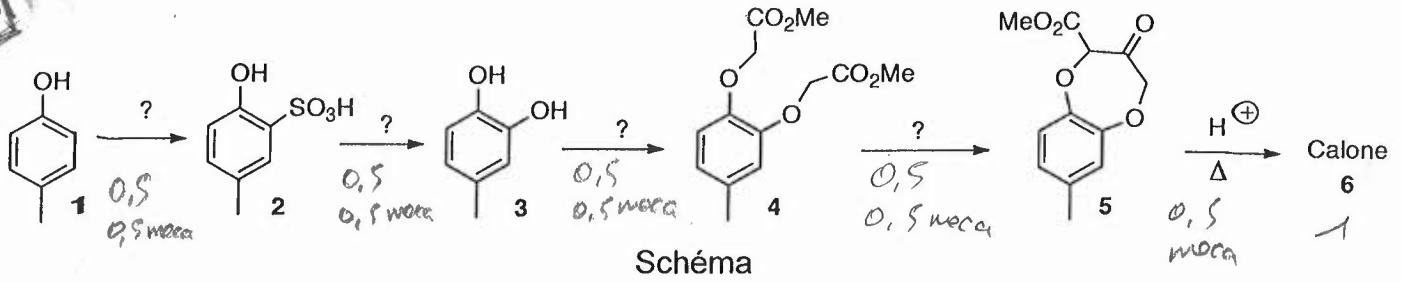


dur 27

Les temps sont donnés à titre indicatif

I) Synthèse de Calone: 20mn. La Calone 6 est une substance d'odeur marine. Sa synthèse est réalisée à partir de p-crésol 1 selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma):

5,5



Schéma

- a) Compléter le schéma et donnant les réactifs manquants et la structure de la Calone 6.
- b) Justifier suffisamment vos réponses par l'écriture des mécanismes.

8,5

II) Synthèse de Pipéronal: 30 mn

Le Safole 2 et le Pipéronal 3 sont des arômes naturels qui peuvent être synthétisés à partir du catéchol 1 et selon plusieurs méthodes.

1) Une première méthode consiste à réaliser la suite de réactions suivantes (Schéma 1).

3

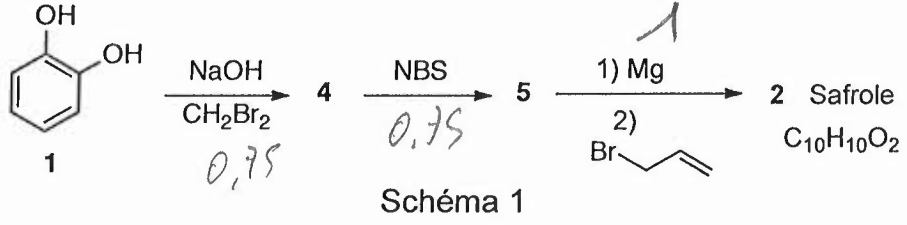


Schéma 1

- a) Compléter le schéma 1 et donnant la structure du Safole 2 et des intermédiaires 4, 5.
- b) Justifier suffisamment votre réponse par l'écriture des mécanismes.
- c) La réaction de 4 avec la N-bromosuccinimide (NBS) pourrait conduire à la formation d'un isomère de 5 qui n'est pas observé. Donner sa structure et proposer une explication.

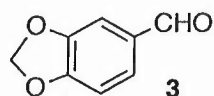
9

2) Une deuxième méthode consiste à faire réagir le catéchol 1 avec un équivalent de bromure d'allyle au reflux de l'acétone et en présence de K_2CO_3 pour donner un composé 6 de formule $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$. Chauffé à 200°C , le composé 6 s'isomérisé alors en 7 et 8. Une fois séparé le composé 7 est isomérisé également en 8 par chauffage à 200°C . La réaction de 8 avec le dichlorométhane dans le DMSO en présence de soude conduit au Safole 2.

- a) Ecrire ce deuxième schéma de synthèse en donnant la structure des composé 6 à 8.
- b) Proposer un mécanisme pour l'isomérisation de 6 en 7 et 8.

1

3) Par chauffage du Safrole 2 dans l'éthanol absolu en présence de soude, le Safrole 2 conduit à l'Isosafrole 9 qui donne ensuite le Pipéronal 3 après ozonolyse.



- 1 + 0,5 (a) Ecrire le schéma de synthèse en donnant la structure de l'Isosafrole 9.
b) Justifier suffisamment votre réponse par l'écriture des mécanismes.

13 III) Synthèse de dihydrolycoricidine: 70 min
d'après J. McNulty et al. *Angew Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 8450-8454. (Synform 2014 A 161)

La synthèse stéréosélective de dihydrolycoricidine 11, qui est un alcaloïde naturel possédant des propriétés anticancéreuses, est réalisée à partir de l'énal 10 (Schéma 2).

