

MASTER PREMIERE ANNEE PARCOURS CHIMIE ORGANIQUE
ANNEE 2018-2019
EXAMEN D4CI431
29 Mars 2019

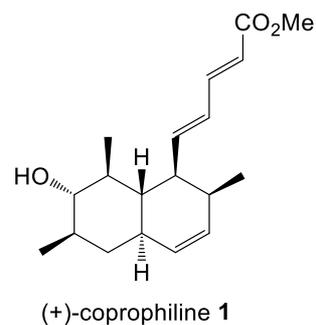
Durée: 3h; aucun document autorisé

CET EXAMEN COMPORTE 3 PROBLEMES INDEPENDANTS
A REDIGER SUR 3 COPIES SEPARÉES

Toutes les réactions sont suivies d'un traitement approprié
 (lavage, extraction, purification...)

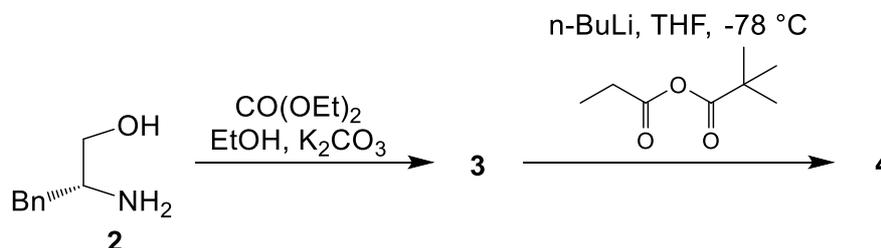
Problème n°1 (10 pts)

La (+)-coprophiline **1** a été isolée d'un champignon non sporulant par les laboratoires Merck en 1998. Nous étudions ici la première synthèse totale de ce composé **1**, récemment publiée (Shiina, *I et al. Synthesis* **2018**, *50*, 1301-1306).

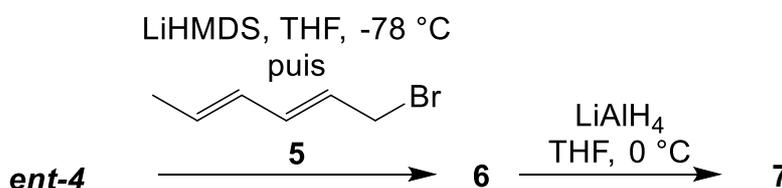


Partie 1 : Synthèse des intermédiaires clés **4 et **7**.**

La synthèse du composé **4** suit les étapes décrites ci-après :



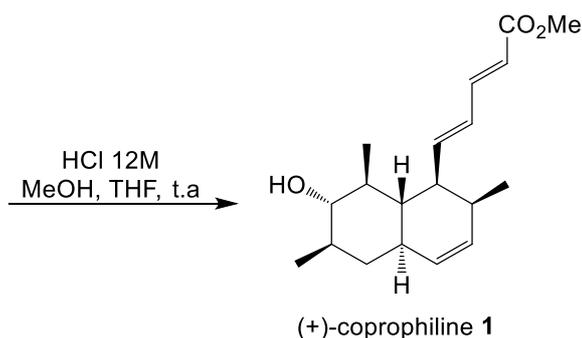
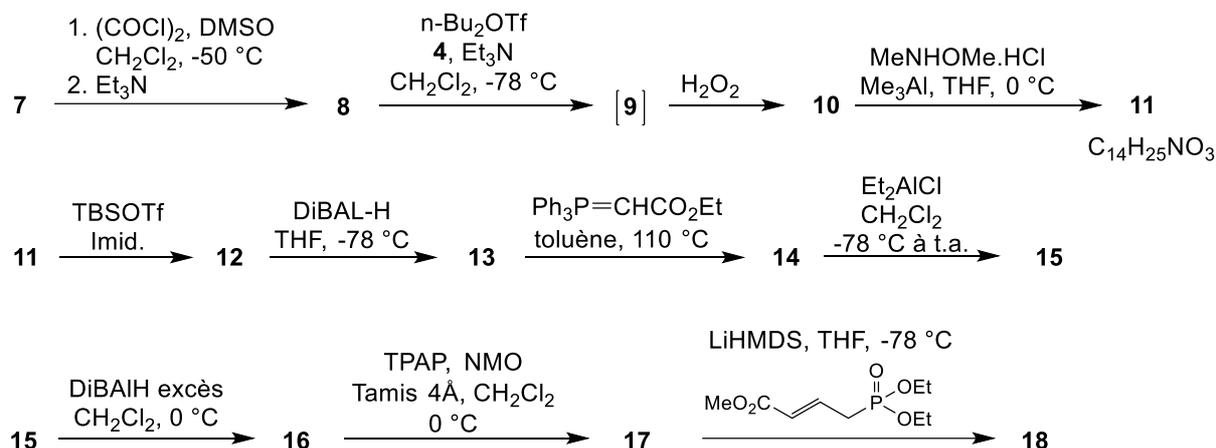
La synthèse du composé **7** s'effectue selon le schéma réactionnel décrit ci-après. **Attention**, lors de cette séquence on utilise *ent-4* qui est l'*énantiomère* du composé **4** formé précédemment :



