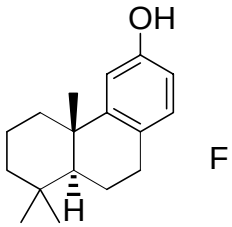
Synthèse du ferruginol

Le ferruginol, extrait d'un arbre de Nouvelle Zélande, est la molécule tricyclique F suivante :

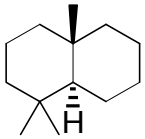


F

1- Préliminaires.

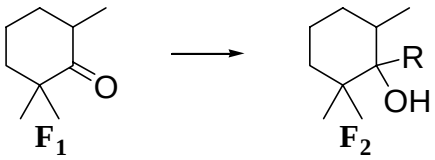
a- Indiquer les centres asymétriques et donner leur configuration, en expliquant l'ordre de priorité des substituants.

b- Représenter en perspective la conformation la plus stable de l'unité trans-décalinique :



La synthèse de la molécule optiquement active est exposée dans la suite du problème.

2- La première étape de cette synthèse met en jeu la transformation de **F_1** en **F_2** , où R représente une chaîne carbonée de type CH_2-CH_2-Ar avec Ar un groupement aryle (groupe aromatique dérivé du benzène, C_6H_6) :



F_1 **F_2**

a- Indiquer une méthode de préparation du réactif de chaîne carbonée R, susceptible de conduire à la transformation de **F_1** en **F_2**, à partir d'un dérivé du styrène Ar-CH=CH_2 et de tous réactifs inorganiques nécessaires.

b- Indiquer alors la réaction qui permet d'obtenir **F_2** à partir d'un dérivé **F_1** racémique, en précisant les conditions opératoires expérimentales requises.

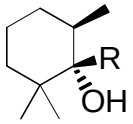
c- Le dérivé **F_2** présente des stéréoisomères. Pourquoi et combien ?

d- La réaction peut-elle être stéréosélective ?

e- Représenter le stéréoisomère ci-dessous selon une conformation chaise en précisant les principales interactions :

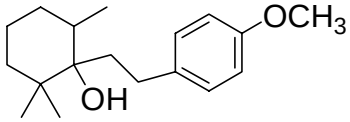
© EduKlub S.A.
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.



e- Donner la configuration des centres asymétriques pour le stéréoisomère représenté ci-dessus.

3- Le dérivé **F_2** a pour structure :



F_2

Deux voies de synthèse ont été envisagées pour l'introduction du groupement R :

a- A partir du 4-méthoxybromobenzène :

i- On part tout d'abord du 4-méthoxybromobenzène. Proposer une synthèse de ce composé à partir du phénol en justifiant vos choix.

ii- On fait ensuite réagir le magnésien du 4-méthoxybromobenzène sur l'époxyéthane ou oxyde d'éthylène. Donner le mécanisme de cette réaction. Quel est le produit organique **F_3** obtenu après hydrolyse ?

iii- Quel est le nombre de phases ? Comment obtenir ce produit **F_3** pur ?

iv- Compléter le schéma d'accès à **F_2** à partir de **F_3**.

b- A partir du 4-méthoxyphénylacétylène :

i- Le 4-méthoxyphénylacétylène est transformé en ion alcynure **F_4** correspondant. Rappeler comment peut être préparé cet alcynure et pourquoi une telle réaction est possible.

ii- Compléter le schéma d'accès à **F_2** à partir de l'alcynure **F_4**.

4- L'alcool tertiaire **F_2** subit une déshydratation intramoléculaire.

a- Rappeler *succinctement* les conditions expérimentales d'une telle réaction.

b- Quels sont les différents produits de déshydratation possibles ?

c- Comment peut-on expliquer simplement la formation préférentielle d'un dérivé **F_5**. Proposer un mécanisme.

5- Le dérivé **F_5** est ensuite traité par un acide de Lewis qu'on assimilera pour simplifier à un proton.

a- Ecrire les intermédiaires résultant de l'addition du proton sur **F_5**.

b- Quel est celui qui conduit à la formation de **F** et par quel mécanisme ?

 © EduKlub S.A.
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.

c- Est-ce que le groupe méthoxy du cycle aromatique favorise ou non cette cyclisation ? Pourquoi ?