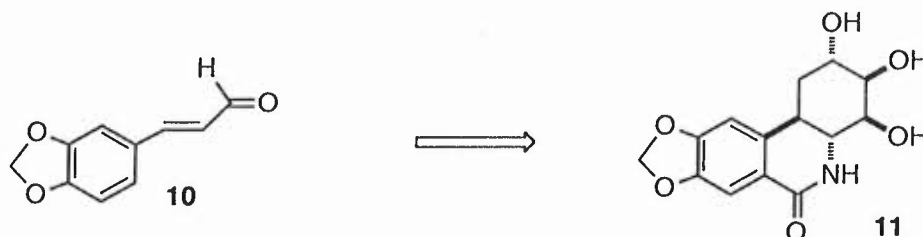


Schéma 2

2x1 1) Proposer deux synthèses de l'énal 10 à partir du Pipéronal 3.

2) L'étape clé de cette synthèse repose sur deux réactions tandem à partir de 10 et conduisant au composé 15 (Schéma 3).

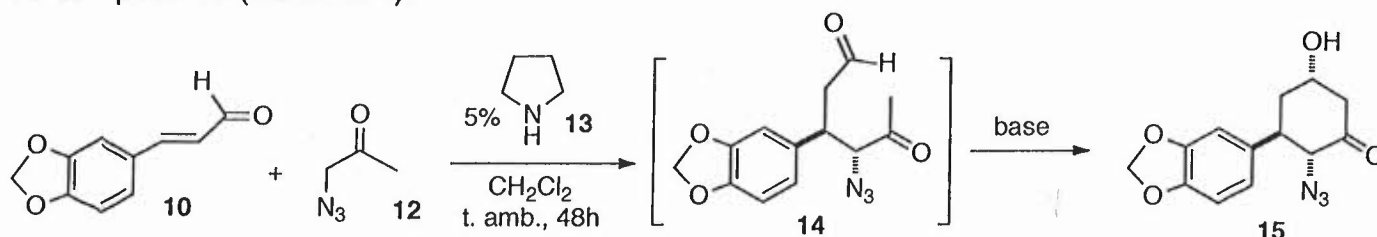
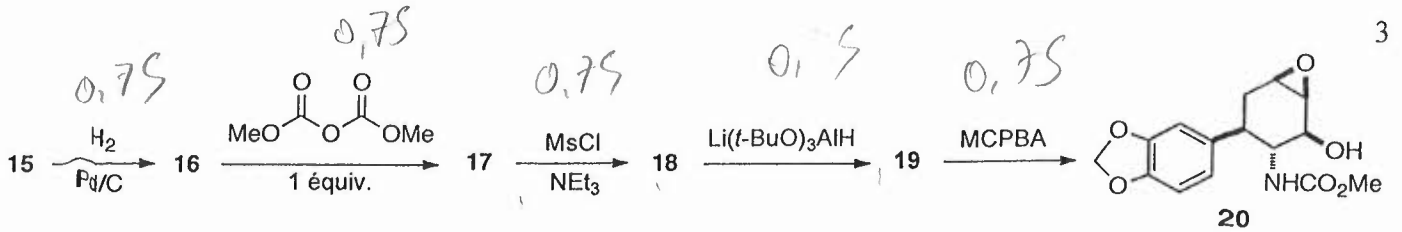


Schéma 3

- 0,5 a) Donner le nom des réactions conduisant respectivement à 14 et 15.
1 b) Proposer un mécanisme pour expliquer le rôle de la pyrrolidine 13 dans la réaction de 12 avec 10. Expliquer pourquoi la pyrrolidine 13 est utilisée en quantité catalytique.
1 c) Donner le mécanisme de formation de 15 à partir de 14. La réaction nécessite la présence d'une base.
1 d) On dispose d'acétone, de dibrome, d'azoture de sodium (NaN_3), d'acide acétique.
1 Proposer une synthèse d'azidopropanone 12.
1 e) Dessiner dans l'espace la cyclohexanone 15 dans sa conformation la plus stable, en précisant si les substituants sont en position équatoriale ou axiale. Justifier la configuration relative obtenue.

3) La suite de la synthèse conduit dans un premier temps au composé 20 selon la séquence de réactions suivantes (Schéma 4).

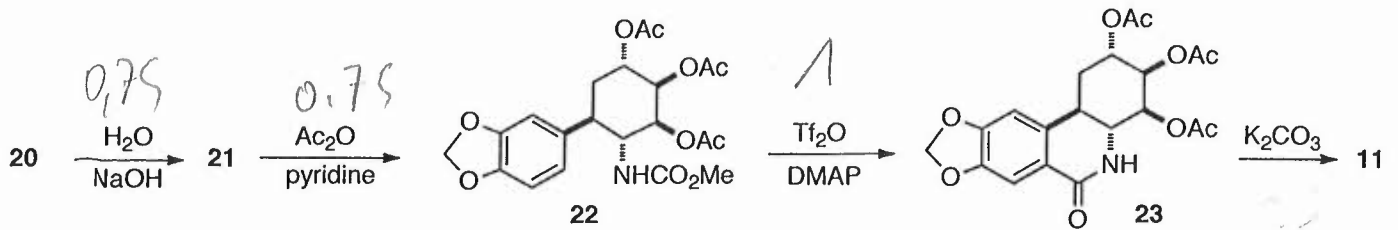


a) Compléter le schéma 4 en donnant la structure des intermédiaires **16**, **17**, **18** et **19**.

