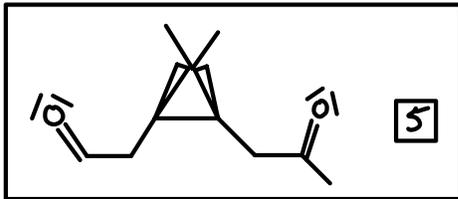




**A - Construction du cycle B.**

① Cette étape, connue sous le nom d'ozonolyse (hors-programme) est une oxydation non ménagée puisqu'elle conduit à rompre une liaison C-C.



aldéhyde

cétone

VALIDATION

absence de liaison C=C (bande à 1650 cm<sup>-1</sup>)

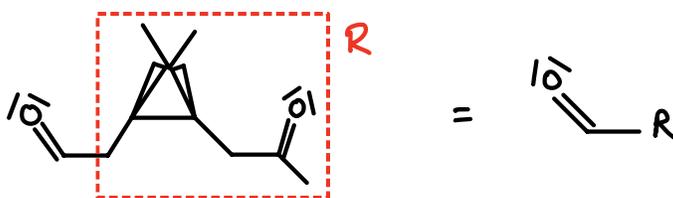
confirmation d'aldéhyde : bande de vibrations

d'élongation des liaisons C=O (1730 cm<sup>-1</sup>)

C-H (2740 cm<sup>-1</sup>)

↑ d'aldéhyde

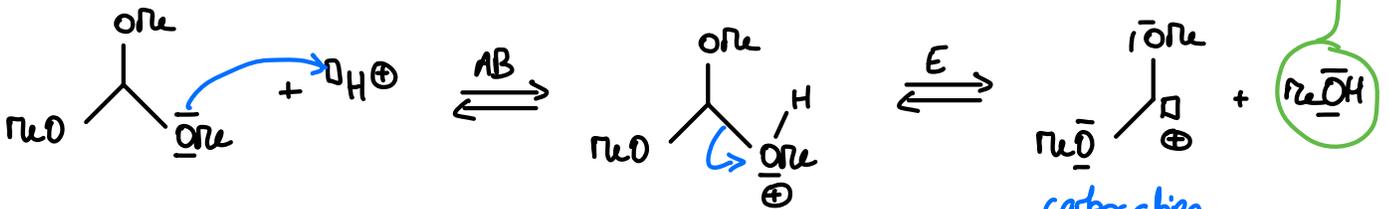
②



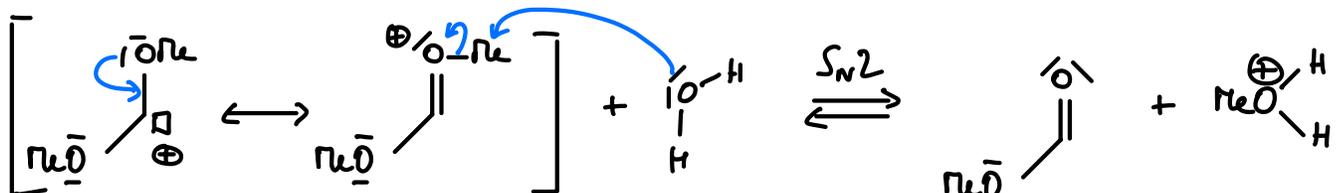
Question difficile.

l'orthoester fournit le méthanol nécessaire à l'acétalisation

A - l'orthoester comme source de méthanol



carbocation stabilisé par délocalisation.



