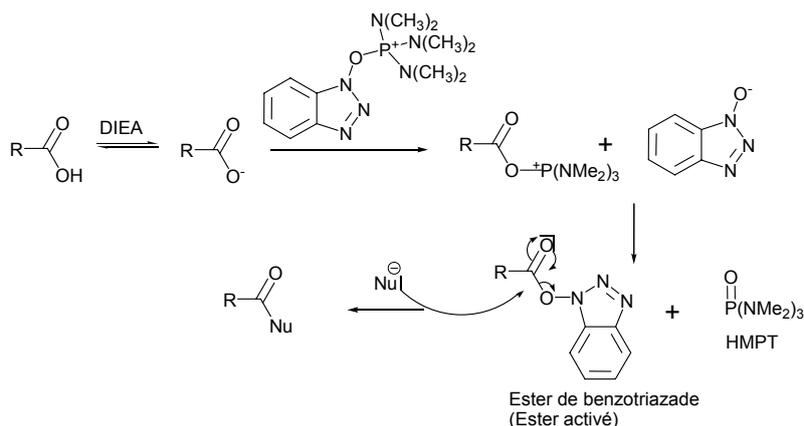


Question 2

Réaction 1 :

Le nucléophile se substitue sur le site électrophile (P⁺) ;

-O⁻P(NMe₂)₃ étant un excellent groupe partant, on observe une deuxième substitution pour former l'ester de benzotriazade. Ce dernier ester acivé est susceptible de réagir aisément avec un nucléophile.

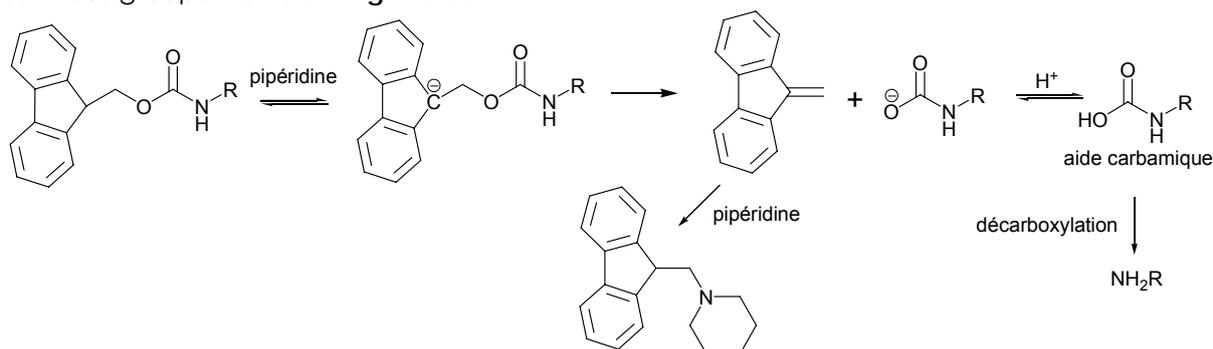


Réaction 2 :

C'est une déprotection du groupe Fmoc. Pour les acides aminés, on utilise trois groupes protecteurs principaux

Groupe	Déprotection
Boc	Milieu acide (pas nécessairement aqueux) comme CF ₃ OOH/CH ₂ Cl ₂ ou HCl gazeux que l'on fait buller dans un solvant organique (AcOEt ou Et ₂ O)
Z ou CBz (groupe carboxybenzyle)	Utilisation de l'hydrogène moléculaire
Fmoc	Déprotection en milieux basique avec une amine secondaire

Ces différents groupes peuvent être clivés indépendamment l'un de l'autre. On dit que ce sont des groupements **orthogonaux**.