(Note: MsCl = CH₃SO₂Cl). Justifier suffisamment vos réponses par l'écriture des mécanismes (ne pas commenter la stéréochimie).

0,5 b) Donner la préparation de LiAlH(t-BuO)₃ à partir d'hydruure mixte d'aluminium et de lithium.

4) Finalement le composé **20** conduit à la **dihydrolicoricidine 11** selon la séquence de réactions suivantes (Schéma 5).

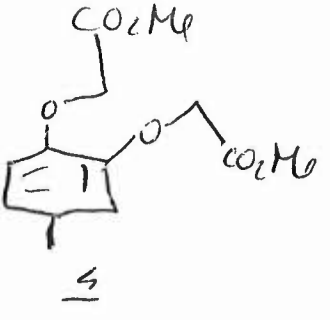
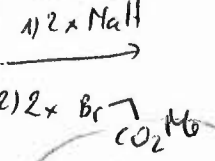
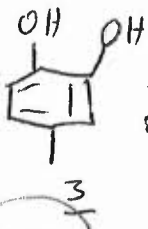
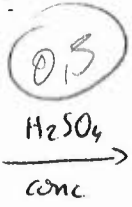
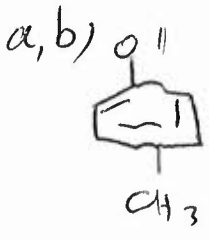


a) Compléter le schéma 5 en donnant la structure de l'intermédiaire **21**. Justifier suffisamment vos réponses. (Note: Tf₂O = (CF₃SO₂)O, DMAP = 4-diméthylaminopyridine)

b) Proposer un mécanisme pour la réaction de Banwell-Bischler-Napieralski, qui conduit de **22** au composé **23**.

5,5

I Calone:



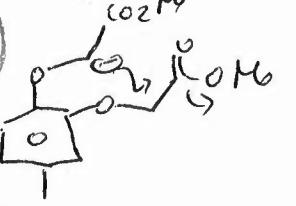
SEAr
 0,5 meca

Fusion
 alcalin
 0,5 meca

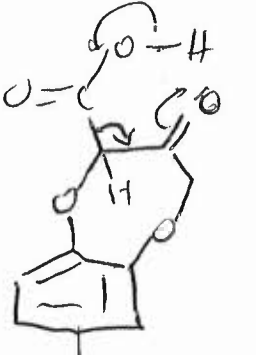
0,5 meca



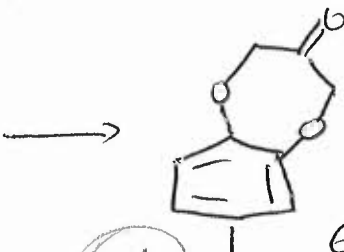
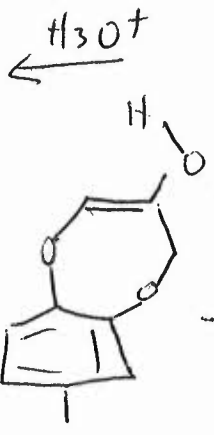
0,5 meca



claisen intramolecular
 (ou réaction de Dieckmann)



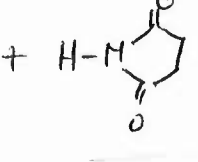
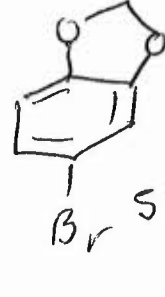
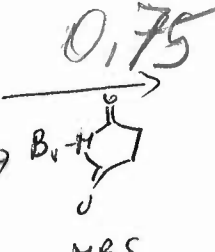
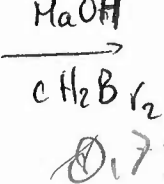
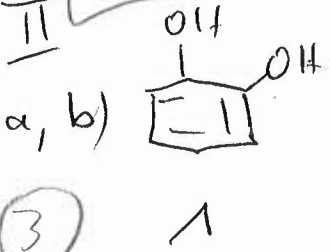
0,5 meca



6 carbone

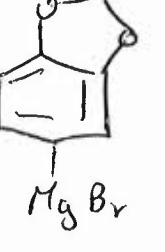
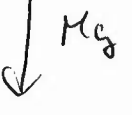
1