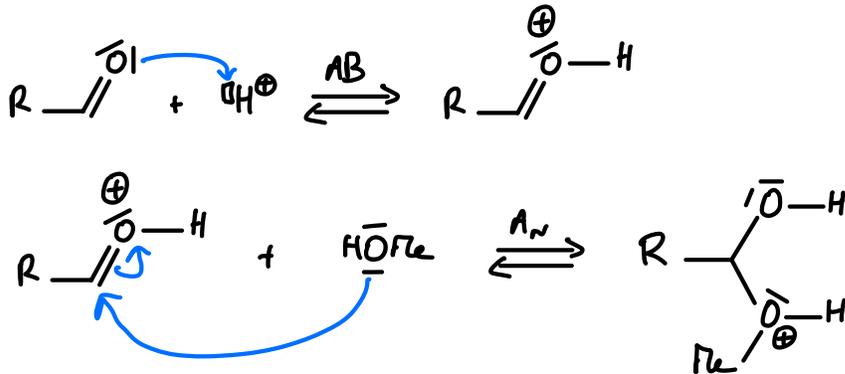
apportée par la formation d'acétal

ester à faible t<sub>e</sub> d'ébullition facile à éliminer

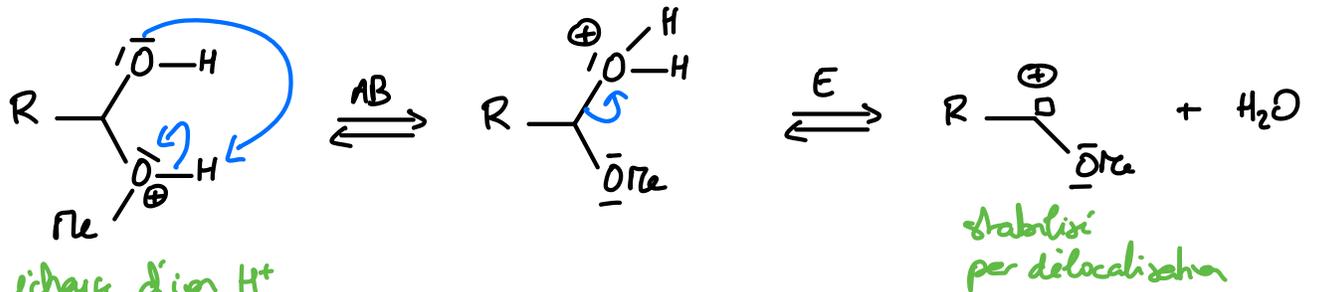


## B - Acétalisation de l'aldéhyde

Aktivation électrophile et addition nucléophile d'alcool

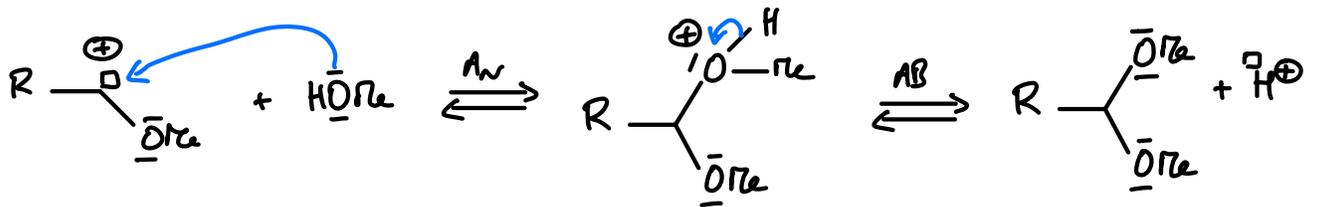


Aktivation de la nucléofugacité du groupe hydroxyle et élimination



échange d'ion  $\text{H}^+$   
représenté comme intramoléculaire  
mais vraisemblablement mené via le solvant.

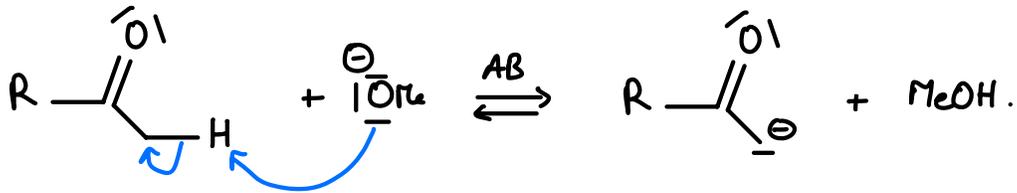
Addition d'un second équivalent d'alcool et régénération du catalyseur



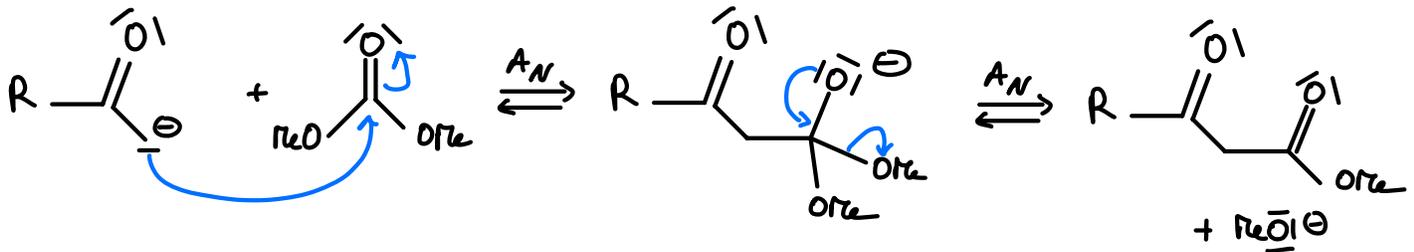
- ③ Le produit indésiré par l'énoncé montre que la cétone n'a pas été transformée alors que l'aldéhyde l'a été.  
On peut donc conclure à la chimiosélectivité de la méthode :  
l'acétal n'est formé ici que sur la fonctionnelle la plus électrophile (aldéhyde > cétone).

- ④ La cétone est énolisable et est déprotonée par l'ion méthoxide.  
 L'énolate formé agit par  $A_N + E$  sur le carbonate (analogie avec esters).

