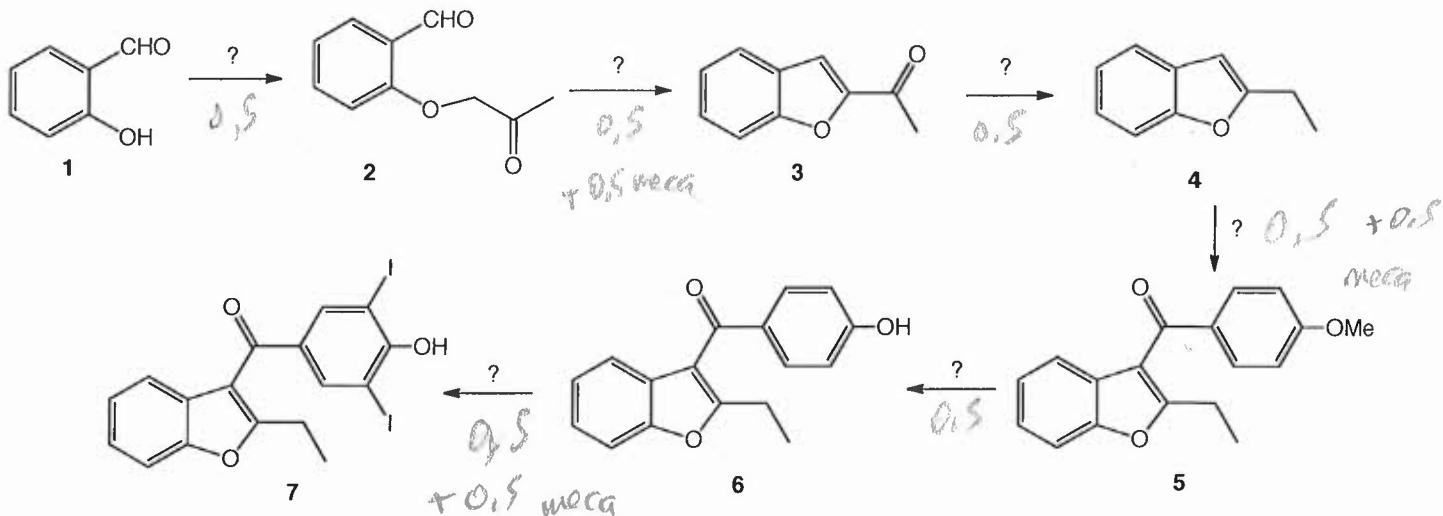


Les temps sont donnés à titre indicatif

Mr 29,5

8 I) 40 mn- Synthèse d'Amplivix®

La synthèse de l'Amplivix® 7, qui est un anticoagulant, est réalisée à partir du salicylaldéhyde 1, selon le schéma ci-dessous:



1) Le salicylaldéhyde 1 est préparé industriellement par réaction de Riemer et Tieman, qui consiste à chauffer du phénol en présence de chloroforme et de soude. Expliquer cette réaction et donner le mécanisme.

2) Proposer une autre synthèse de salicylaldéhyde 1 partant de la carbonatation du phénol (réaction de Kolbe). Donner le mécanisme des réactions.

3) Quels réactifs et conditions opératoires doit-on mettre en œuvre pour réaliser la synthèse de l'Amplivix® 7 à partir du salicylaldéhyde 1, selon ce schéma réactionnel?

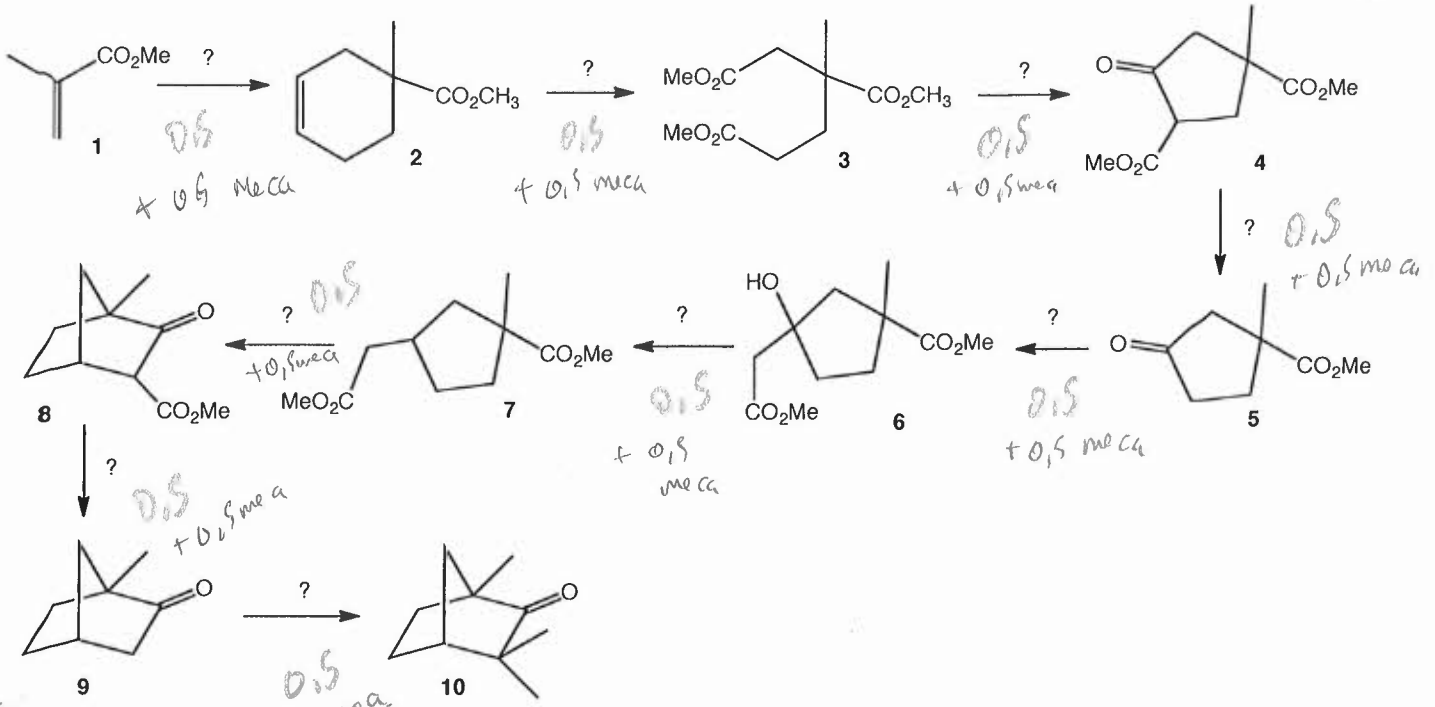
4) Détailler le mécanisme des réactions. 2-3, 4-5 et 6-7.