8,5

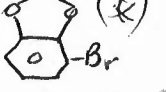


3

SEAr

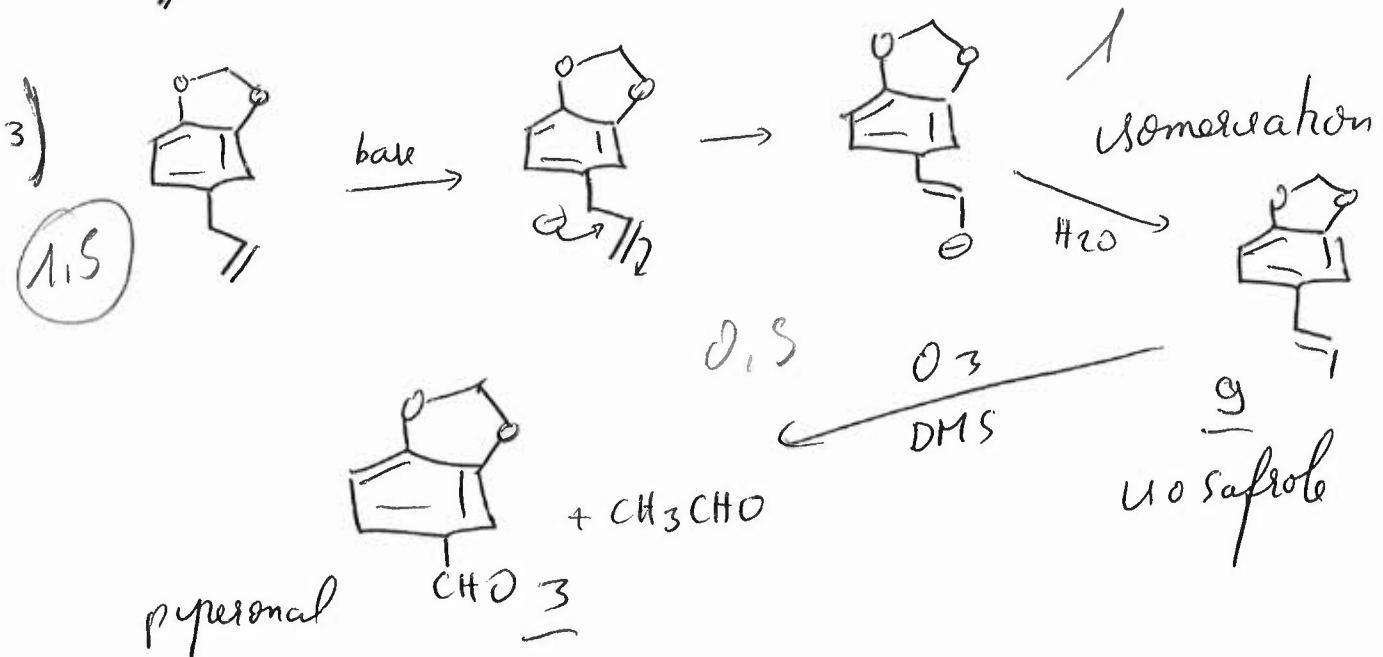
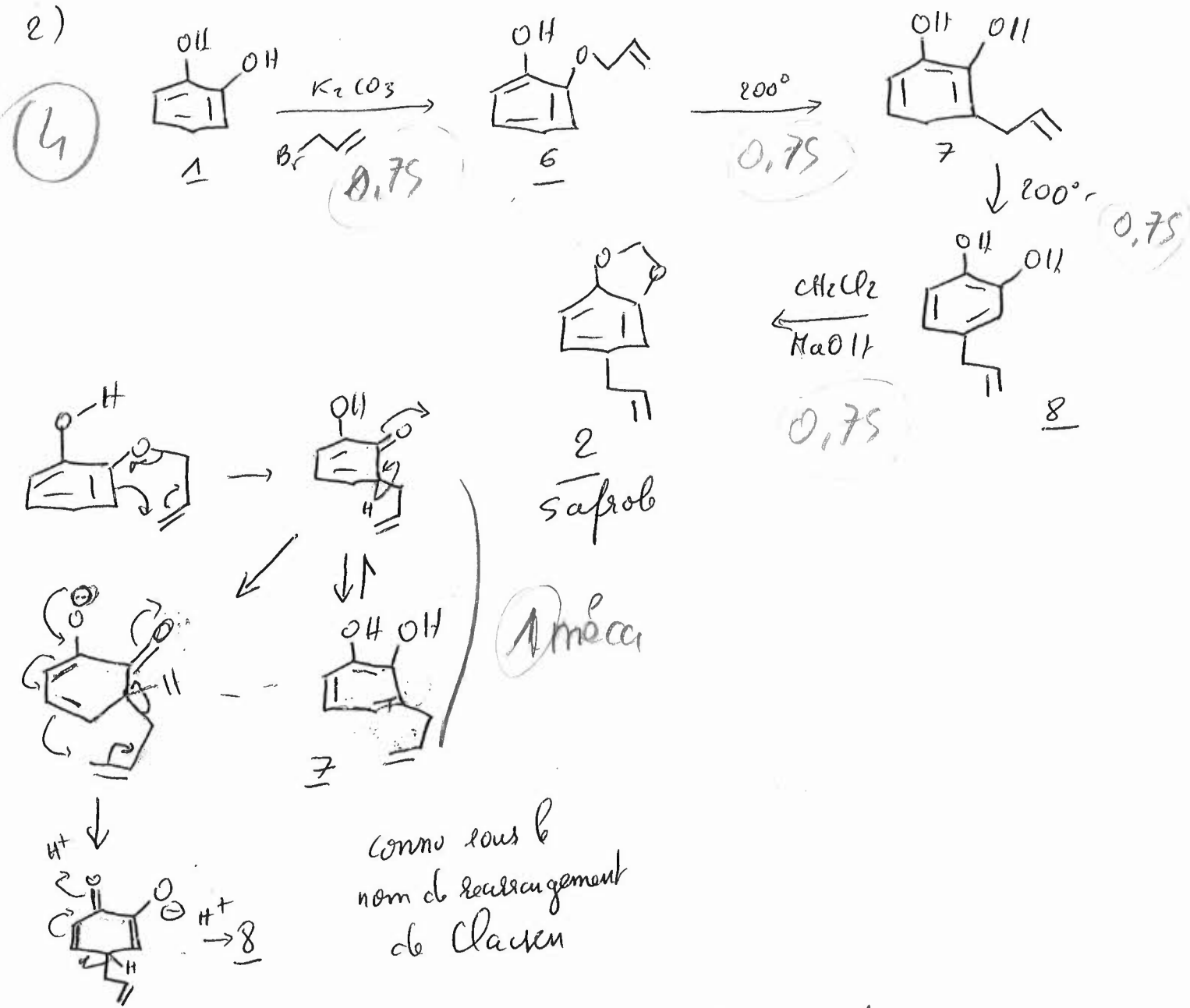


