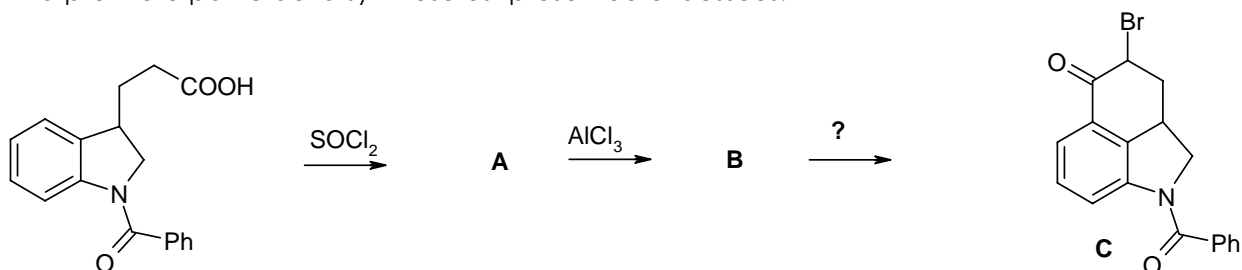


## Exercice 1 : Synthèse d'un alcaloïde

Cette synthèse part d'un composé indolique portant une fonction acide et dont la fonction amine est protégée sous la forme d'un amide.

1 La première partie de la synthèse est présentée ci-dessous.



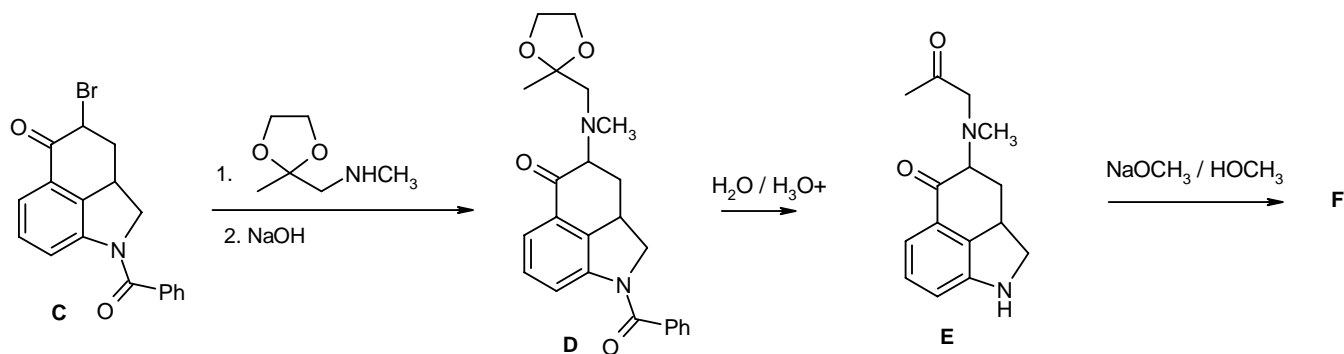
1.1 Donner les formules de **A** et **B**.

1.2 Quelle est l'équation chimique de la réaction de formation de **A** ?

1.3 Expliquer sur un exemple judicieux, et à l'aide d'un diagramme d'énergie, la notion d'orientation rencontrée lors des réactions de substitution électrophile aromatique. Qu'en est-il pour la réaction **A** → **B** ?

