

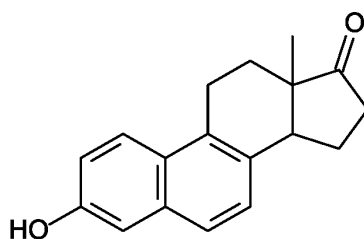


## Chimie organique

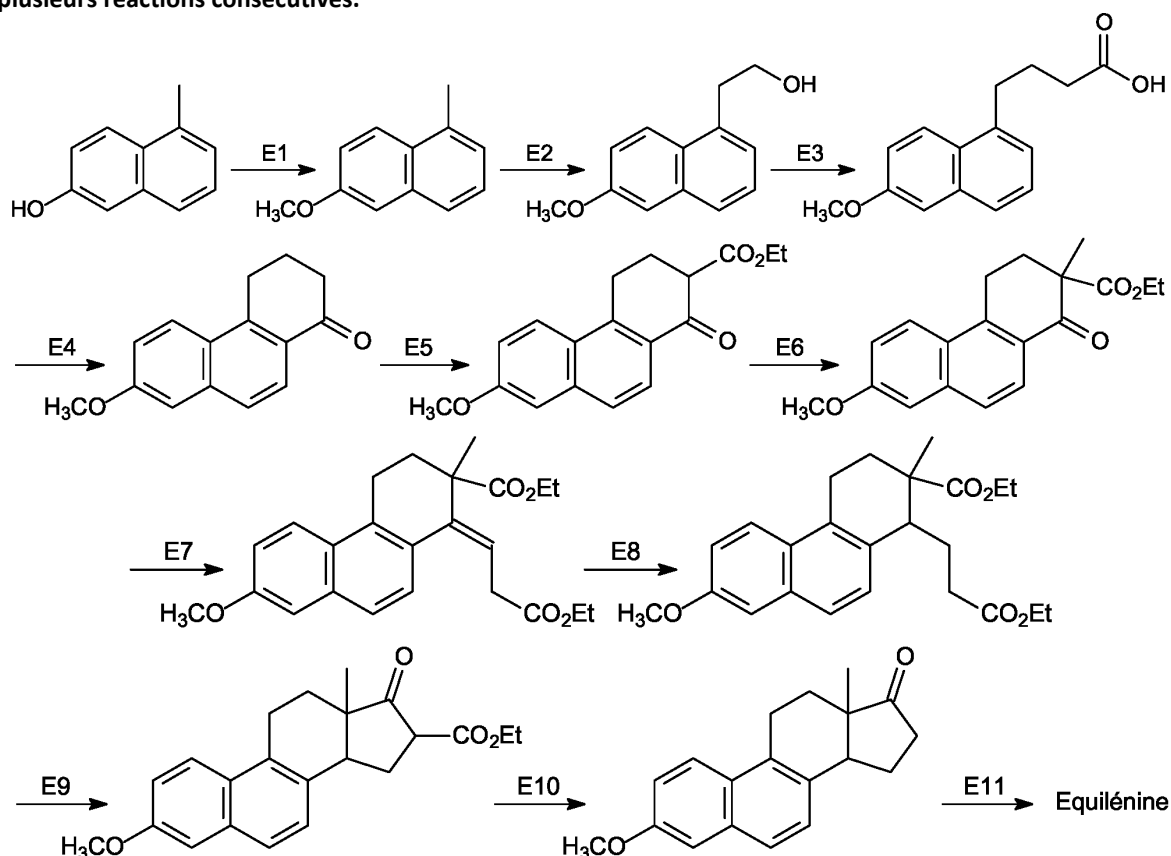
### Synthèse de l'équilénine

L'équilénine est une hormone œstrogène extraite de la jument grvide. Sa structure est donnée ci-dessous. Le but de ce problème est de réaliser une synthèse de cette molécule à partir d'un dérivé du naphthalène.

Equilénine



La synthèse proposée ici peut être écrite comme l'enchaînement des étapes E<sub>i</sub> suivantes. On précise que **chaque étape E<sub>i</sub> peut contenir plusieurs réactions consécutives**.