Safrob



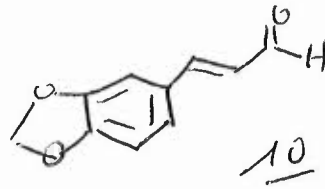
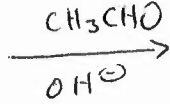
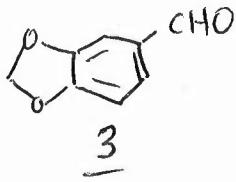
Mote
 SEAr en "para" 0,5
 favorise par rapport
 à la SEAr en ortho (*)
 due à l'encombrement
 stérique

Corrigé



III 13

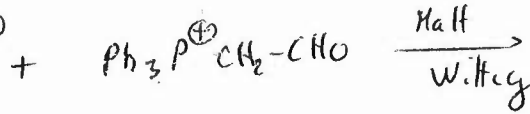
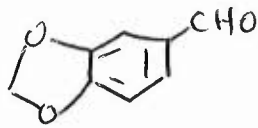
→



1

aldéhyde croisé avec aldéhyde non enolisable

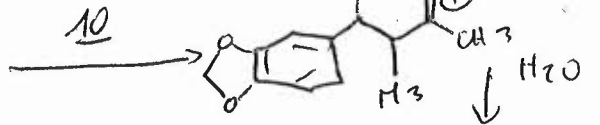
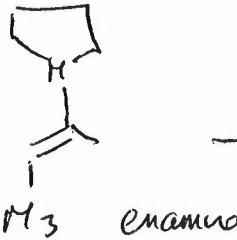
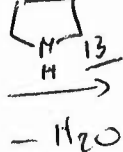
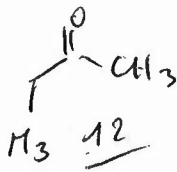
1



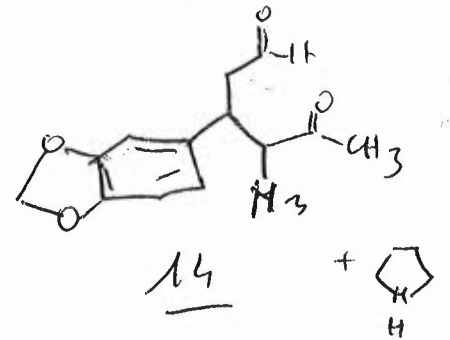
2) 10.5 a)

Addition de Michael et cyclisation intramoléculaire

b)

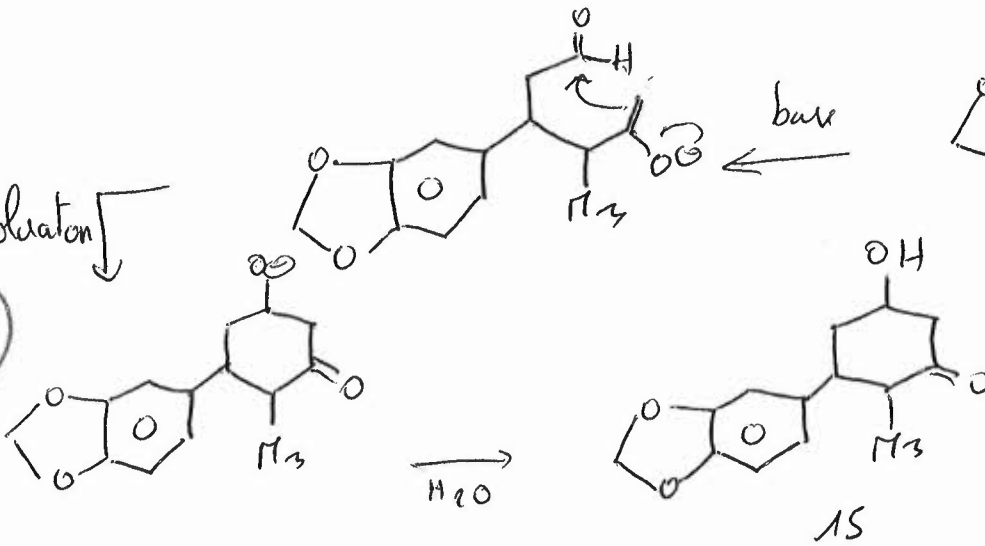


1

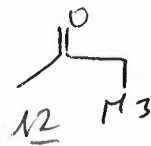
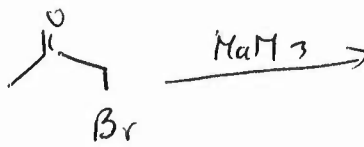
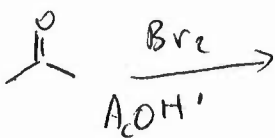