1.4 Donner un réactif envisageable pour la réaction **B** → **C**

2



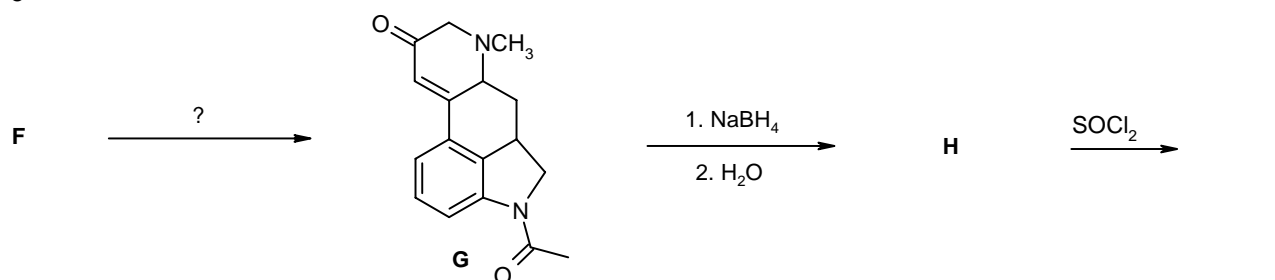
2.1 Quels auraient été les produits possibles avec l'utilisation de l'amine :

2.2 Quel est l'intérêt de la protection de la fonction cétone ?

2.3 E réagit en milieu basique. Donner le(s) proton(s) acide(s) de E et justifier cette acidité.

2.4 Donner le mécanisme de la réaction **E** → **F**

3



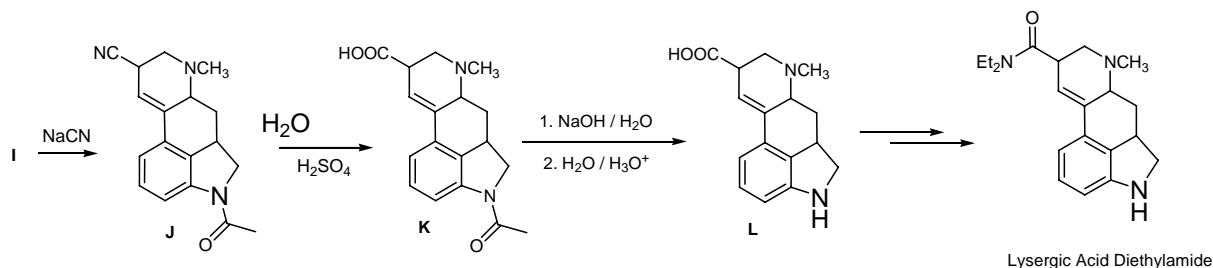
3.1 Donner les conditions expérimentales permettant de réaliser **F** → **G**.

3.2 Quel est l'intérêt de l'introduction d'un groupe protecteur ?

3.3 Donner les formules de **H** et **I**.

3.4 Comment appelle-t-on la sélectivité de la réaction **G** → **H**. Quel produit **H'** obtiendrait-on en utilisant  $\text{LiAlH}_4$  au lieu de  $\text{NaBH}_4$  ?

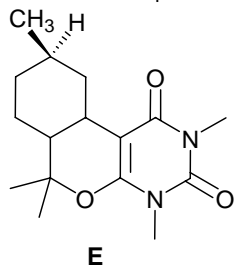
4



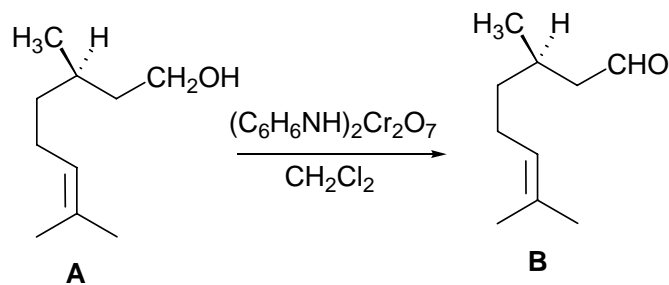
Donner le mécanisme de la réaction **J** → **K**

## Exercice 2 :

Dans cette partie, on va étudier la synthèse du produit **E**.



1 Dans une première étape (réaction 1), 0,13 mol de citronnellol **A** est ajouté goutte-à-goutte à une suspension contenant 0,20 mol de dichromate de pyridinium dans 150 mL de dichlorométhane. Après traitement du mélange réactionnel, on obtient le produit **B**, le citronnellal.