Formation d'énolate nucléophile



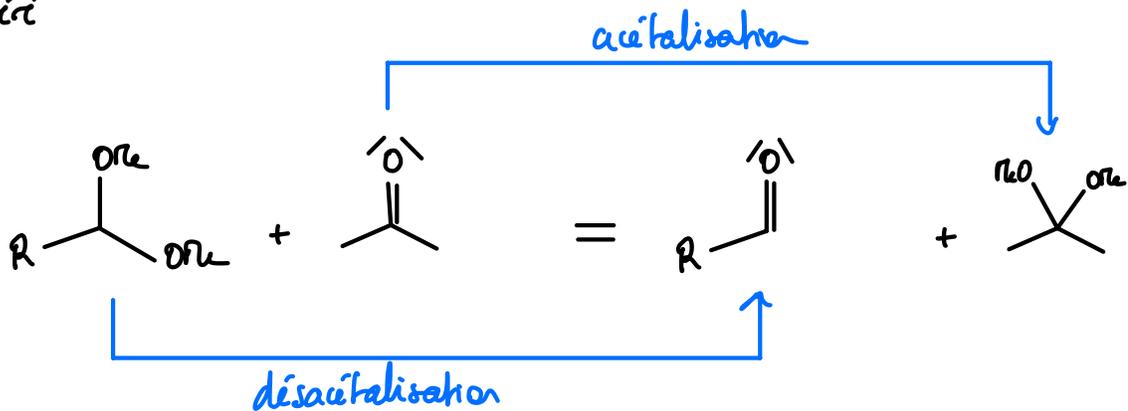
Action sur le carbonate ( $A_N + E$ )



La base  $\text{MeO}^-$  est privilégiée car, en tant que nucléophile, elle peut agir sur le carbonate mais son action est comme transposée puisque le groupe entrant ( $\text{MeO}^-$ ) et le groupe partant ( $\text{MeO}^-$ ) sont identiques.  
 Ainsi, même si cette transposition a lieu, elle conduit à laisser le carbonate intact.

- ⑤ Il s'agit d'une aldolisation suivie d'une acétalisation. ↑ menée en milieu acide (APTS)

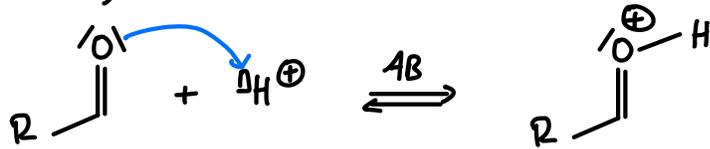
Pour le comprendre, il faut voir que l'acétal consiste en une source d'aldéhyde : l'APTS joue ici le rôle de catalyseur par la transacétalisation, la propanone servant à "accueillir" le méthanal libéré.



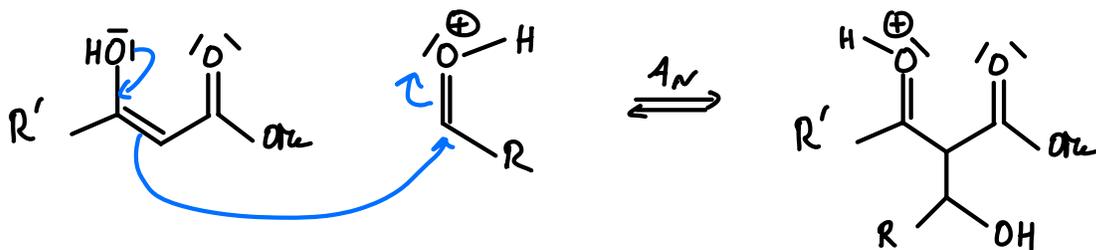
Mécanisme analogue à celui écrit dans la question ②

l'aldolisation se poursuit conduite en milieu acide, c'est-à-dire à partir de l'énol et non de l'énolate.

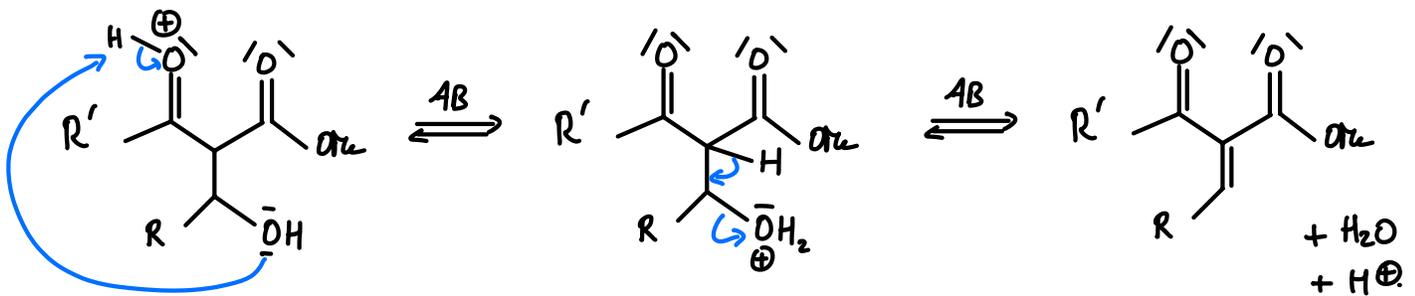
l'aldéhyde se active par protonation grâce à l'acide APTS.