cyclisation

1

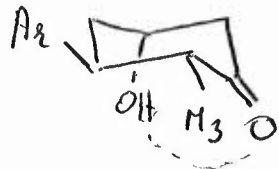


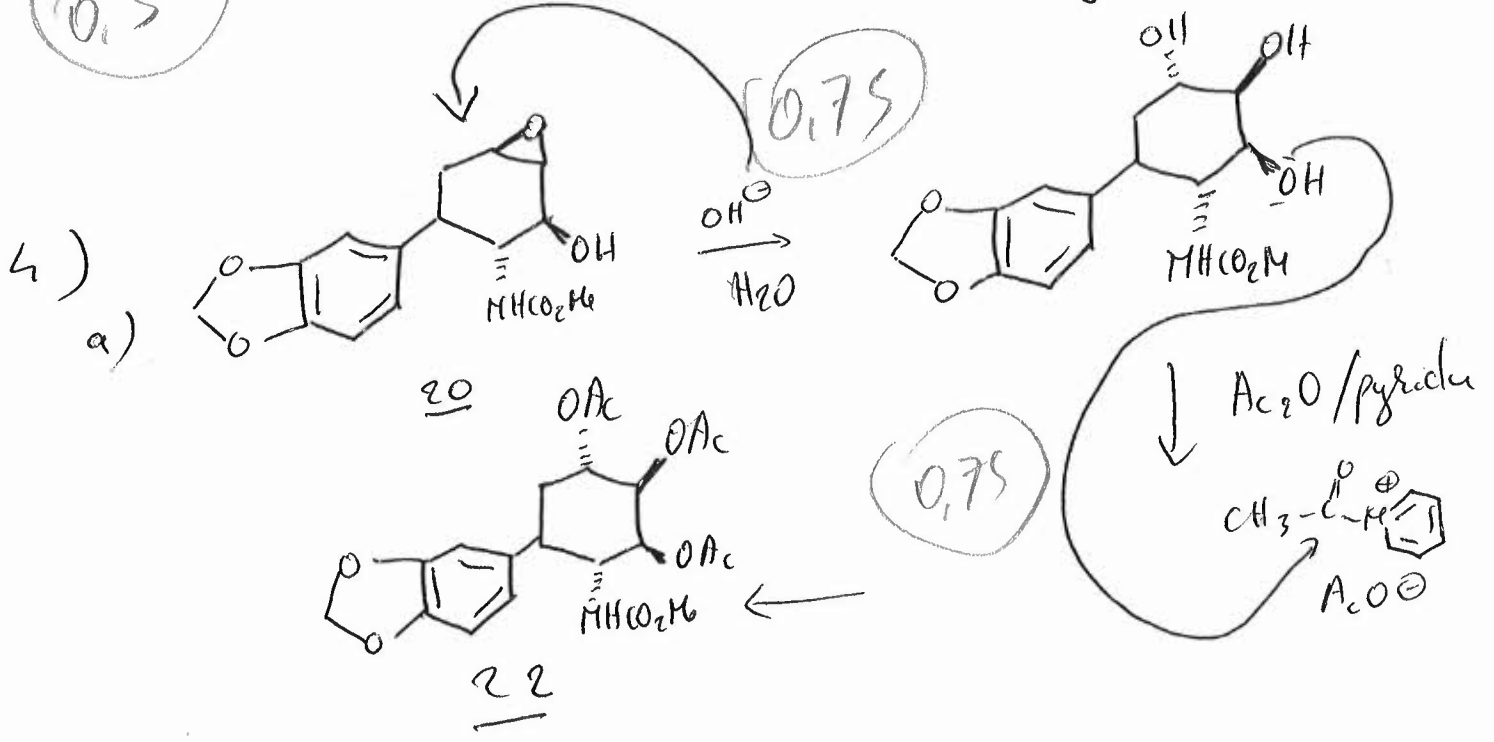