5) Au cours de la réaction 4-5, est-il nécessaire d'utiliser un dérivé méthoxylé, puisqu'on libère à l'étape suivante la fonction phénol?

6) Lors de la préparation de l'Amplivix 7, pourquoi est-il préférable de réaliser l'iodation sur le phénolate dérivé de 6 que sur le phénol directement ?

13 II) 40 mn- Synthèse de la Fenchone

Le Schéma ci-dessous représente une des voies d'accès à la Fenchone 10, un terpène présent dans la Lavande.



9x0,5
3x0,5

1) Quels réactifs doit-on mettre en œuvre pour réaliser la synthèse de la Fenchone 10 à partir de méthacrylate de méthyle 1, selon ce schéma réactionnel?

2) Détailler le mécanisme des réactions et donner leur nom.

3) Le méthacrylate de méthyle 1 est préparé industriellement à partir d'acétone et d'acide cyanhydrique. Retrouver cette synthèse.

4) Proposer deux autres synthèses du diester 7 à partir du composé 5.

5) En admettant que chaque étape est obtenue avec un rendement de 70 %, à partir de combien de méthylacrylate 1 faut-il partir pour obtenir 1g de Fenchone 10?

1
2x1
1

III) 40 mn- Synthèse de la Carmeglipatine (d'après *Org. Process. Res. Dev.*, 2011, 15, 503)

La Carmeglipatine est un inhibiteur d'enzyme utilisé pour le traitement du diabète de type 2.

0,5

1) La Synthèse de la Carmeglipatine part de la dihydroisoquinoléine 1. Le composé 1 subit une addition decarboxylante du monoéthyl acide malonique 2 à 120°C, pour donner un dérivé β-aminoester 3 qui réagit ensuite avec l'acrylate d'éthyle 4 pour former le β-aminodiester 5 (Schéma 1).

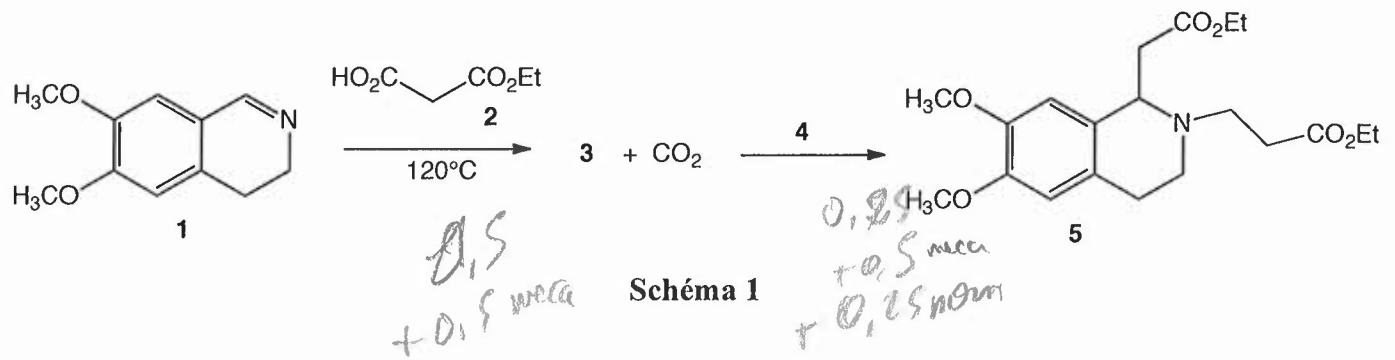
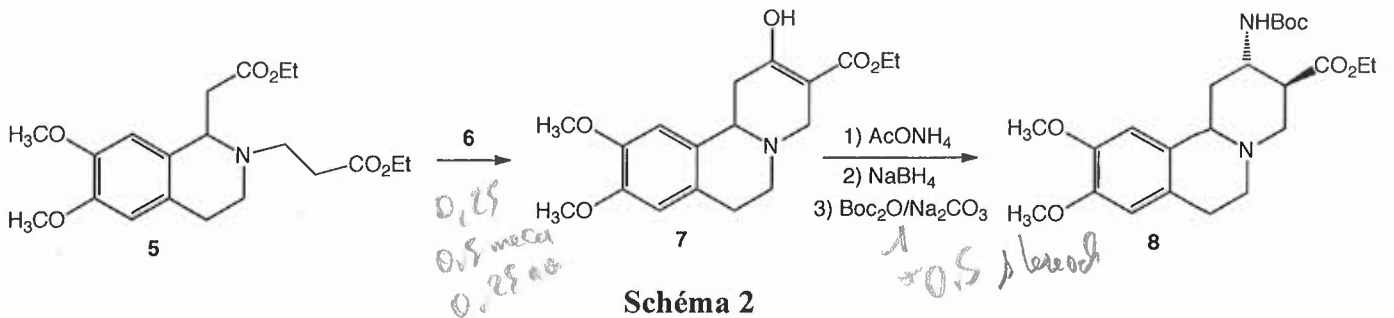


Schéma 1

a) Retrouver la structure de **3** et proposer un mécanisme pour sa formation.

b) Donner la structure de **4** et expliquer la formation de **5** en écrivant le mécanisme. Quel est le nom de cette réaction.

2) Traité par du *t*-butylate de potassium **6**, le composé **5** conduit au produit **7**. Expliquer cette réaction en donnant le mécanisme et son nom (Schéma 2).

