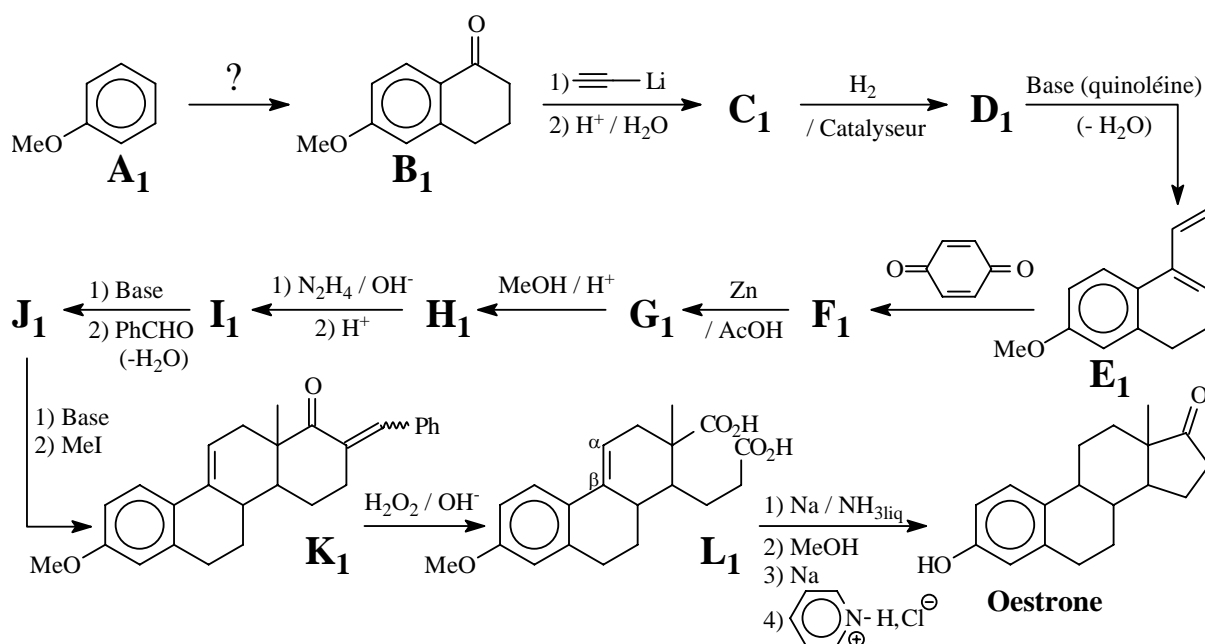


Chimie Organique (P. Gautret)

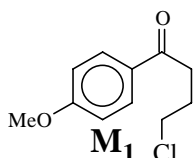
L'objet du problème est d'étudier une méthode de synthèse de l'oestrone (hormone sexuelle féminine) et une méthode de synthèse du longifolène (terpène cyclique).

1- Synthèse de l'oestrone (W.S. Johnson et Coll. *Proc. Chem. Soc.*, 1958, 114)



1.1- Etape A₁ → B₁

- Quel est le nom usuel du composé A₁ ?
- Donner le nom IUPAC de M₁ :



Pourquoi, dans des conditions de Friedel-Crafts, B₁ n'est pas le seul produit obtenu à partir de M₁ ?

- A_1 est-il plus réactif que le benzène vis-à-vis de la substitution électrophile ? Justifier. Quels sont les sites de A_1 les plus favorables à une substitution électrophile ?
- Proposer une stratégie de synthèse de B_1 à partir de A_1 sans passer par la préparation de M_1 (le rôle de chaque étape sera expliqué).

1.2- Etapes $B_1 \rightarrow E_1$

- Déterminer la structure des composés C_1 et D_1 et préciser les mécanismes des diverses réactions conduisant de B_1 à E_1 .
- Quel catalyseur peut être utilisé lors de l'étape $C_1 \rightarrow D_1$? Indiquer les principales caractéristiques d'une hydrogénation catalytique.

1.3- Etape $E_1 \rightarrow F_1$

- Déterminer la structure de F_1 .
Combien de carbones asymétriques présente le composé F_1 ? En déduire le nombre de stéréoisomères de F_1 .
- Justifier pourquoi seuls 2 énantiomères sont formés lors de cette réaction $E_1 \rightarrow F_1$.
Représenter leur structure en précisant leur stéréochimie et indiquer la configuration absolue (R ou S) de leurs carbones asymétriques.