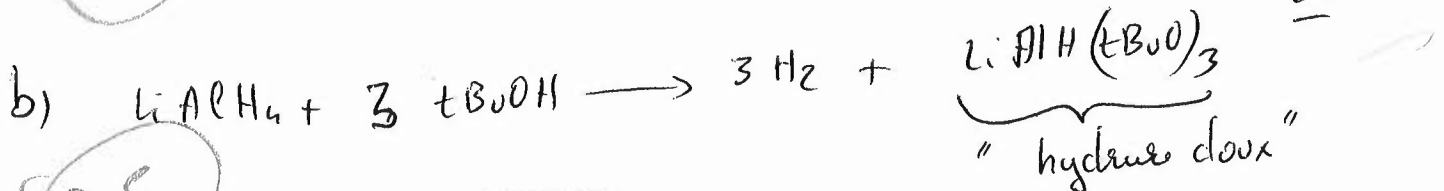
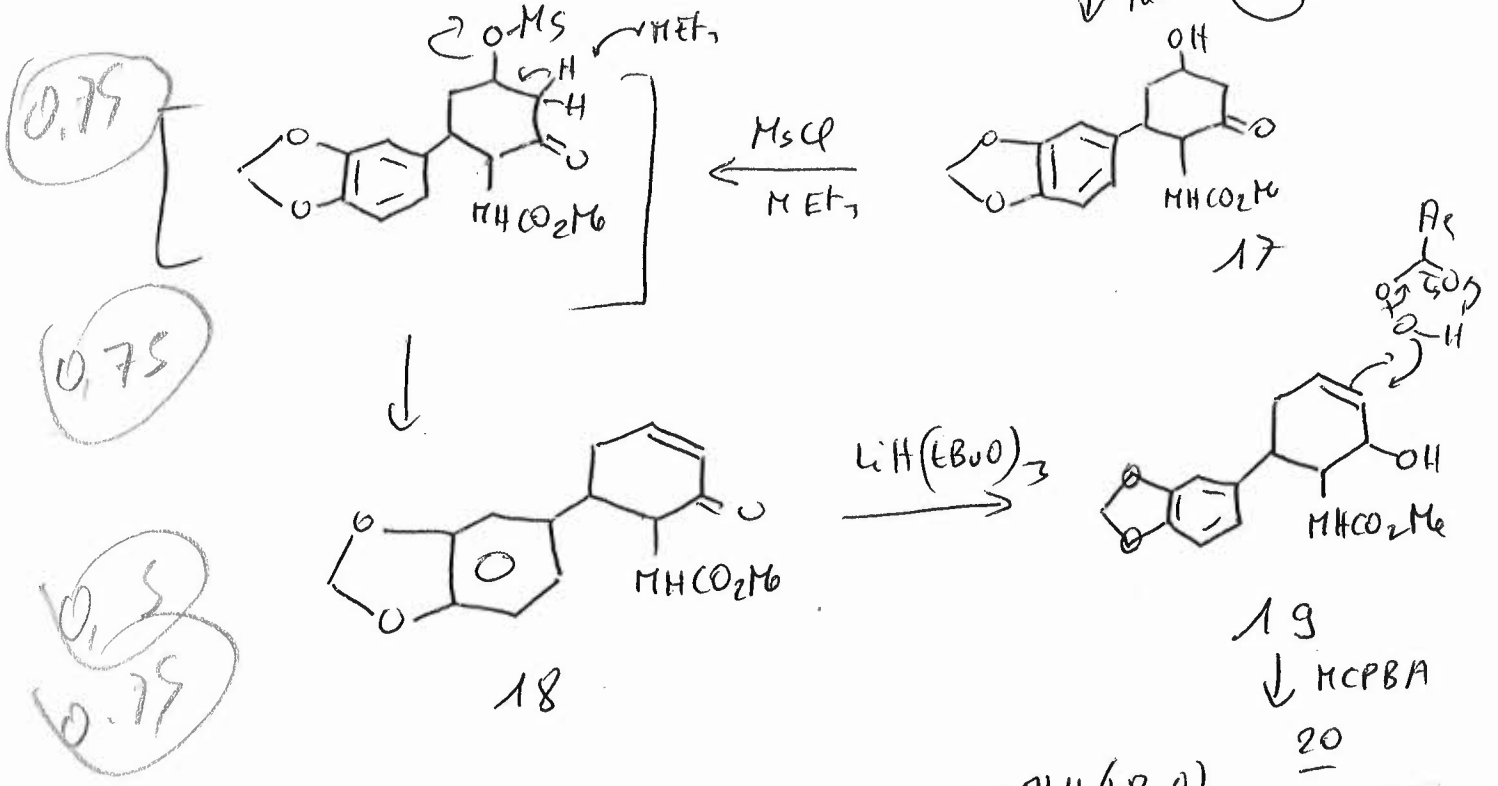
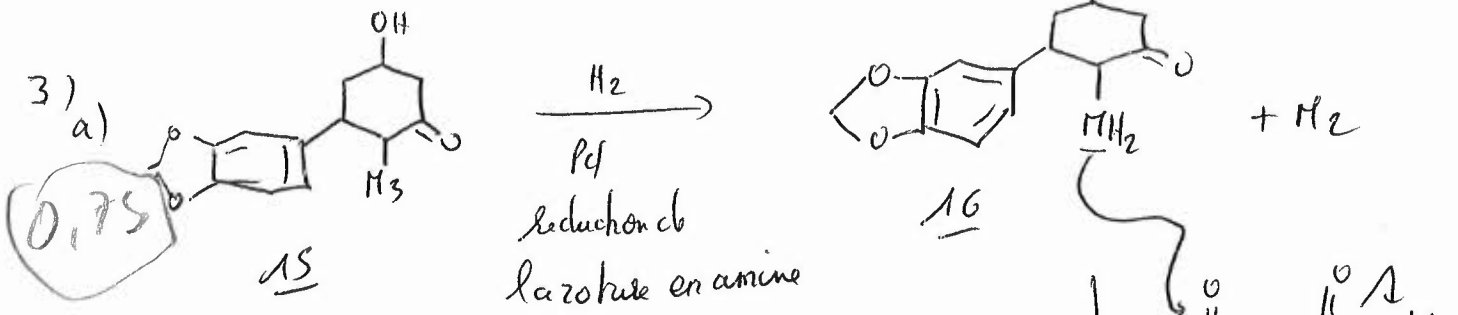
1 c)