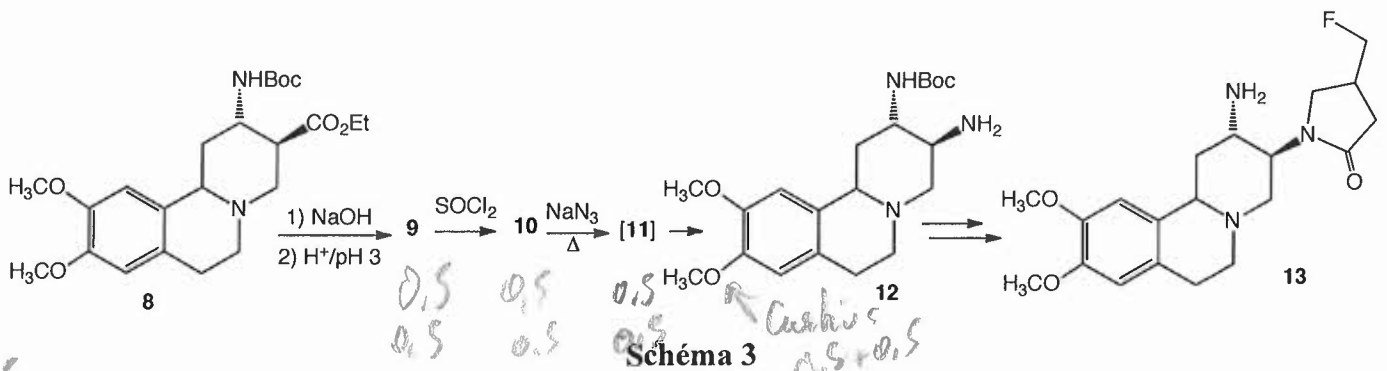


3) Le composé **7** est successivement traité par de l'acétate d'ammonium, puis le borohydrure de sodium, puis l'anhydride de *t*-butoxycarbonyle (Boc_2O) en présence de carbonate de sodium, pour donner le produit **8** (Schéma 2). On rappelle que le groupement *t*-butylcarbonyle ($\text{Boc} = t\text{-BuOC(O)-}$) est un groupement protecteur des amines.

a) Expliquer cette suite de réactions et justifier suffisamment la réactivité sans détailler les mécanismes.

b) Proposer une explication pour la stéréochimie *trans* du composé **8**.

4) Le composé **8** est ensuite saponifié en **9**, qui réagit successivement avec du chlorure de thionyle pour donner **10**, dont la réaction avec l'azoture de sodium **11** conduit par réarrangement au produit tri-aminé **12** (Schéma 3).

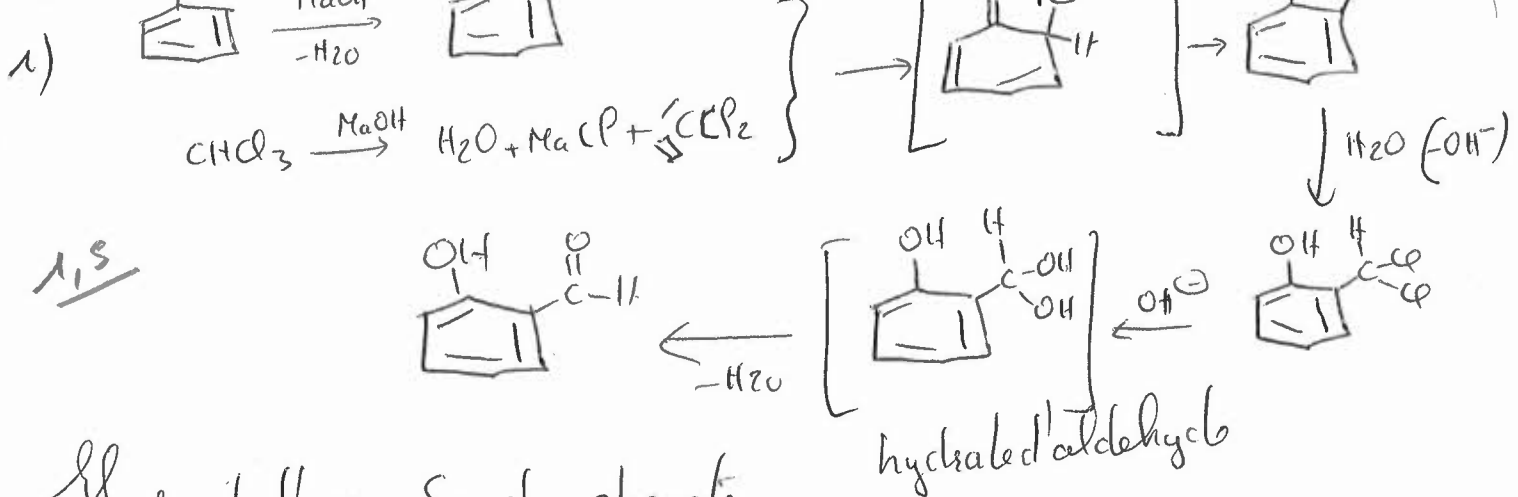


a) Retrouver la structure de **9** et **11**. Expliquer leur formation en donnant les mécanismes.

b) Expliquer la formation de **12** à partir de **11**, en écrivant le mécanisme. Quel est le nom du réarrangement et la stéréochimie.