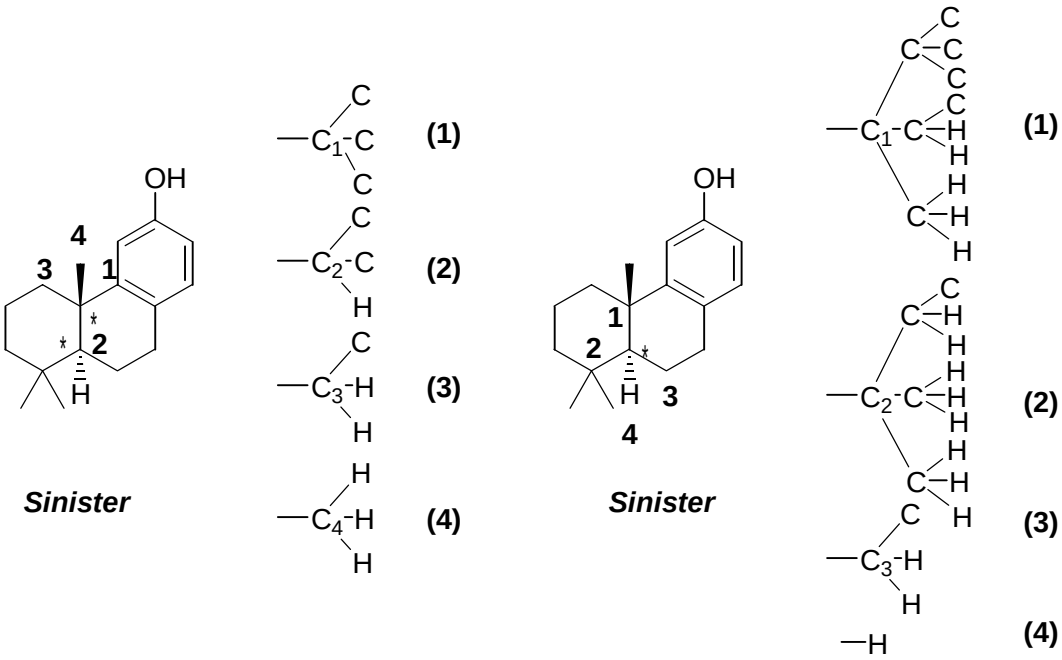
d- Le ferruginol est alors obtenu par traitement à l'acide iodhydrique, HI, de **F**. Proposer un mécanisme.

 © EduKlub S.A.
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.

Correction :

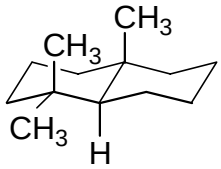
1*a*- Le ferruginol possède 2 centres asymétriques, marqués par * :



Configuration des centres asymétriques

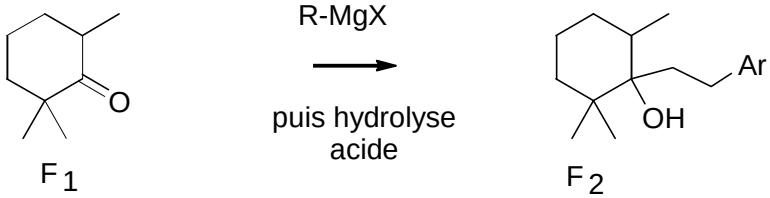
et classement des substituants selon les règles de Cahn Ingold et Prelog

b- La conformation la plus stable de l'unité trans-décalinique est une conformation chaise pour chacun des deux cycles :



Représentation en perspective de la trans-décaline

2*a*- Il faut envisager la formation d'une liaison carbone-carbone et donc l'addition nucléophile d'un organomagnésien R-MgX (-R = -CH_2CH_2-Ar) sur la cétone :



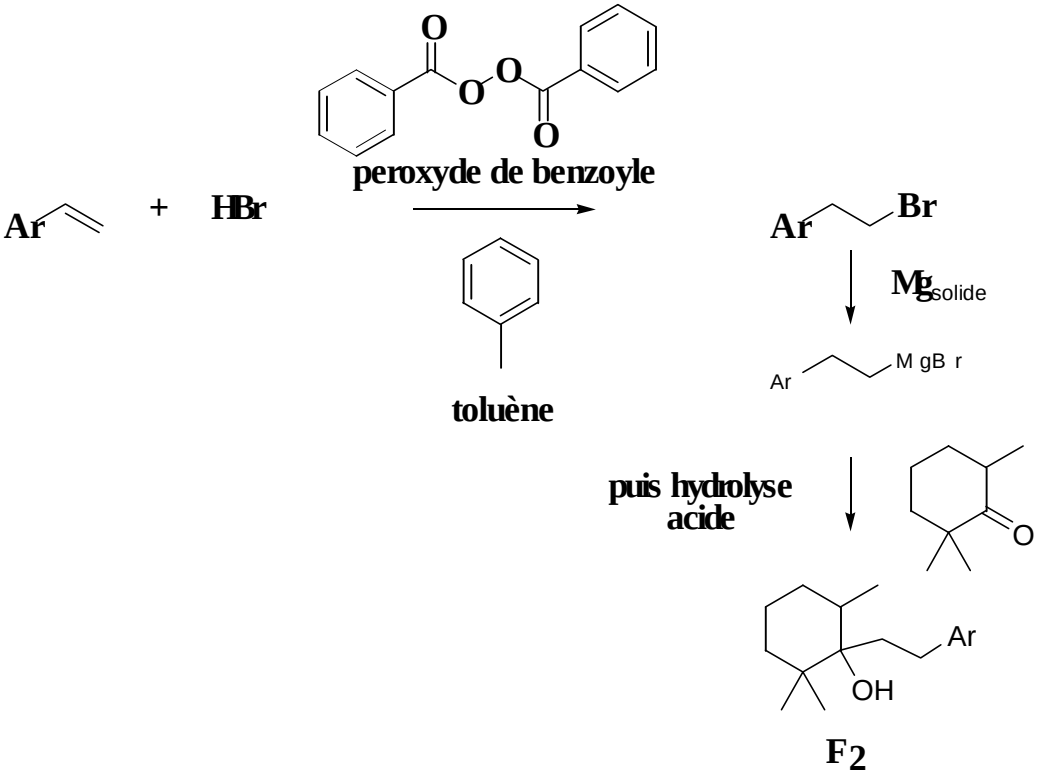
Synthèse magnésienne pour le passage de F1 à F2