Réaction 1

1.1 Donner le nom en nomenclature officielle du citronnellol.

1.2 Déterminer, en justifiant, la configuration du (des) carbone(s) asymétrique(s) du citronnellol.

2.1 A quel type de réaction correspond la formation de **A** à partir de **B** ? Justifier.

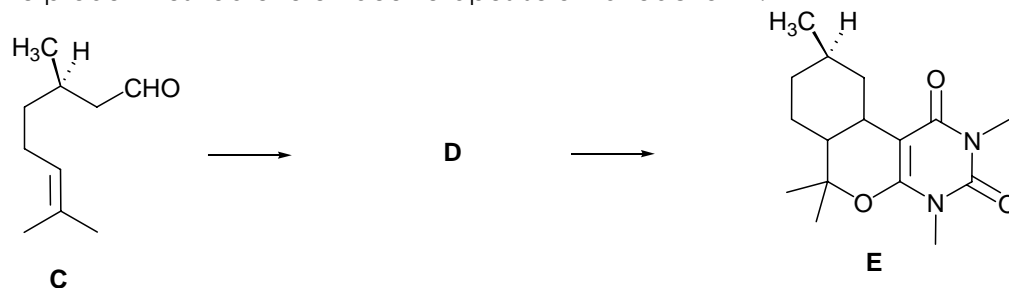
2.2 Existe-t-il un autre réactif permettant d'obtenir **B** ? Si oui, indiquer lequel et donner son nom.

2.3 Quel produit aurait-on obtenu si on avait mélangé **A** avec du dichromate de potassium dans l'acide sulfurique ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) à chaud ? Dessiner sa structure.

2.4 Quel produit aurait-on obtenu si on avait mélangé **A** avec de l'acide métachloroperbenzoïque ? Dessiner sa structure. Détailler le mécanisme.

2.5 On mélange **A** avec du tétraoxyde d'osmium puis on ajoute au mélange réactionnel une solution aqueuse de sulfite de sodium. Détailler le mécanisme. Donner la structure du ou des composés obtenus. Si plusieurs produits sont obtenus, quelle relation existe-t-il entre eux ?

Le produit **E** est obtenu en deux étapes selon la réaction 2.



Réaction 2

3 Déterminer la structure semi-développée de **D**.

4 Le réactif utilisé pour l'obtention de **D** est un composé à caractère acide ( $pK_a = 4,7$ ).

4.1 Ecrire l'équilibre acido-basique concernant cette acidité.

4.2 Justifier cette valeur aussi faible de  $pK_a$ .

5 Dans la suite du problème, on ne s'intéressera qu'à la deuxième étape de la réaction 2.

5.1 A quelle réaction est apparentée la transformation  $D \rightarrow E$  ? La molécule **D** présente-t-elle la conformation adéquate pour réagir ? Quel est le nom de cette conformation ?

5.2 Quel est le mécanisme de cette deuxième étape ?

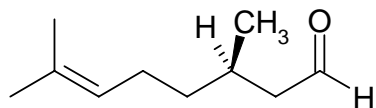
5.3 Quelles sont les caractéristiques de ce type de réaction ?

5.4 Comment peut-on faciliter ce type de réaction dans le cas général ? Justifier.

### Exercice 3 : Synthèse de la muscone

Le cerf musqué possède une glande produisant une substance odorante, la muscone.

1) Le (+)-citronellal **A** ( $C_{10}H_{18}O$ ) est une substance naturelle dont la structure est donnée ci-dessous :



Ce composé est-il optiquement actif ? Indiquer la nature R ou S des éventuels carbones asymétriques.