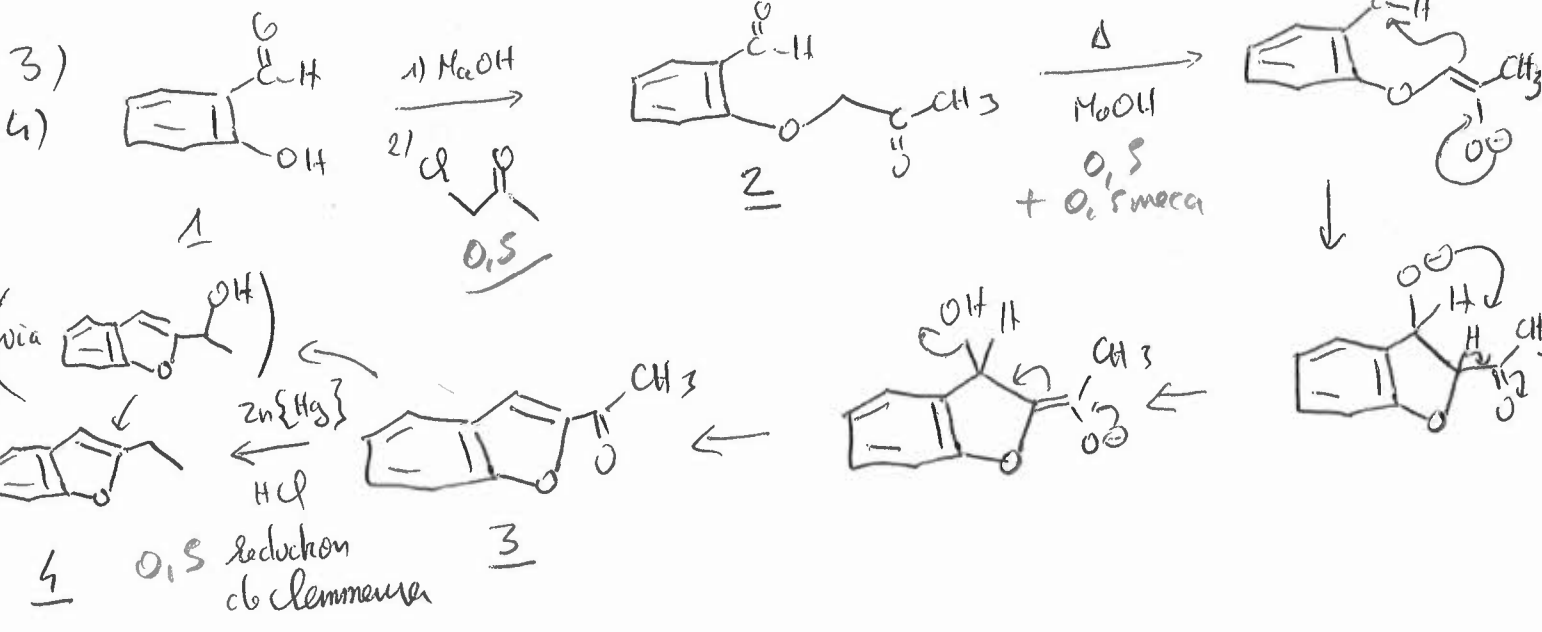
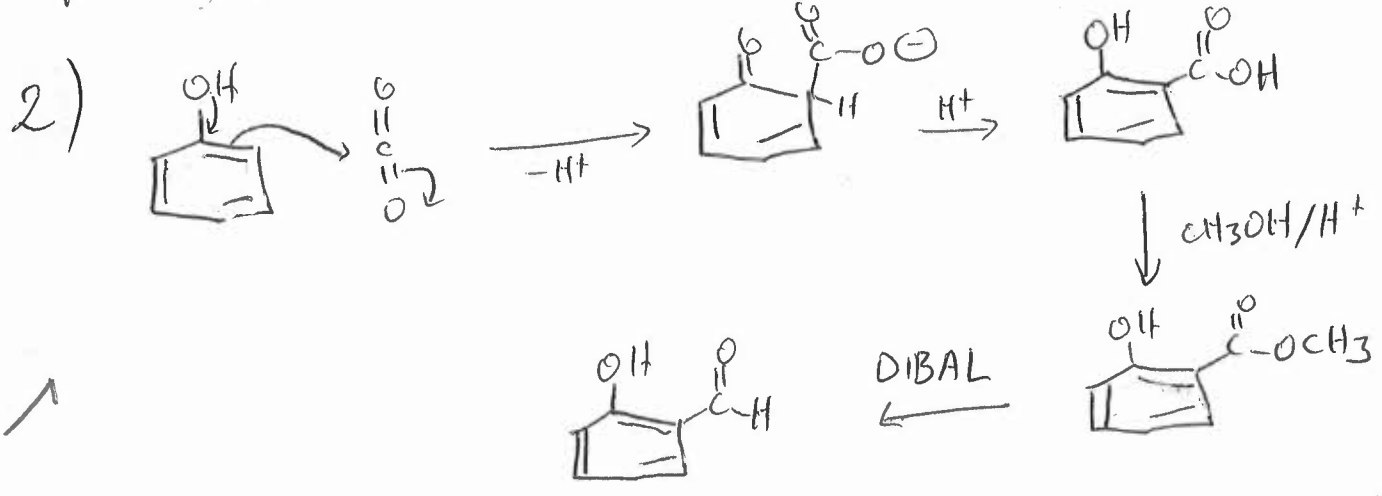
Finalement, le composé **12** donne ensuite la Carmeglipine **14** en deux étapes (Schéma 3).

I) 8

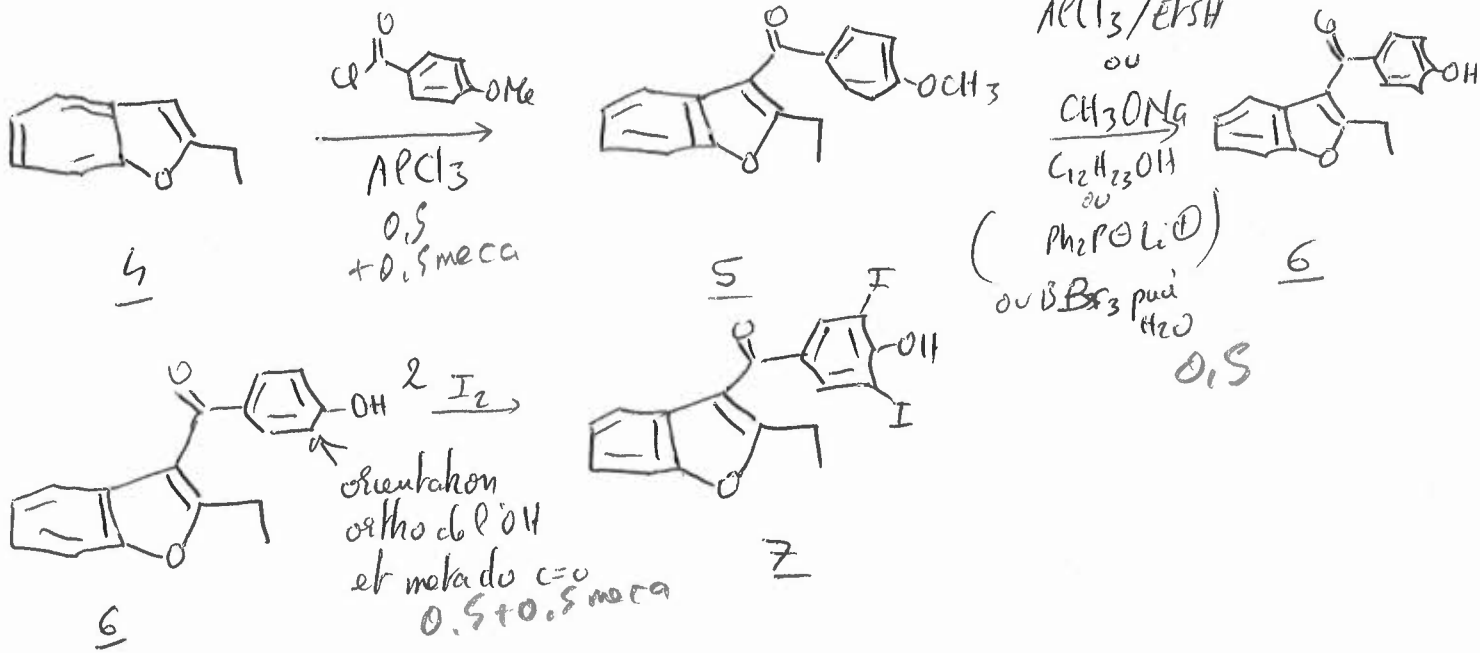


1,5

Il s'agit d'une SE du phénate par le dichloro carbene préparé par l'élimination de HCl du CCl3

