

UNIVERSITE Pierre et Marie Curie
Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière
Faculté de Médecine Saint-Antoine
P.C.E.M. 1

N° de PLACE



NOM (en capitales d'imprimerie) et **PRENOM** du candidat

EPREUVE DE CHIMIE ORGANIQUE

Mardi 18 Janvier 2005

Durée : 1 heure

A lire impérativement avant le début de l'épreuve

Le sujet comporte 6 pages, outre celle-ci, numérotées de 1 à 6. Assurez-vous qu'il est complet. Dans le cas contraire, prévenez immédiatement le surveillant.

Le sujet comporte un problème dont les questions sont très largement indépendantes.

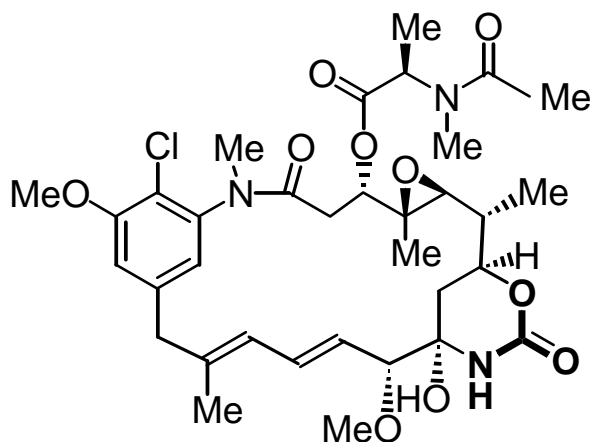
Les réponses aux questions doivent figurer impérativement dans les cadres réservés à cet effet. Il ne sera tenu aucun compte de tout texte figurant à l'extérieur des cadres.

Les réponses doivent être écrites à l'encre. Tout texte rédigé au crayon entraînera la nullité de la copie.

Les copies ne doivent en aucun cas être dégrafées sous peine de nullité.

L'utilisation des calculatrices et de tout document est interdite.

Les Maytansinoides tels que la Maytansine représentée ci-dessous constituent une famille de produits naturels à grande potentialité antileucémique. En 1976, J. Fried et W. J. Elliott à Chicago (JOC, 1976, 41, 2469) ont décrit la synthèse d'un fragment de ces molécules qui constitue l'objet de



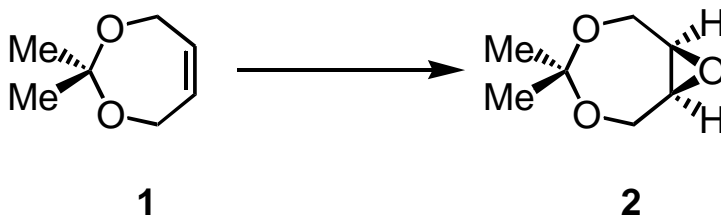
ce problème.

1- Combien dénombrez-vous de groupes fonctionnels ester carboxylique et amide dans la formule ci-dessus de la Maytansine ? On précise que la fonction carbamate de type $-NH-CO-O-$, en gras sur la formule précédente, n'est ni un ester carboxylique, ni un amide.

Ester carboxylique : **1**

Amide : **2**

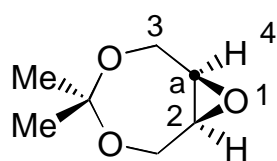
2- En vue de synthétiser le fragment des Maytansinoides, on utilise le dérivé éthylénique **1** que l'on transforme en époxyde **2**.



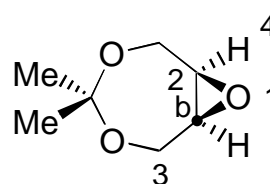
2.1- Quel réactif permet de transformer **1** en **2** ?

Un peracide RCO_3H

2.2- Déterminez les configurations absolues des atomes de carbone a et b de **2**. Vous explicitez sur les deux formules suivantes les priorités de 1 à 4 des substituants de l'atome de carbone correspondant.



Configuration de C_a : **R**



Configuration de C_b : **S**

2.3- Parmi les propositions suivantes, entourez celle(s) qui est(sont) exacte(s).

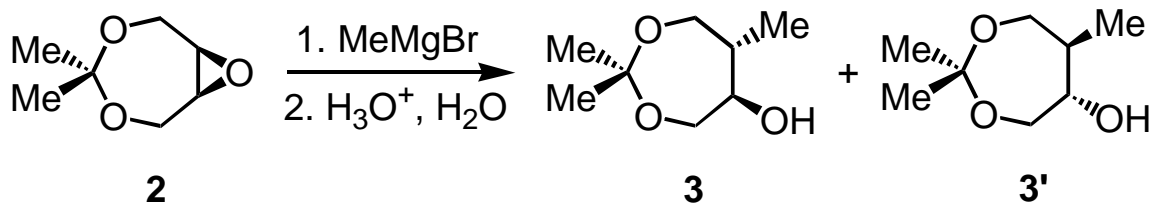
On n'observe qu'un seul stéréoisomère de **2** car l'époxydation s'effectue sur la face supérieure de **1**.