2) **A** traité par l'éthylène glycol en milieu acide conduit à **B** ( $C_{12}H_{22}O_2$ ). L'ozonolyse de **B**, suivie d'une hydrolyse oxydante donne de l'acétone et le corps **D** ( $C_9H_{16}O_4$ ). **D** réagit sur le méthanol en milieu acide pour donner **E**. L'hydrolyse modérée de **E** en milieu acide donne **F** ( $C_8H_{14}O_3$ ) que l'on oxyde facilement en **G** ( $C_9H_{14}O_4$ ). **G**, traité par le chlorure de thionyle ou le pentachlorure de phosphore, conduit à **H**.

Donner les structures des différents composés. Détailler le mécanisme des réactions  $A \rightarrow B$  et  $D \rightarrow E$ .

3) L'alcool oléique **I** est l'octadéc-9-èn-1-ol de configuration *Z*. On traite **I** par le chlorure de thionyle ; le composé obtenu, **J**, est traité par le magnésium dans le THF anhydre et on obtient **K**.

Donner la structure des composés **J** et **K**. Quel est le rôle du THF ? Comment obtient-t-on du THF anhydre ? Que donnerait la réaction de **K** sur **H** suivie d'une hydrolyse ?

4) **K** réagit sur le chlorure de cadmium ; l'organocadmien obtenu réagit sur **H**. Après hydrolyse, on obtient **L** ( $C_{26}H_{48}O_3$ ) qui donne un abondant précipité jaune en présence d'une solution alcoolique de 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH), mais qui ne réagit pas avec la liqueur de Fehling. **L** traité par l'éthylène glycol en milieu acide donne **M** ( $C_{28}H_{52}O_4$ ). **M** est traité par l'ozone ; le produit obtenu est hydrolysé en milieu réducteur (HCl, Zn et  $H_2O$ ). On récupère le composé **N** ( $C_{17}H_{30}O_4$ ). **N** est oxydé en **O** qui réagit sur le méthanol en milieu acide et donne **P** ( $C_{18}H_{32}O_5$ ).

Donner la structure des composés **L**, **M**, **N**, **O** et **P**.

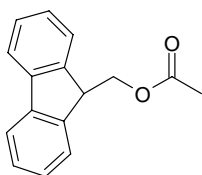
5) **P** est acétalisé en **Q** par l'éthylène glycol en milieu acide. Le composé **Q** est traité par du sodium métallique dans le xylène à reflux. On obtient **R** ( $C_{18}H_{32}O_4$ ) qui est réduit par  $LiAlH_4$  pour donner après hydrolyse **S** ( $C_{18}H_{34}O_4$ ). **S** est traité par le bromure d'hydrogène dans l'acide acétique : on obtient **T** ( $C_{16}H_{28}OBr_2$ ) lequel soumis à l'action du zinc dans l'éthanol conduit à **U** ( $C_{16}H_{28}O$ ). Les composés **T** et **U** donnent des tests positifs à la DNPH. Enfin l'hydrogénation catalytique de **U** fournit la muscone **V** ( $C_{16}H_{30}O$ ).

Donner la structure des composés **Q**, **R**, **S**, **T**, **U** et **V**. Vérifier que la muscone **V** ainsi obtenue est bien optiquement active. Indiquer la nature (R ou S) des éventuels carbones asymétriques.

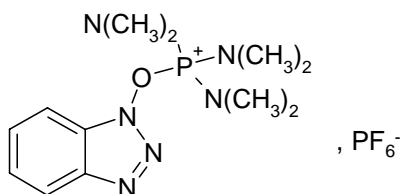
## Exercice 4 : Synthèse peptidique

On se propose d'examiner la synthèse d'un pseudopeptide contenant un motif carbonylehydrazone.