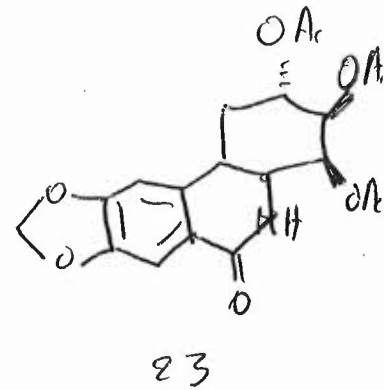
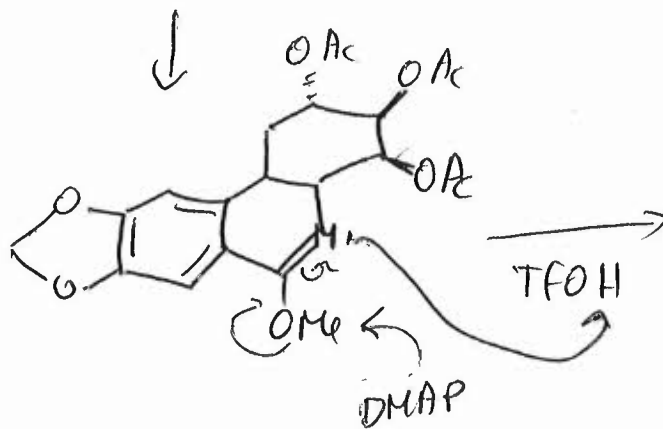
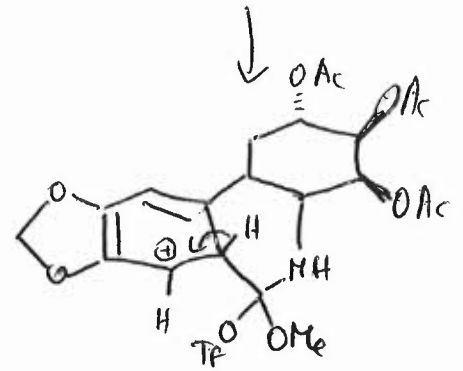
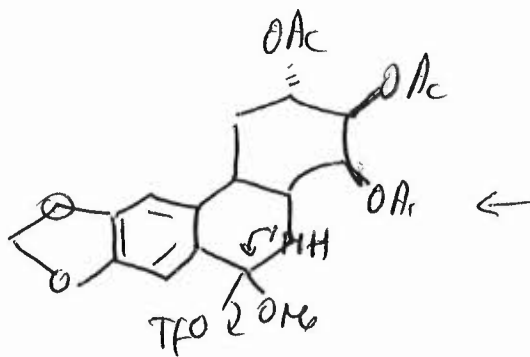
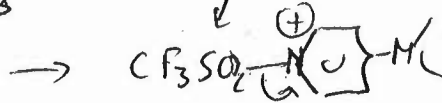
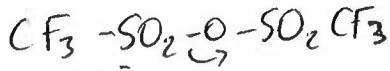
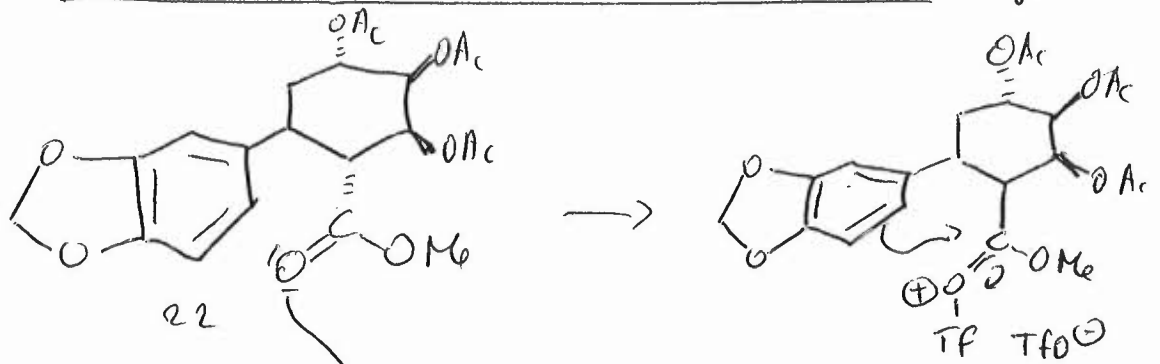
2 substituants en équatorial plus la liaison H entre le C=O et l'OH → explique cette configuration relative

1 e)





b)



saponification \downarrow K_2CO_3
 H_2O