Addition nucléophile (aldolisation)



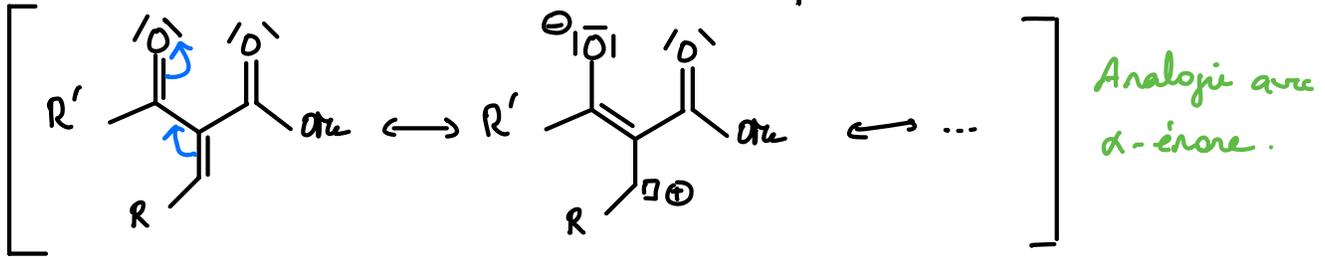
Déshydratation (après protonation vraisemblablement médiée par le solvant)



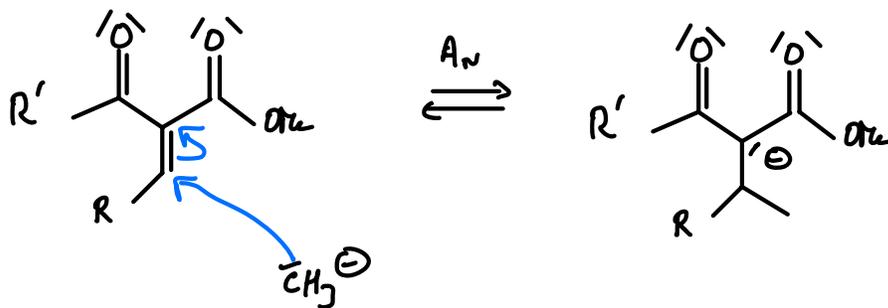
- ⑥ La protection sous la forme d'acétal était faite pour empêcher une aldolisation intramoléculaire lors de l'étape 6 → 7.  
L'énolate formé à partir de la cétone aurait pu s'additionner sur l'aldéhyde.

La température basse se sera donc choisie pour favoriser la formation de l'énolate cinétique par rapport à l'énolate thermodynamique.

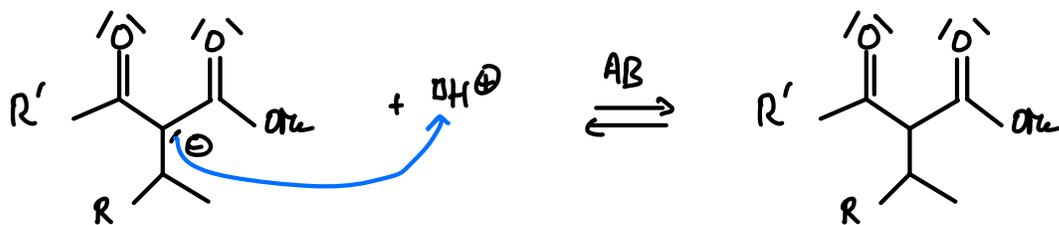
⑦ L'interaction de formels mésonières montre que le site alkylnique conjugué est un complémentaire par rapport aux atomes de carbone fonctionnels de la cétone et de l'estér



Addition de l'organométallique en 1,4. d'après la forme de [9]