Questions:

- Donner, en tenant compte de la stéréochimie, la structure des composés **3** et **4**.
- Donner, en tenant compte de la stéréochimie, la structure des composés **6** et **7**.

Partie 2 : Synthèse de la coprophiline 1.



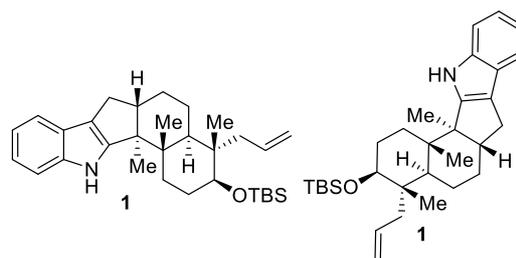
Questions :

- Donner, en tenant compte de la stéréochimie, la structure des composés **7** à **18**.
- Représenter l'état de transition conduisant au composé **9**.
- Représenter l'énolate formé lors de l'étape **8** donne **9** et justifier sa stéréochimie.
- Représenter l'état de transition conduisant au composé **15**
- Quel est le rôle de Et_2AlCl dans la formation du composé **15** ?

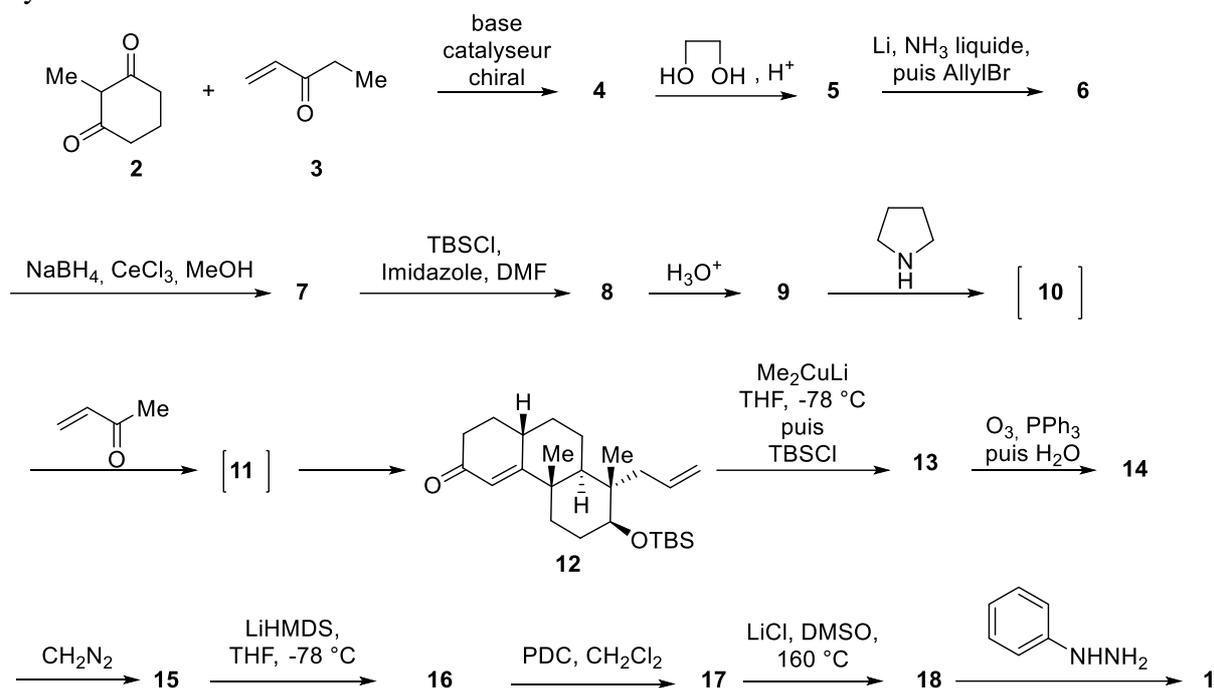
Problème n°2 (11 points)