On donne la liste des abréviations: DIEA = N-éthyl-N,N-diisopropylamine

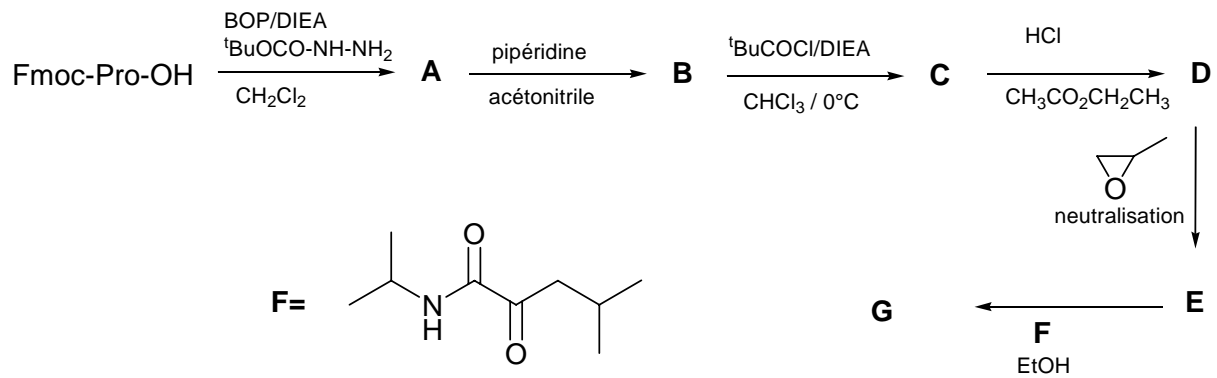


Fmoc = fluorénylméthylèneoxycarbonyl

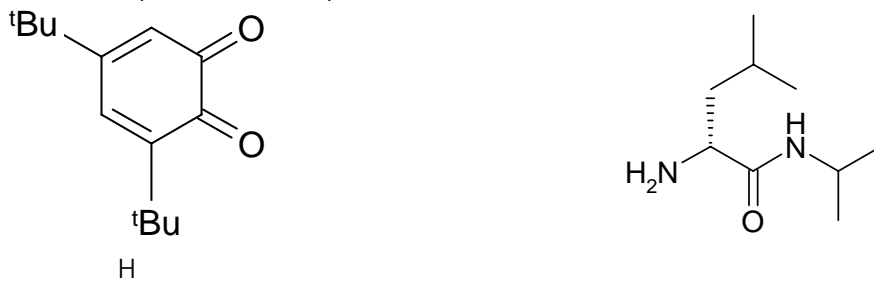


BOP = hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-oxy-tris(diméthylamino)-phosphonium

Soit la suite réactionnelle suivante.

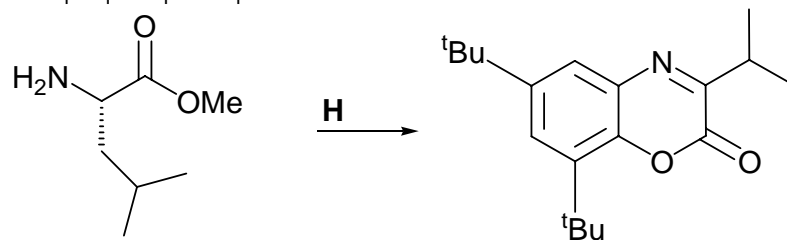


- 1 Identifier les composés **A**, **B**, **C**, **D**, **E** et **G**.
- 2 Préciser les mécanismes réactionnels des différentes réactions mises en jeu.
- 3 Dans un deuxième temps, on examine la synthèse du composé **F**. Celle-ci peut-être réalisée à partir des composés suivants.



Proposez un mécanisme pour cette réaction.

- 4 Expliquez pourquoi la différence de réactivité dans le cas de la réaction ci-dessous.



- 5 Proposer une synthèse de la ninhydrine (hydrate d'indane-1,2,3-trione) à partir de phthalate de diéthyle et d'acétate d'éthyle.

- 6 La ninhydrine est un réactif des fonctions amine primaire. Expliquez, en vous appuyant sur des mécanismes réactionnels le test à la ninhydrine.