Certains éléments de la première partie peuvent aider à la résolution de la seconde partie. *La plupart des questions sont indépendantes.*

## 1. Préliminaires

---

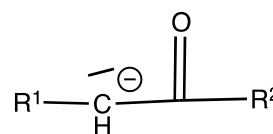
Le  $pK_A$  du phénol est 10 dans l'eau.

1. Que donne l'action de la soude sur le phénol ? Écrire l'équation de la réaction en précisant les couples acidobasiques impliqués. Calculer la constante d'équilibre de la réaction.
2. Justifier la valeur du  $pK_A$  du phénol par comparaison avec la valeur du  $pK_A$  du cyclohexanol ( $pK_A = 16$ ).

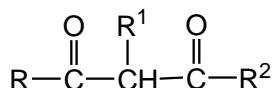
Le chloroformiate d'éthyle,  $\text{Cl}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OEt}$  est un excellent électrophile.

3. Quel est le site le plus électrophile de cette molécule ?
4. On fait réagir le chloroformiate d'éthyle avec un nucléophile  $\text{Nu}^-$ . Il se produit une réaction d'addition nucléophile suivie d'une élimination. Quels sont les deux produits qui peuvent être formés ?
5. Parmi les deux produits envisagés, peut-on prévoir qualitativement quel produit sera formé préférentiellement ?

6. Une cétone du type  $\text{R}^1-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^2$  réagit quantitativement avec une base forte telle l'amidure de sodium  $\text{NaNH}_2$  pour donner l'anion particulièrement stable représenté ci-contre :  
Justifier la stabilité de l'anion obtenu.

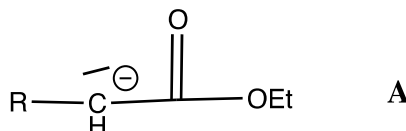


7. Cet anion réagit avec un dérivé d'acide  $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Z}$  (où  $\text{Z} = \text{Cl}$  ou  $\text{OEt}$ ) pour donner le composé ci-dessous.



Proposer un mécanisme interprétant cette réaction.

- L'ion éthanolate dans l'éthanol réagit avec un ester schématisé de type :  $\text{R}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OEt}$   
pour conduire à un anion noté **A** :



8. Pourquoi n'est-il pas conseillé d'utiliser l'ion hydroxyde comme base lors de la formation de **A** ?
9. Pourquoi n'est-il pas conseillé d'utiliser l'ion méthanolate ?

10. L'anion **A** réagit avec l'iodure de méthyle,  $\text{CH}_3\text{I}$ , pour donner  $\text{R}-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OEt}$ . Donner le mécanisme de cette étape.

## 2. Enchaînement synthétique de l'équilénine.

---

On reprecise que **chaque étape Ei peut contenir plusieurs réactions consécutives.**

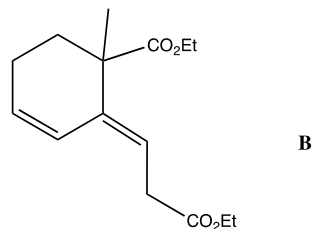
11. Indiquer comment effectuer l'étape E1.
12. Indiquer comment effectuer l'étape E3.
13. En vous aidant des questions 3, 4, 5 et 6, proposer un enchaînement de réactions permettant d'effectuer l'étape E5. On précisera les réactifs utilisés et l'ordre des réactions à effectuer.

14. En vous aidant des questions 8, 9 et 10, proposer un enchainement de réactions permettant d'effectuer l'étape E6. On précisera les réactifs utilisés et l'ordre des réactions à effectuer.
15. L'étape E11 consiste en une réaction avec l'acide iodhydrique. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette étape. Pourquoi avoir introduit un groupement méthyle sur le groupe phénol en début de synthèse ?

### 3. Réactions à partir du composé B.

---

On considère un composé **B** :



16. On réalise une oxydation de Lemieux-Johnson du composé B. Indiquer les réactifs nécessaires et la formule topologique des produits obtenus.
17. Qu'obtiendrait-on si on soumettait B à la séquence suivante : action du m-CPBA puis hydrolyse basique ?