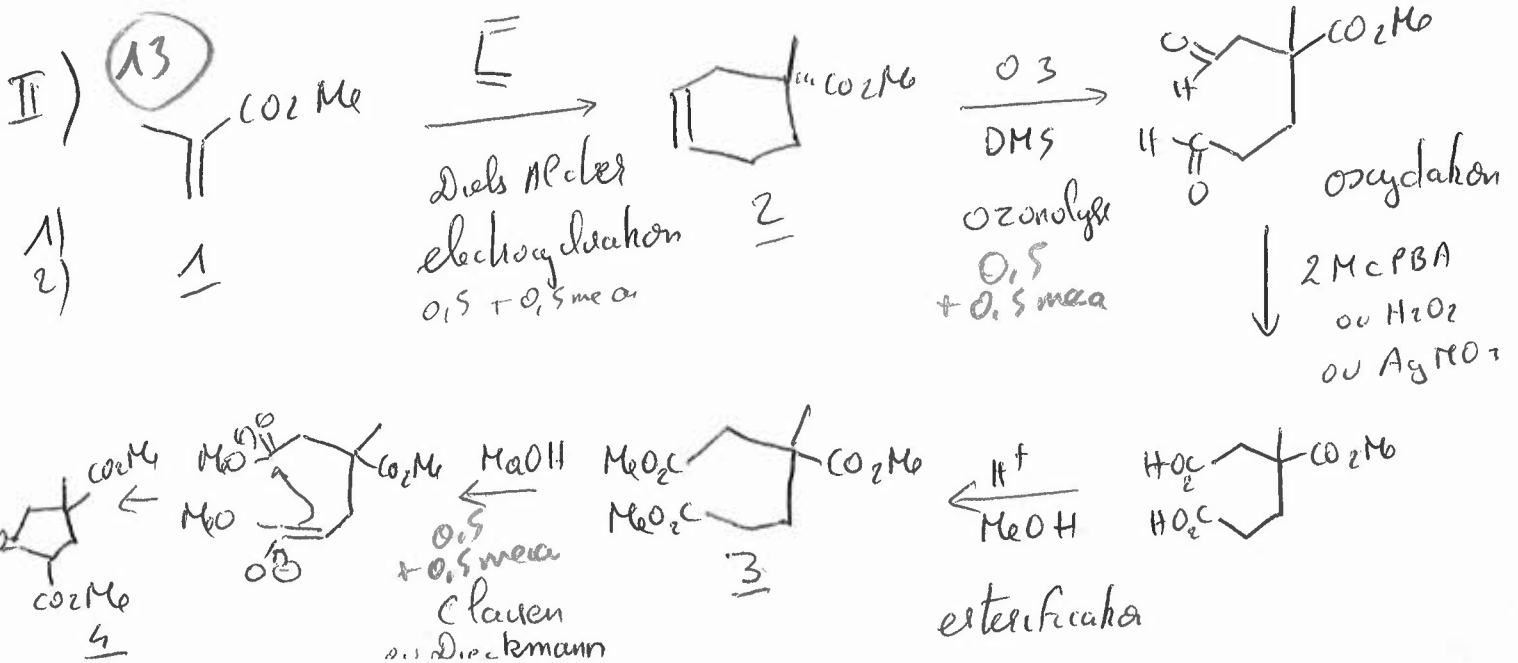


7 janvier 2014 - corrigé

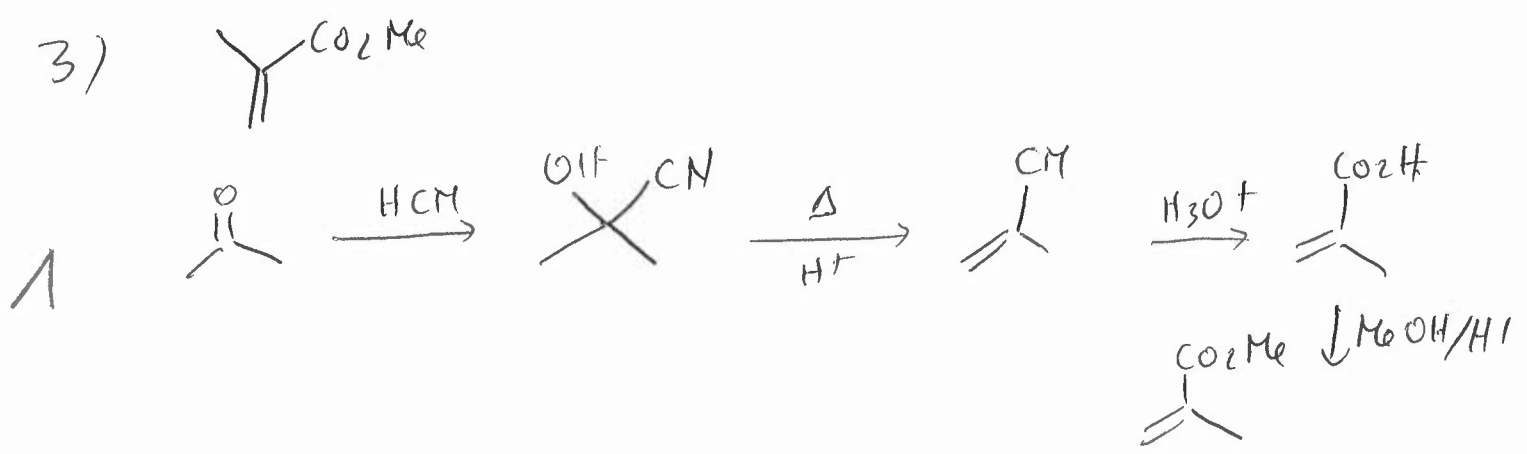