1.4- Etapes $F_1 \rightarrow K_1$

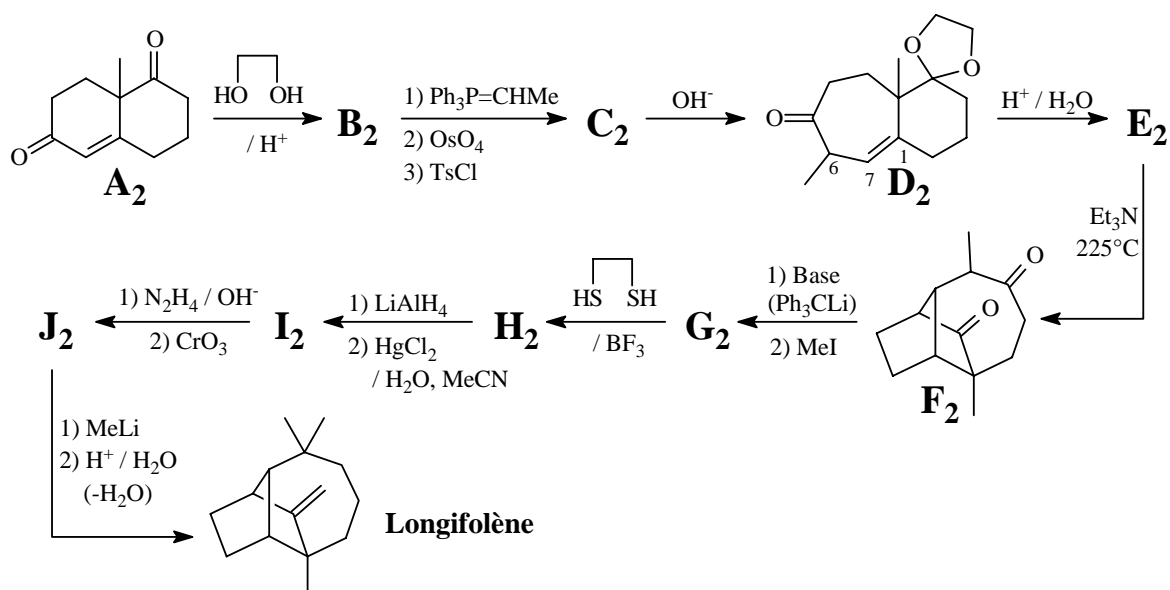
- Lors de l'étape $F_1 \rightarrow G_1$, le zinc dans l'acide acétique permet de réduire sélectivement la double liaison située entre les deux carbonyles.
L'action du méthanol lors de l'étape $G_1 \rightarrow H_1$ permet de protéger seul l'un des deux carbonyles de G_1 .
- Déterminer la structure des composés G_1 , H_1 , I_1 et J_1 .

1.5- Etape $L_1 \rightarrow$ Oestrone

- Lors de la réaction 1) menée avec du sodium dans de l'ammoniac liquide, seule une réduction de la double liaison $C_\alpha=C_\beta$ est observée. Pourtant, ces conditions réactionnelles permettent généralement de réduire un noyau aromatique : préciser le mécanisme de la réduction habituellement observée.
- Déterminer la structure des composés formés lors des réactions 1), 2) et 3) (la réaction 4 permet d'hydrolyser le groupe méthoxy).

2-

Synthèse du longifolène (E.J. Corey et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 478 (1964))



2.1- Etapes A₂ → D₂

- Lors de l'étape A₂ → B₂, seule l'une des deux fonctions carbonyles est modifiée. Expliquer cette différence de réactivité entre les deux fonctions carbonyles de A₂.
- Proposer une méthode de préparation de Ph₃P=CHMe et donner la formule du chlorure de tosylo.
- Justifier pourquoi, lors de la réaction 2) de l'étape B₂ → C₂, il a été possible de modifier seule l'une des deux doubles liaisons C=C.
C₂ est un composé monotosylé car la tosylation menée lors de la réaction 3) est observée ici uniquement sur le groupe hydroxyle secondaire.
Déterminer les structures de B₂ et C₂ en précisant leur mécanisme de formation.
- Décrire le mécanisme du réarrangement de type pinacolique de l'étape C₂ → D₂.

2.2- Etapes D₂ → F₂

- Déterminer la structure de E₂ sachant qu'elle présente deux fonctions carbonyles et que la double liaison entre C₁ et C₇ est déplacée entre les carbones C₇ et C₆.
- Décrire le mécanisme de l'addition intramoléculaire de Michaël de l'étape E₂ → F₂ réalisée à l'aide de triéthylamine à température élevée.

2.3- Etape F₂ → Longifolène

- L'action de HSCH₂CH₂SH (éthanedithiol), lors de l'étape G₂ → H₂, permet de protéger seul l'un des deux carbonyles de G₂ sous forme de thioacétal (la déprotection est généralement effectuée à l'aide de chlorure mercurique dans une solution aqueuse d'acétonitrile).
Expliquer pourquoi le composé G₂ (ou F₂) présente deux carbonyles qui n'ont pas la même réactivité.
- Quel est le nom de la réaction 1) de l'étape I₂ → J₂ ?
- Donner la structure des composés G₂, H₂, I₂, J₂.

Barème indicatif :

1- 12,5 points :	1.1- 4,5 pts	1.2- 2 pts	1.3- 3 pts	1.4- 1,25 pt	1.5- 1,75 pt
2- 7,5 points :	2.1- 4,5 pts	2.2- 1,5 pt	2.3- 1,5 pt		