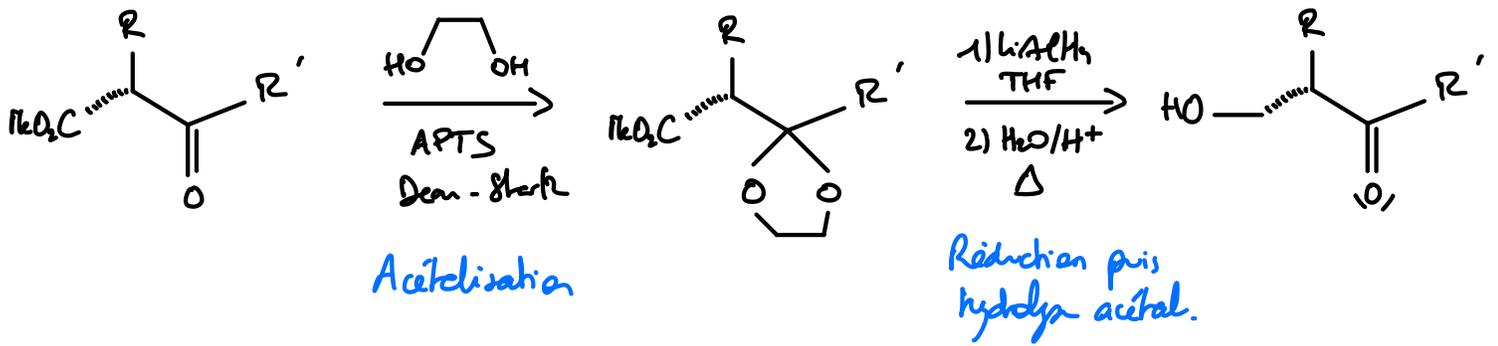
Puis protonation lors de l'hydrolyse acide



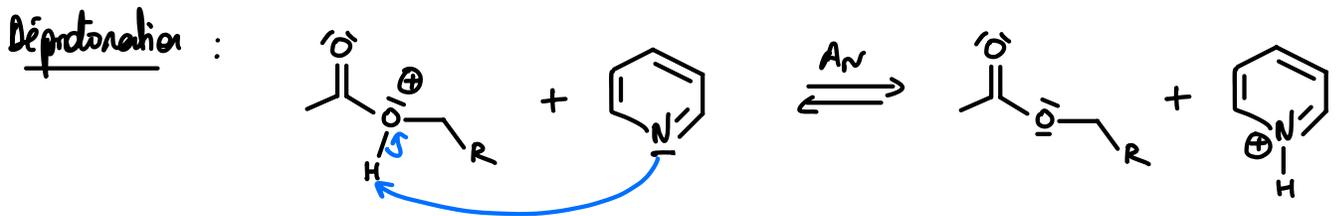
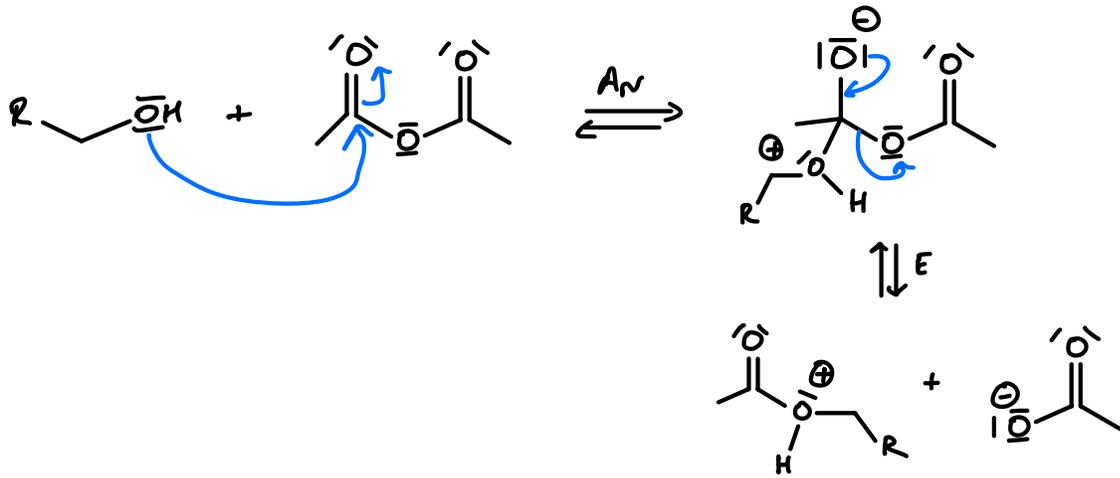
### B. Construction du cycle C

⑧ Il s'agit de réduire l'estér en alcool primaire. Le réactif adapté est  $\text{LiAlH}_4$  à manipuler dans un solvant aprotique comme le THF.