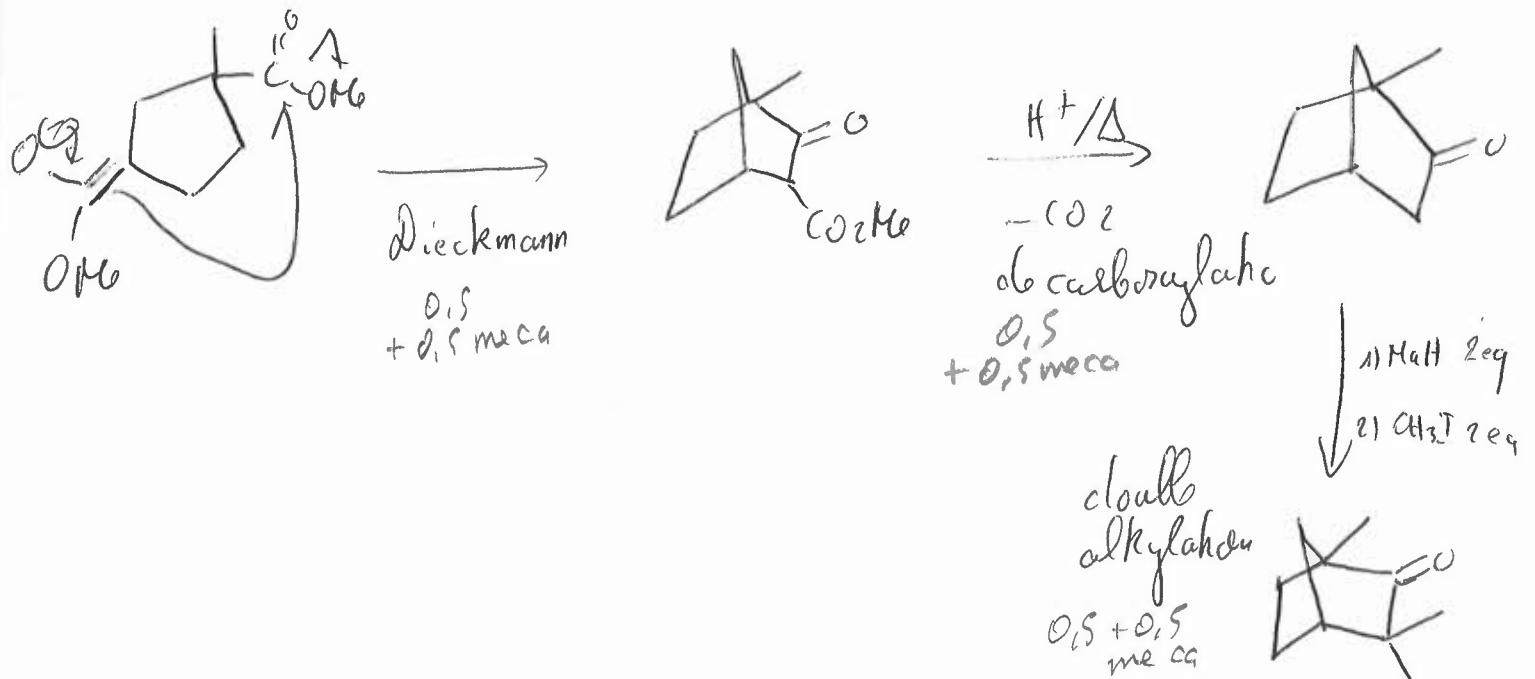
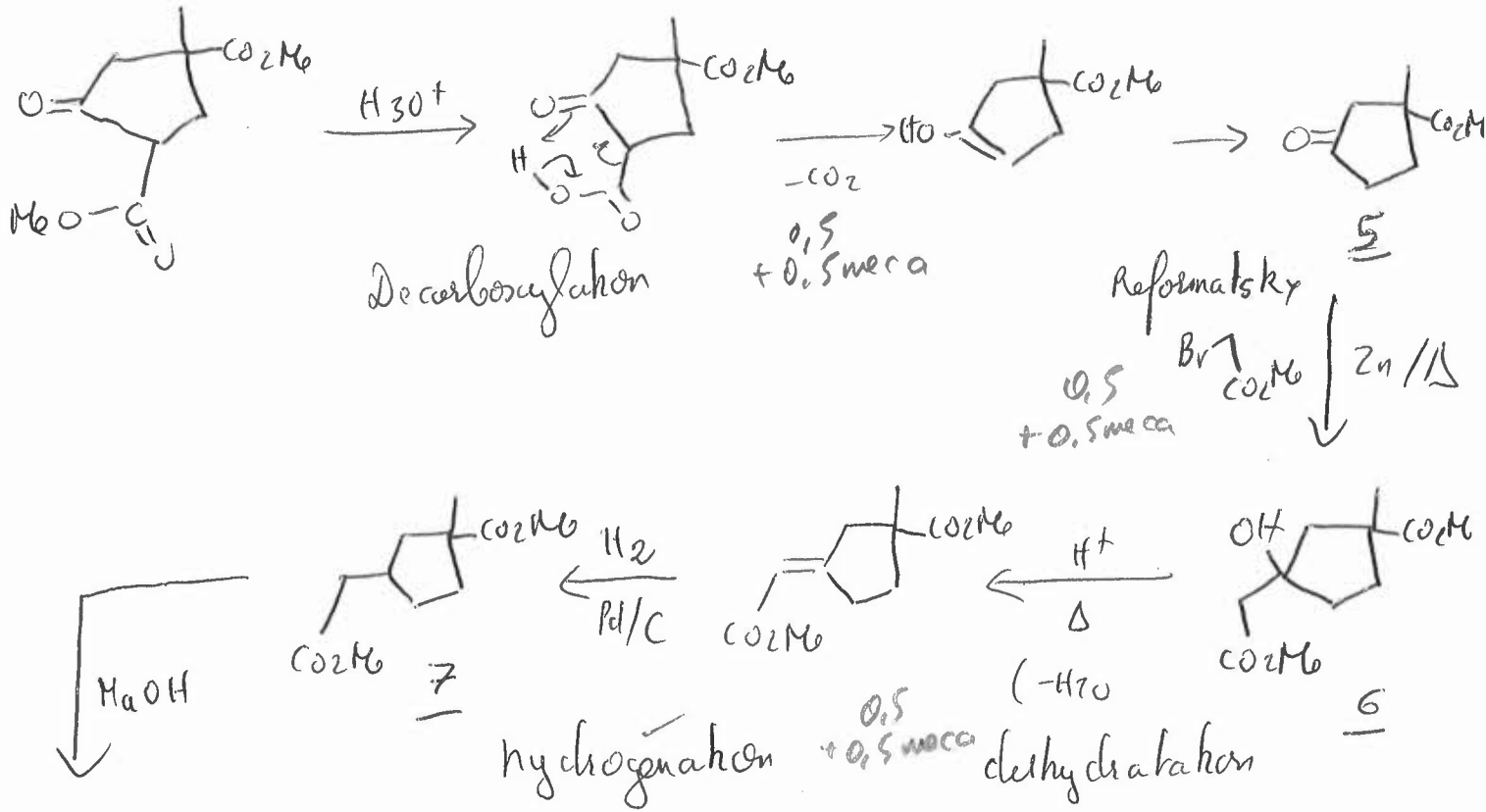