Le composé **1** est un intermédiaire avancé dans la synthèse d'indoles diterpènes, substances naturelles complexes. On étudie ici la synthèse du composé **1** (*J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1769-71).

Le composé **1** est représenté ici deux de façons différentes ; vous choisirez celle qui vous convient.



Synthèse de **1** :



Notes à lire avec attention:

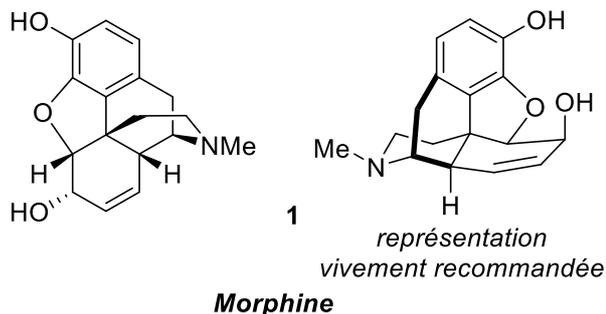
- Vous pouvez déduire les configurations obtenues tout au long de la synthèse à partir de la structure de **1** ; vous ne justifierez les configurations sur les différents centres asymétriques que lorsque cela est explicitement demandé.
- En présence d'un catalyseur chiral, le composé **4** est obtenu avec une configuration absolue *S* pour le carbone asymétrique créé.
- Les composés **10** et **11** sont des intermédiaires non isolés
- La réaction conduisant au composé **14** est sélective dans la mesure où la double liaison de l'allyle ne réagit pas.
- Les composés **16** et **17** sont obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Questions:

- Donner la structure des composés **4** à **11**, et **13** à **18** en précisant la stéréochimie (sauf pour **16** et **17**).
- Détailler le mécanisme de la réaction conduisant à **4** (sans justifier la stéréochimie).
- Expliquer la chimiosélectivité de la réaction conduisant à **5**.
- Justifier la stéréosélectivité de la réaction conduisant à **7**.
- Justifier la sélectivité de la réaction conduisant à **14**.
- Donner le mécanisme de la réaction finale qui donne **1**.