 © EduKlub S.A.
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.

L'organomagnésien est formé à partir de copeaux de magnésium et d'un halogénure d'alkyle de classe primaire de structure Ar-CH_2CH_2-X. Cet halogénure d'alkyle doit être formé à partir d'u dérivé du styrène, Ar-CH_2=CH_2. Cet alcène est donc transformé en halogénure de classe primaire par addition électrophile radicalaire (Effet Karash, formation du bromure d'alkyle le moins substitué issu du carboradical le plus substitué car le plus stable) d'acide bromhydrique, en présence d'un initiateur de radical tel que le peroxyde de benzoyle, dans un solvant apolaire et aprotique tel que le toluène (afin d'éviter la rupture hétérolytique de liaison et donc la formation d'intermédiaires ioniques, carbocation et ion bromure, qui conduirait au bromure d'alkyle le plus substitué, issu du carbocation le plus substitué car le plus stable.

On en déduit l'enchaînement réactionnel suivant :



Enchaînement réactionnel du passage de F1 à F2

b- La synthèse de l'organomagnésien nécessite certaines précautions :

- milieu, solvant et réactifs anhydres ;
- atmosphère contrôlée de diazote (éviter l'humidité de l'air, le dioxygène et le dioxyde de carbone) ;

 © EduKlub S.A.
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.

- addition contrôlée, ni trop lente, ni trop rapide, de l'halogénure d'alkyle sur les copeaux de magnésien afin d'éviter la réaction de couplage de Würtz :

$$R\text{-}MgX + R\text{-}X \rightarrow R\text{-}R + MgX_2$$

La réaction peut être démarrée par chauffage, addition de cristaux de diiode ou de quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane.

La réaction étant exothermique, le montage expérimental comporte :

- un élévateur, une plaque magnétique et un bain-marie ;
- un bicol surmonté d'un réfrigérant (lui-même surmonté d'une garde à chlorure de calcium), d'une ampoule de culée isobare.

A l'issue de l'addition de la cétone, la synthèse magnésienne se termine par une hydrolyse, de préférence acide, afin de solubiliser les sels de magnésium sous forme d'ions Mg2+ et permettre une bonne séparation des phases. Cette hydrolyse acide est suivie des étapes suivantes :

- séparation des phases aqueuse et organiques par décantation à l'aide d'une ampoule à décanter ;
- extraction des produits organiques formés de la phase aqueuse vers une phase organique avec un solvant d'extraction tel que l'éther (afin de récupérer le produit qui serait éventuellement soluble dans la phase aqueuse) ;
- lavage des phases organiques réunies à l'eau (afin d'éliminer de cette phase tout composé inorganique soluble dans l'eau tel que les sels de magnésium, acide de l'hydrolyse) ;
- lavage des phases organiques réunies avec une solution saturée en chlorure de sodium, ***opération de relargage*** consistant à éliminer la quasi-totalité de l'eau contenue dans la phase aqueuse ;
- séchage des phases organiques réunies sur sulfate de magnésium $MgSO_4$ ou de sodium anhydre Na_2SO_4 afin d'éliminer la totalité de l'eau ;
- évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif ;
- purification des produits par une technique habituelle et adéquates fonction de leurs propriétés physiques :
    - distillation (sous pression réduite si les températures d'ébullition sont élevées) pour des huiles ;
    - chromatographie sur colonne remplie de gel de silice ;

© EduKlub S.A.
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.