5) La SEAr de 4 vers 6 ne pourrait pas se faire car le chlorure d'acide p-hydroxyé donnerait un polyester

6) La codation du phénate est plus rapide car le phénate 0,5 est inductif et mésomère donneur, tandis que le phénol est inductif attracteur et mésomère donneur



7 sauor 2014 - collige

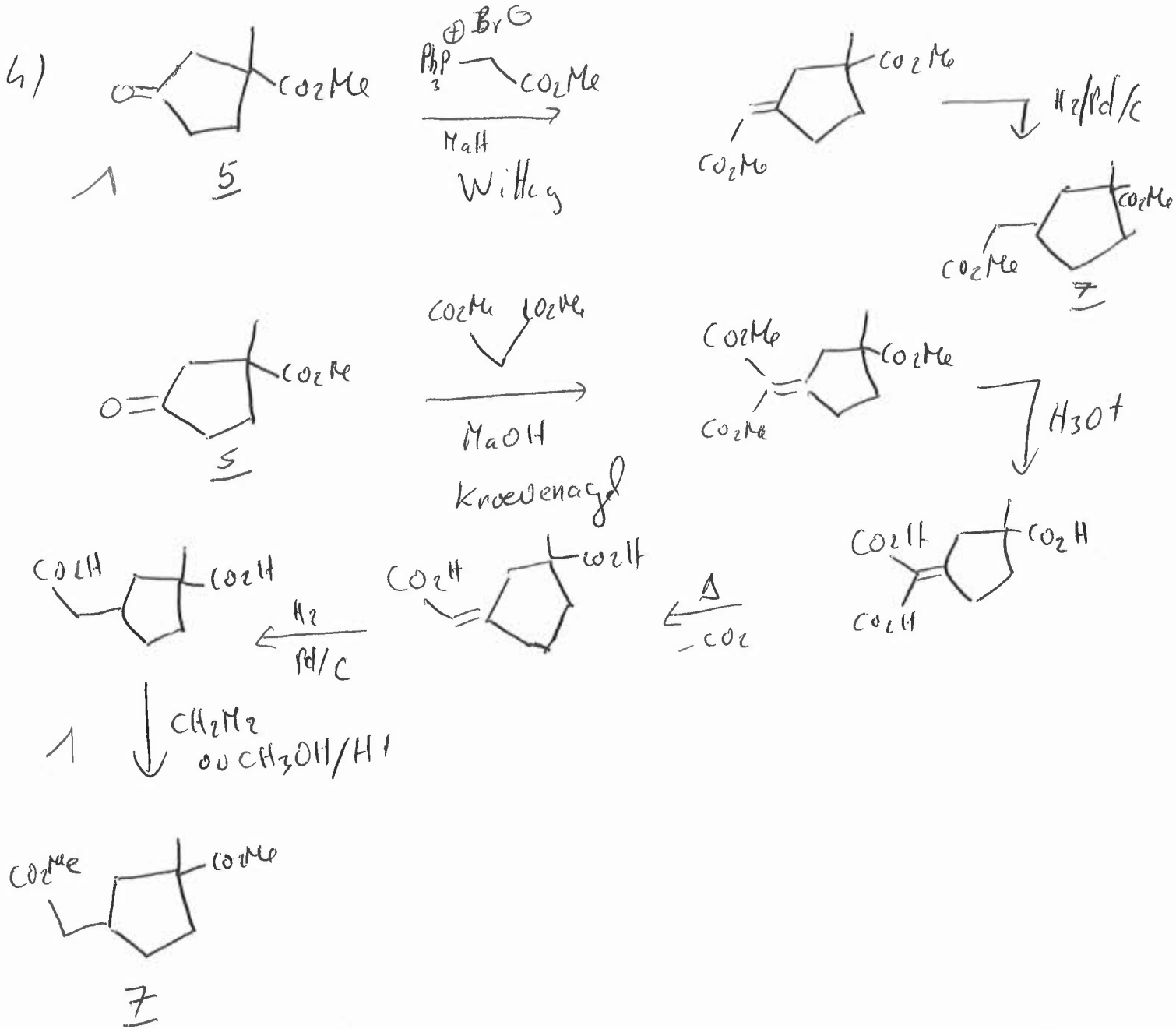


2013-14

Master M1 - Examen de chimie orga

(4)

7 janvier 2014 - corrigé



5) $70 \times 0,7 \times 0,7 \times 0,7 \times 0,7 \times 0,7 \times 0,7 \times 0,7 \times 0,7 = 4,03\%$
 de rendement global

Mass molaire Fenchone 10

$C_{10}H_{16}O = 152$

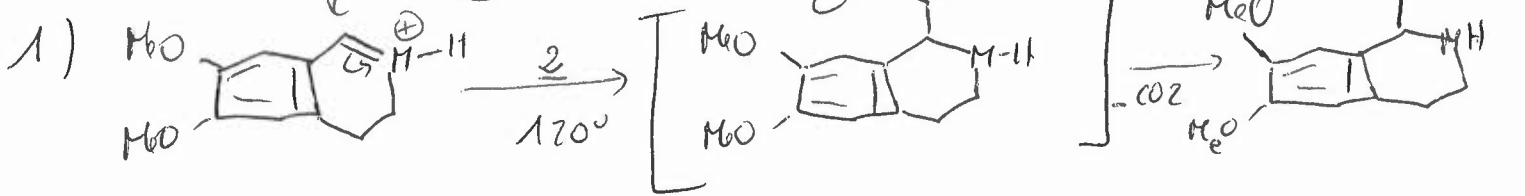
Mass molaire acylate $\frac{1}{H} = 100$