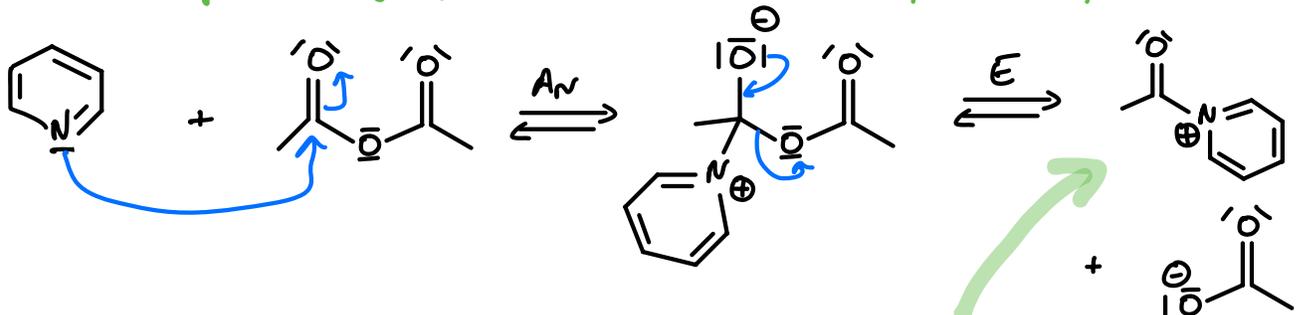
Difficulté la non-sélectivité de ce réducteur vis-à-vis des esters et des cétones entraîne la nécessité de protéger la cétone, par exemple par acétalisation.  
(et donc d'envisager une déprotection).



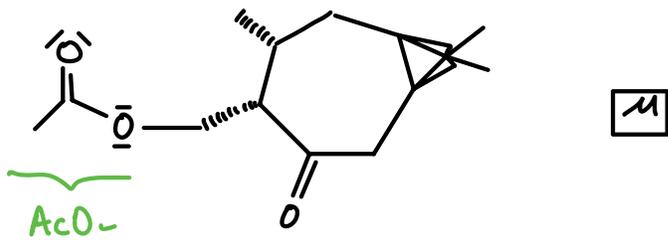
9) Il y a acylation de l'alcool.  
 La pyridine joue le rôle de base et peut être remplacée par la triéthylamine (une amine primaire ou secondaire ne fonctionnerait pas car elle serait acylée).



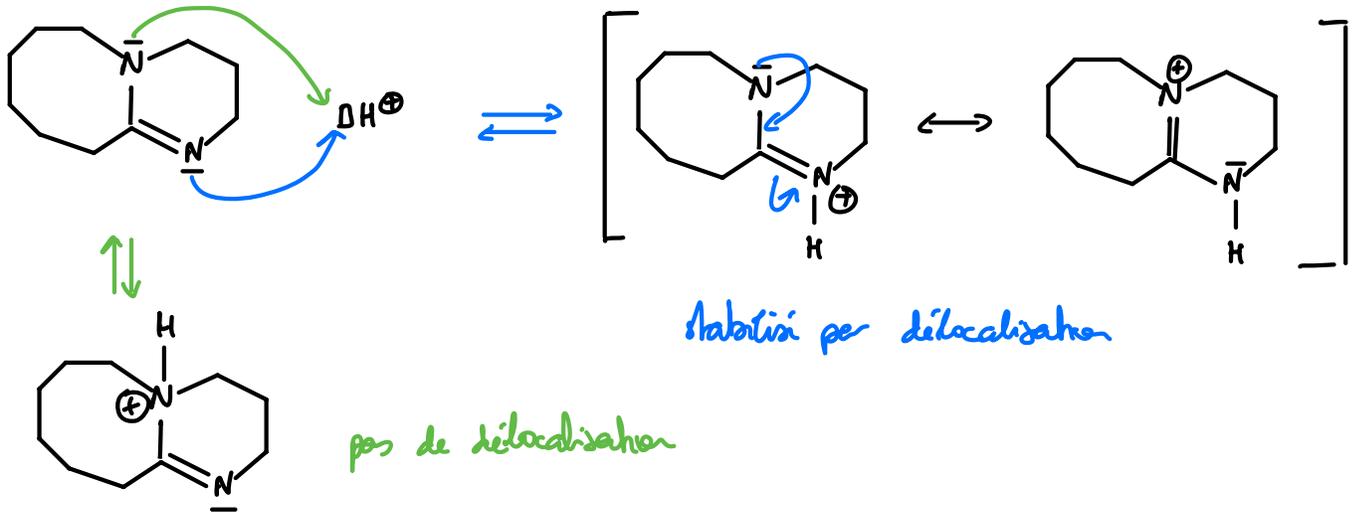
Objetif ENS En réalité, la pyridine a aussi un rôle de catalyseur nucléophile en réagissant sur l'anhydride avant l'alcool. L'intermédiaire formé réagit plus vite avec l'alcool que l'anhydride.



plus réactif vis-à-vis de l'alcool que l'anhydride d'acide. L'action de l'alcool sur cet intermédiaire régénère la pyridine qui joue aussi le rôle de catalyseur.