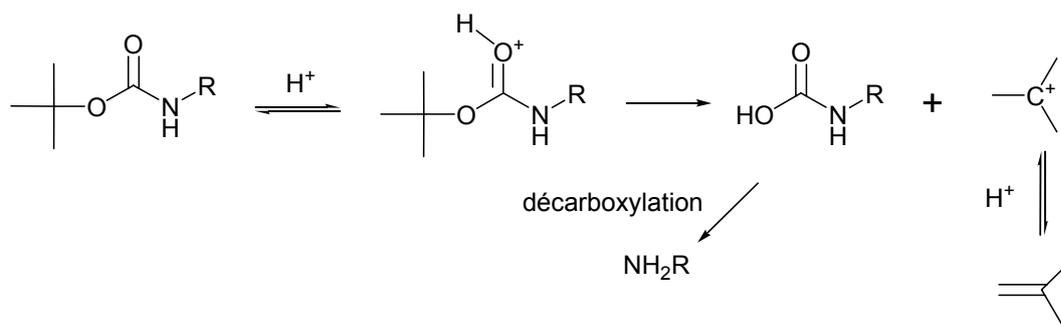


Réaction 3

Réaction d'addition-élimination sur le chlorure d'acide

Réaction 4

Déprotection du Boc



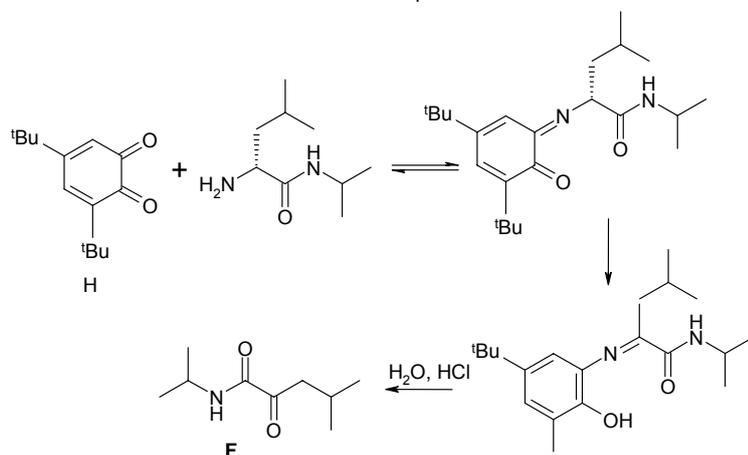
Réaction 5

Il faut une base pour déprotoner en milieu organique. La pyridine est parfois trop difficile à éliminer et CO_3^{2-} est une base trop forte dans ce cas. L'ouverture de l'époxyde piège HCl et le sous produit $\text{Cl-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_3$ est évaporé sous vide en même temps que le solvant.

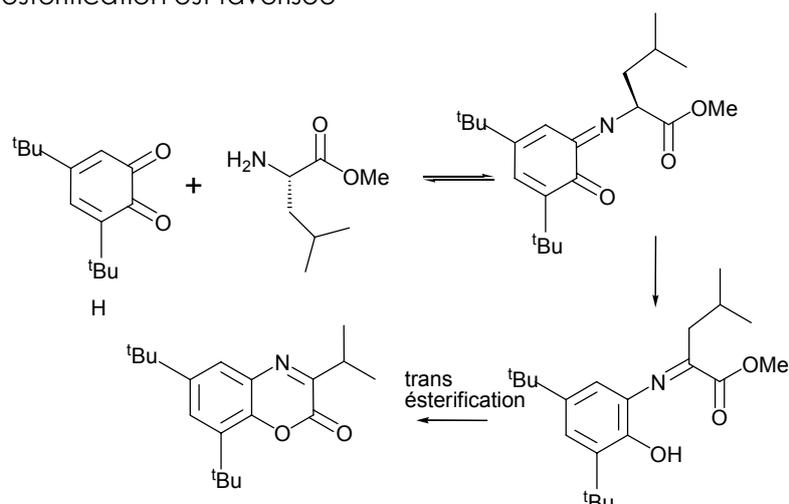
Réaction 6

Formation d'une hydrazone.

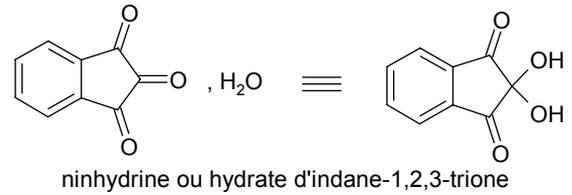
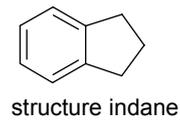
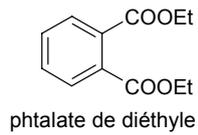
Question 3 : Obtention de F à partir de H



Question 4 : Le mécanisme débute de la même façon, mais cette fois, une fonction ester étant moins stable qu'une fonction amide) que la réaction intramoléculaire de trans-estérification est favorisée

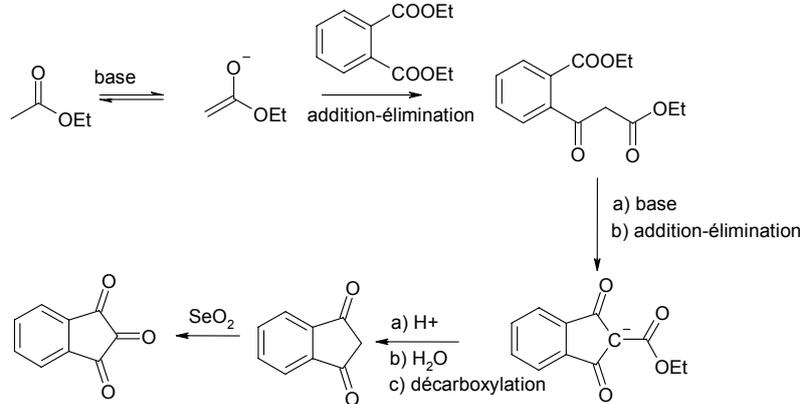


Question 6 : Un peu de nomenclature...



Réaction de formation de la ninhydrine :

On exploite ici la basicité des composés carbonylés et la caractère nucléophile de la base obtenue (réaction d'addition-élimination).



SeO₂ est un réactif oxydant permettant d'introduire une fonction carbonylée dans des dicétones.

Question 7 : Mode d'action du test de la ninhydrine