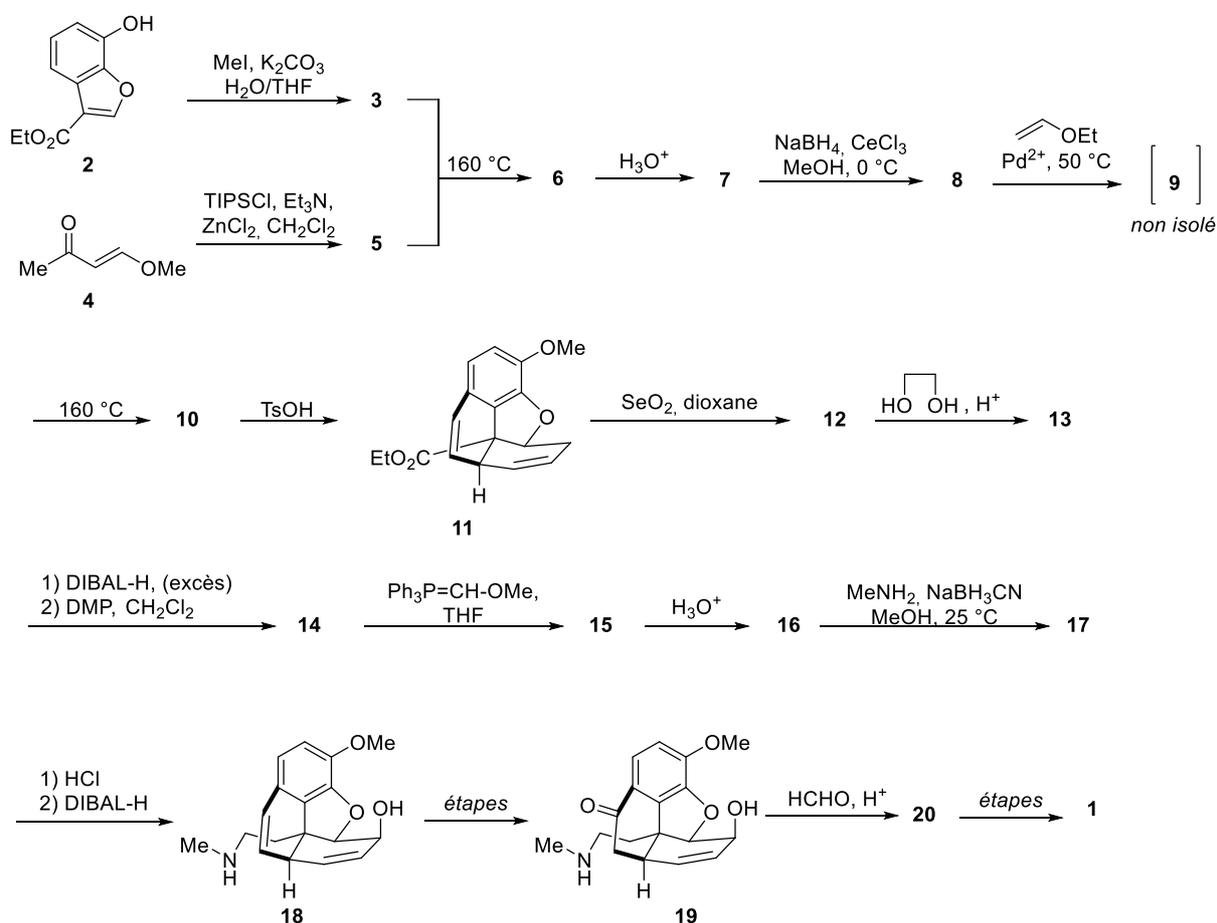
Problème n°3 (9 pts)

La morphine **1** est une des substances naturelles les plus connues et dont l'utilisation est la plus ancienne. De nombreuses synthèses de la morphine ont été publiées. Nous décrivons ici quelques étapes de la synthèse la plus récente (*Org. Lett.* **2019**, *21*, 1347-9). Cette synthèse est racémique.



On propose ci-dessus deux façons de représenter la morphine ; une des deux représentations est vivement conseillée (à adopter tout le long de la synthèse).

Synthèse de **1** :



Notes à lire avec attention:

- La réduction de **7** en **8** est stéréosélective.
- Lors de la préparation de **9**, on aurait pu utiliser Hg^{2+} au lieu de Pd^{2+} .
- La transformation de **10** en **11** comprend une réaction de Friedel-Crafts et une élimination. On ne cherchera pas à expliquer la formation de **11**.
- Le composé **15** est obtenu sous forme d'un mélange de deux stéréoisomères.
- Lors de la réaction conduisant à **16**, l'acétal n'est pas hydrolysé.

Questions:

- Donner les structures des composés **3**, **5** à **10**, **12** à **17** et **20** en précisant la stéréochimie.
- Justifier la stéréosélectivité de la formation de **8**.
- Détailler les mécanismes de la réaction conduisant à **10**, ainsi que celle conduisant à **20**.

Abréviations utilisées :

DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium

DMF : diméthylformamide

DMP : periodinane de Dess-Martin

DMSO : diméthylsulfoxyde

LDA : diisopropylamide de lithium

LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amide de lithium

NMO: *N*-Méthylmorpholine *N*-oxyde

OTf : Trifluorométhanesulfonate

PDC: Pyridinium Dichromate

TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium

TBDPS: *tert*-butyldiphénylsilyle

TBS: *tert*-butyldiméthylsilyle

TIPS: Triisopropylsilyle

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyle

TPAP: *tetra*Propylammonium perruthénate

TsOH: Acide *para*toluène sulfonique