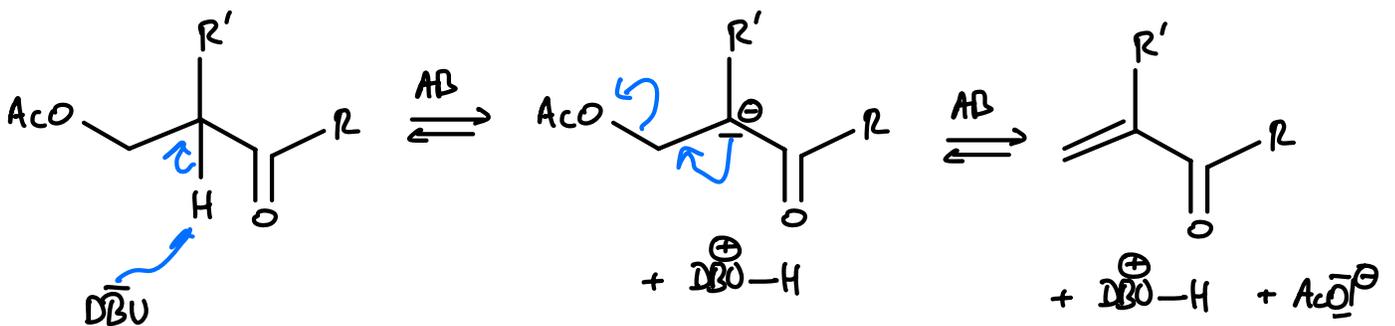


10) Envisageons de protoner la DBU sur l'un ou l'autre de ses atomes d'azote.

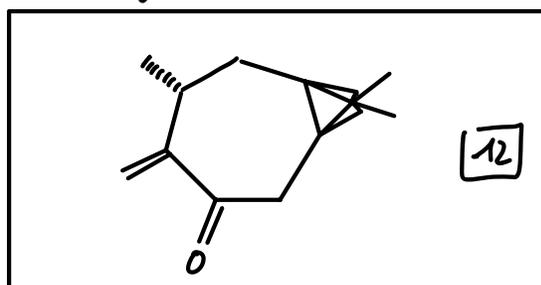


Le site basique correspond à l'atome du "petit" cycle.

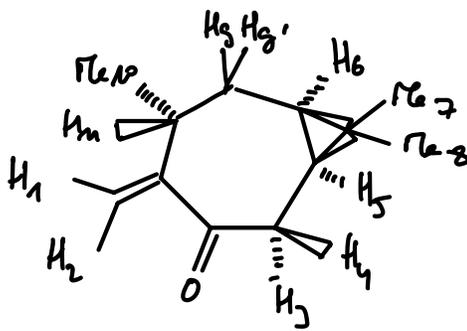
11) Si chauffé en présence d'une base : il se produit une élimination. L'aptitude nucléophile des groupes hydroxyle a été améliorée par l'acylation (groupe partant :  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  au lieu de  $\text{HO}^-$ ).



Le mécanisme se fait par E1cB car le carbanion formé (indole) est stabilisé par délocalisation avec le carbonyle.



(u)



Signal	$\delta$ (ppm)	Intégr	Multiplicité	Attribut	Couplage avec
a	6,07	1H	d ( $J=20\text{Hz}$ )	$H_1$ (ou $H_2$ )	$H_2$ (ou $H_1$ )
b	5,06	1H	d ( $J=20\text{Hz}$ )	$H_1$ (ou $H_2$ )	$H_2$ (ou $H_1$ )
c	2,69	2H	dd ( $J=13 \times 7\text{Hz}$ )	$H_3$ et $H_4$	$H_3/H_4$ et $H_5$
d	2,33	1H	m	$H_{10}$	$H_{10}$ et $2H_3$
e	1,63	2H	m	$H_9$ et $H_5'$	$H_{10}$ et $H_6$
f	1,04	3H	d ( $J=7\text{Hz}$ )	$H_{10}$	$H_{10}$
g	0,97	2H	s	$H_7$ et $H_8$	
h	0,86	2H	s	$H_7$ et $H_8$	
i	0,66	1H	td ( $J=9 \times 7\text{Hz}$ )	$H_5$	1 $H_6$ et 2 $H_3/H_4$
j	0,57	1H	td ( $J=9 \times 7\text{Hz}$ )	$H_6$	1 $H_5$ et 2 $H_3$

question pas simple ... (à nouveau)

$H_3$  et  $H_4$  sont diastériotopiques (non-équivalents) car du fait de la nature cyclique de la molécule et de la présence de centres stéréogènes proches, ils n'ont pas des environnements magnétiques équivalents.

$\Rightarrow$  ils couplent entre eux

De la même façon,  $H_3$  et  $H_3'$  couplent entre eux.

td signifie qu'il y a 1 couplage d'une part avec 1H et d'autre part avec 1 groupe de 2H.