L'époxydation de 1 produit un unique stéréoisomère de 2.

L'époxyde 2 est achiral.

L'époxyde 2 est méso.

3- L'époxyde **2** réagit avec le bromure de méthylmagnésium (réactif de Grignard), MeMgBr. Après hydrolyse, on obtient des sels de magnésium et un mélange équimolaire des produits **3** et **3'**.



3.1- Parmi les propositions suivantes, entourez celle(s) qui est(sont) exacte(s) pour préciser la relation stéréochimique existant entre **3** et **3'**.

isoméris

stéréoisoméris

énantioméris

identité

3.2- Parmi les propositions suivantes, entourez celle(s) qui est(sont) exacte(s).

Le mélange de 3 et de 3' est racémique.

Les pouvoirs rotatoires spécifiques de **3** et de **3'** sont égaux.

Les températures de fusion de **3** et de **3'** sont différentes.

3.3- Parmi les propositions suivantes, entourez celle(s) qui qualifie(nt) l'action du bromure de méthylmagnésium, MeMgBr, sur **2**.

base

électrophile

nucléophile

catalyseur

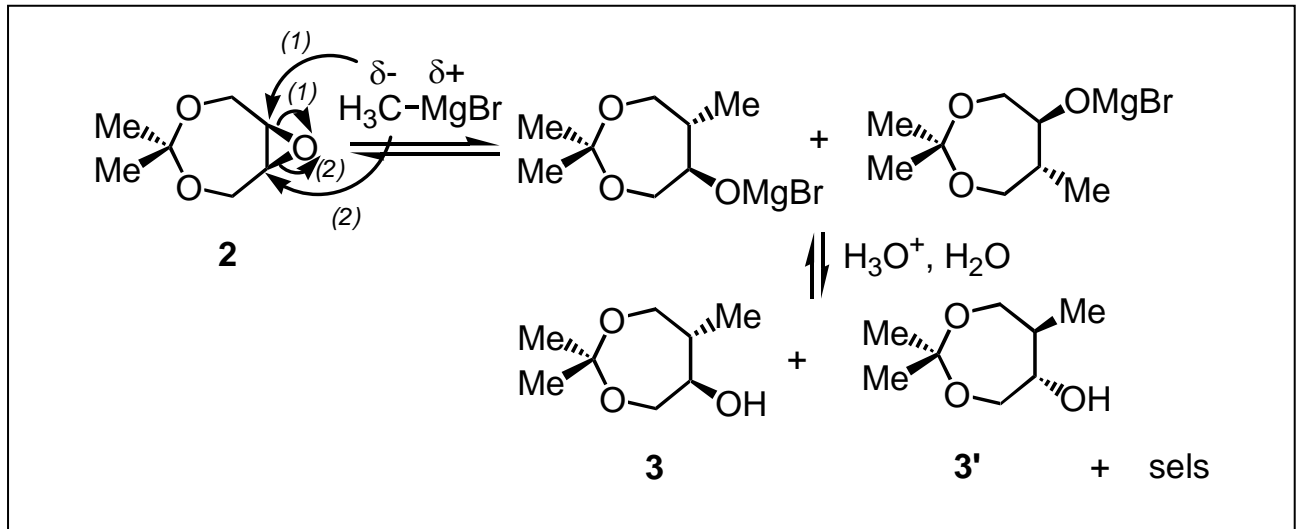
3.4- Parmi les propositions suivantes, entourez celle(s) qui qualifie(nt) le mécanisme de la réaction de conversion de **2** en **3** et **3'**.

substitution nucléophile SN1

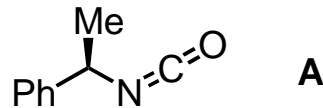
élimination E2

substitution nucléophile SN2

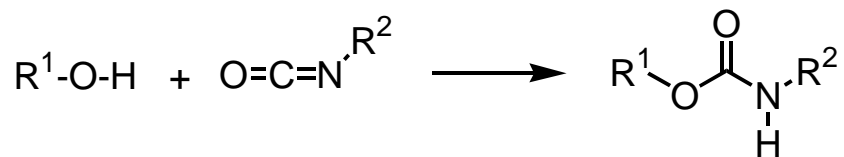
3.5- Écrivez le mécanisme impliqué lors de la formation de **3** ou de **3'**.