$\frac{1 \times 100}{152 \times 4,03} \times 100 = 16,33$ au départ

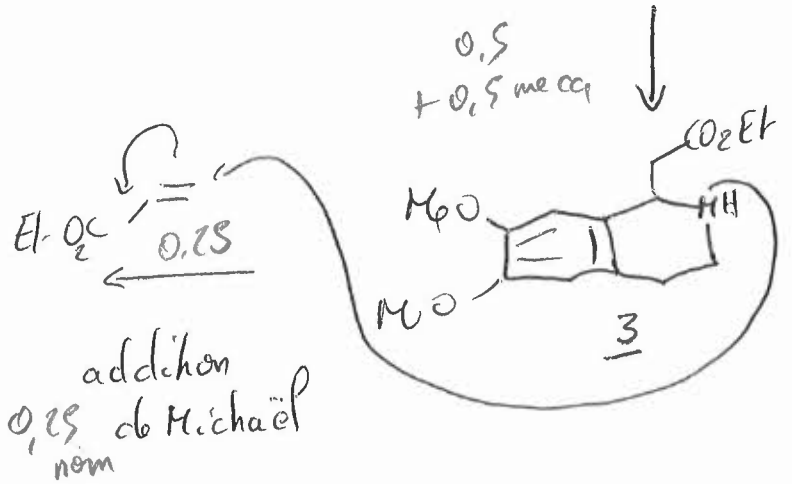
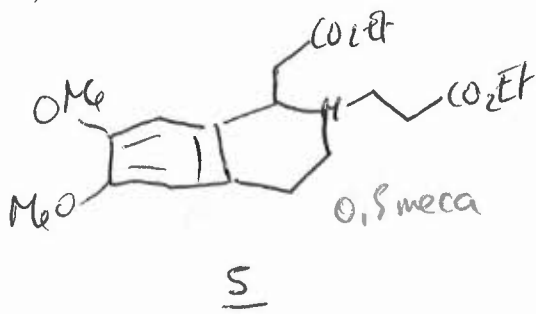
1

7 janvier 2014 - corrigé

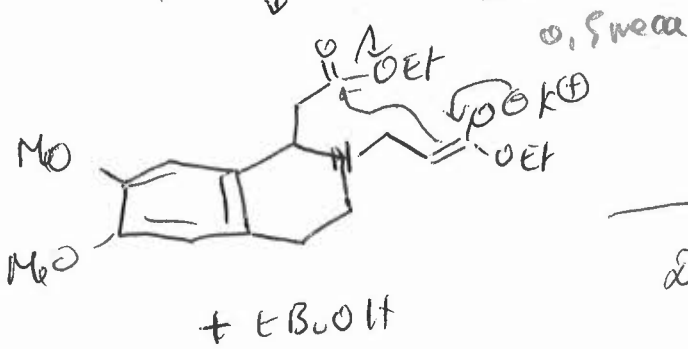
III) 8,5



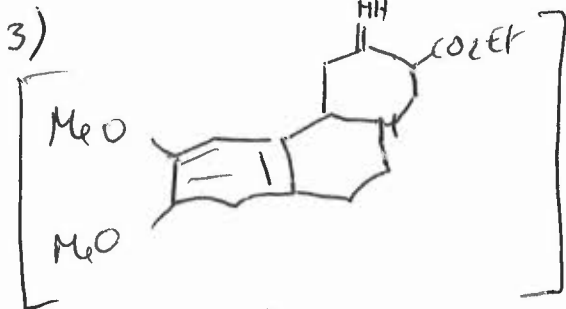
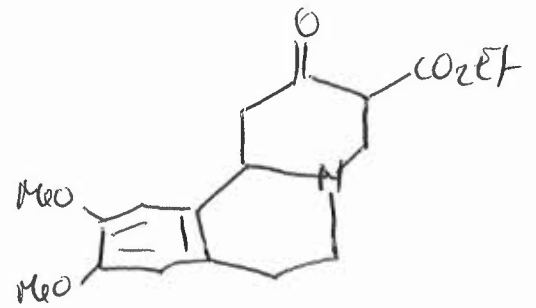
a, b)



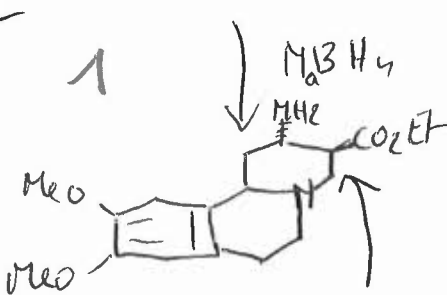
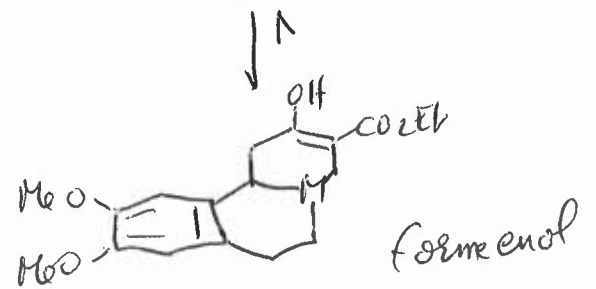
2) 0,25 \downarrow tBuOK 6



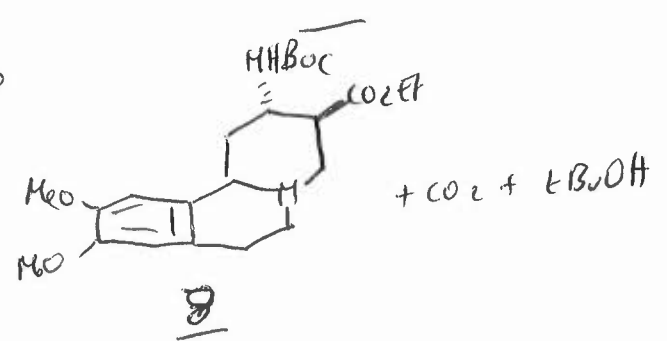
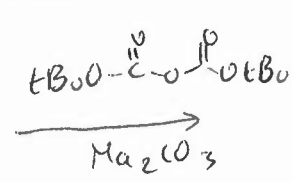
Dieckmann 0,25



$AcO^- M H_4^+$
- AcOH
- H₂O



Amuaker reducere



0,5
 \Rightarrow jonchon trau
 thermodynamiquement plus stable
 et attaque d'Hydrogène côté CO₂Et