La multiplicité du signal à 2,33 ppm reflète le couplage de  $H_{10}$

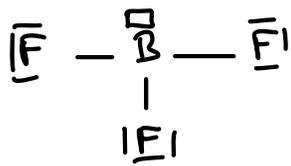
avec

- 1  $H_3$
- 1  $H_3'$
- 3  $H_{10}$

) on s'attend à un doublet de doublets de quadruplets (ddq)

(12) Il s'agit d'une réaction de Diels-Alder.

schéma de Lewis de  $\text{BF}_3$  :  $N_{\text{av}} = 3 + 3 \times 7 = 24 \rightarrow 12$  doublets.

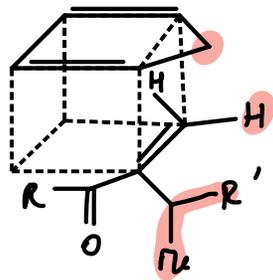


acide de Lewis  $\rightarrow$  complexe la cétone

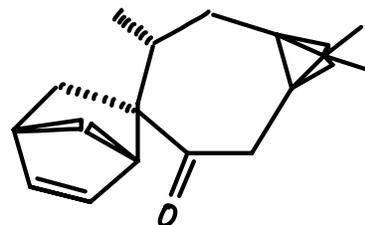
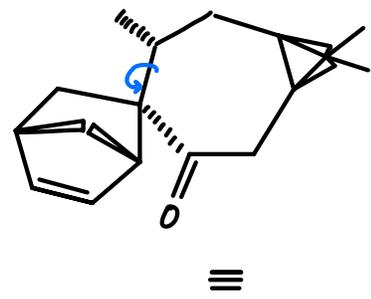
Cette complexation modifie à la fois les énergies des OF et la répartition de la densité électronique (coefficients des OF).  
Cela modifie donc la cinétique, la régio et la stéréosélectivité de la transformation.

(13) L'approche supra-supra induit en maintien des positions relatives des groupements.

diène au-dessus  
dienophile avec carbonyle en endo.

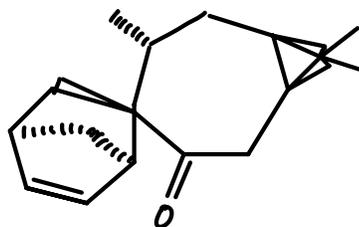


groupes identifiés du même côté



représenté de l'envers

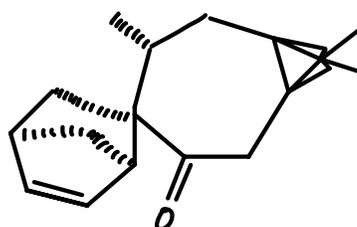
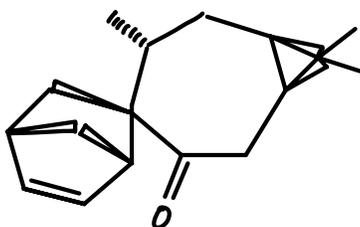
Si l'on envisage l'approche où le diénophile est au-dessus, le stéréoisomère formé est :



diène en dessous  
carbonyle en endo

Il reste à proposer les structures pour lesquelles le partie carbonyle est en exo.

diène en dessous,  
carbonyle en exo

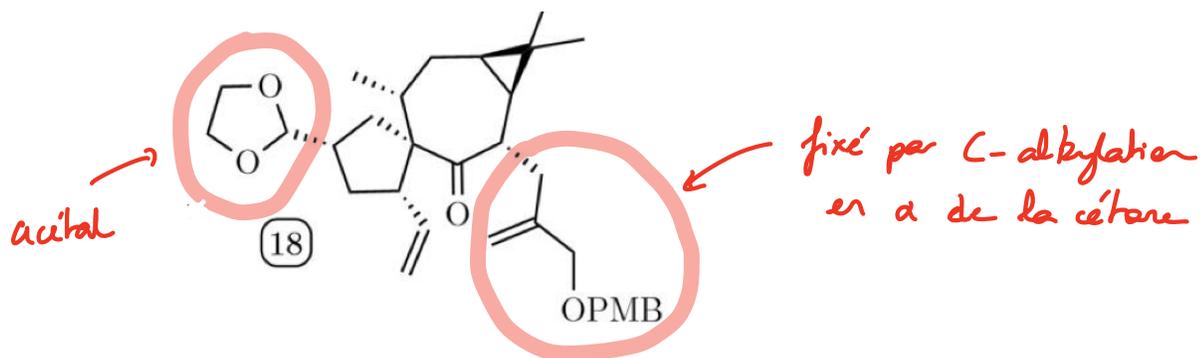


diène au-dessus,  
carbonyle en exo.

Dans le produit majoritaire mentionné de l'énoncé, le diène approche par la face opposée au groupement méthyle qui occupe plus la face inférieure du diénophile.

D'autre part, l'approche ends du carbonyle se majoritaire. Pour justifier cela, il serait utile de disposer des coefficients de  $\sigma$  de ces 2 réactifs ...

(14)



D'où la structure de 16