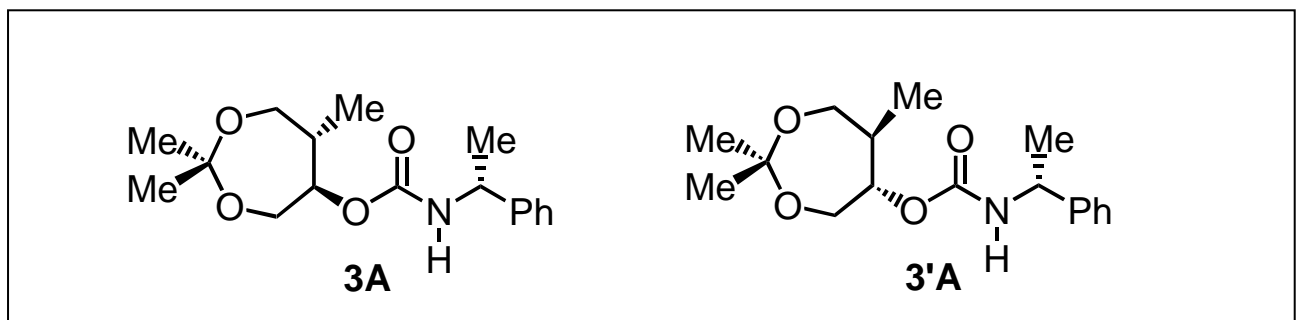
4- On fait réagir un mélange constitué d'une mole de **3** et d'une mole de **3'** avec l'isocyanate noté **A**.



On obtient ainsi deux carbamates **3A** et **3'A** selon le bilan générique :



4.1- Proposez une structure pour **3A** et **3'A** en complétant les schémas suivants.



4.2- Peut-on séparer **3A** et **3'A** par recristallisation ? Justifiez brièvement votre réponse.

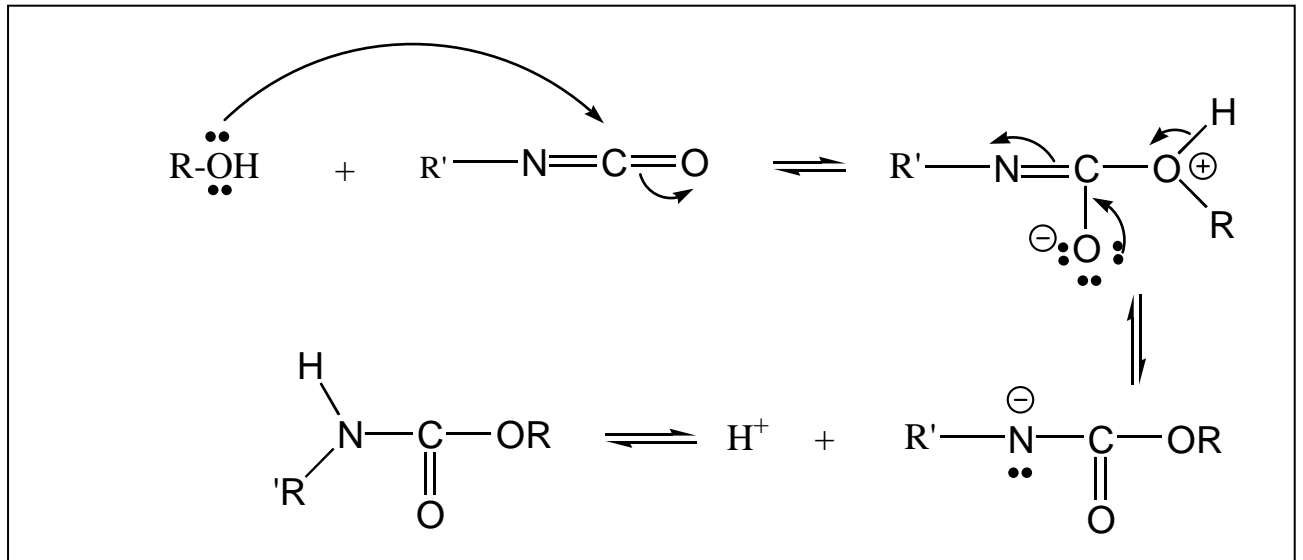
Oui, on peut séparer **3A** et **3'A** par recristallisation car ils sont diastéréoisomères

4.3- La réduction du carbamate **3A** par AlLiH_4 produit la (R)-phényléthylamine et **3**. Quelle quantité d'isocyanate **A** est nécessaire pour isoler une mole de **3** à partir du mélange initial ? (entourez la réponse exacte)

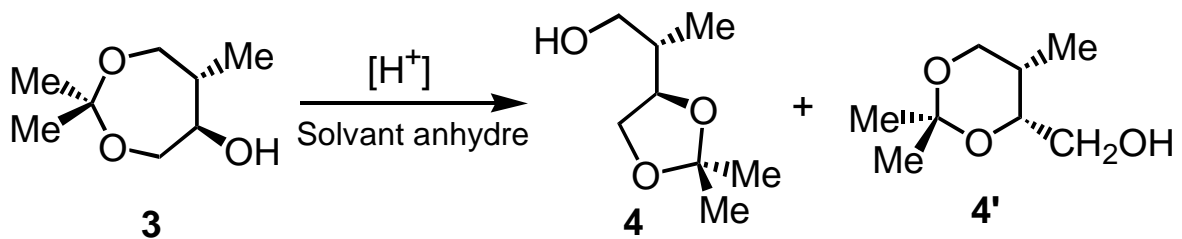
2 moles

0,25 mole

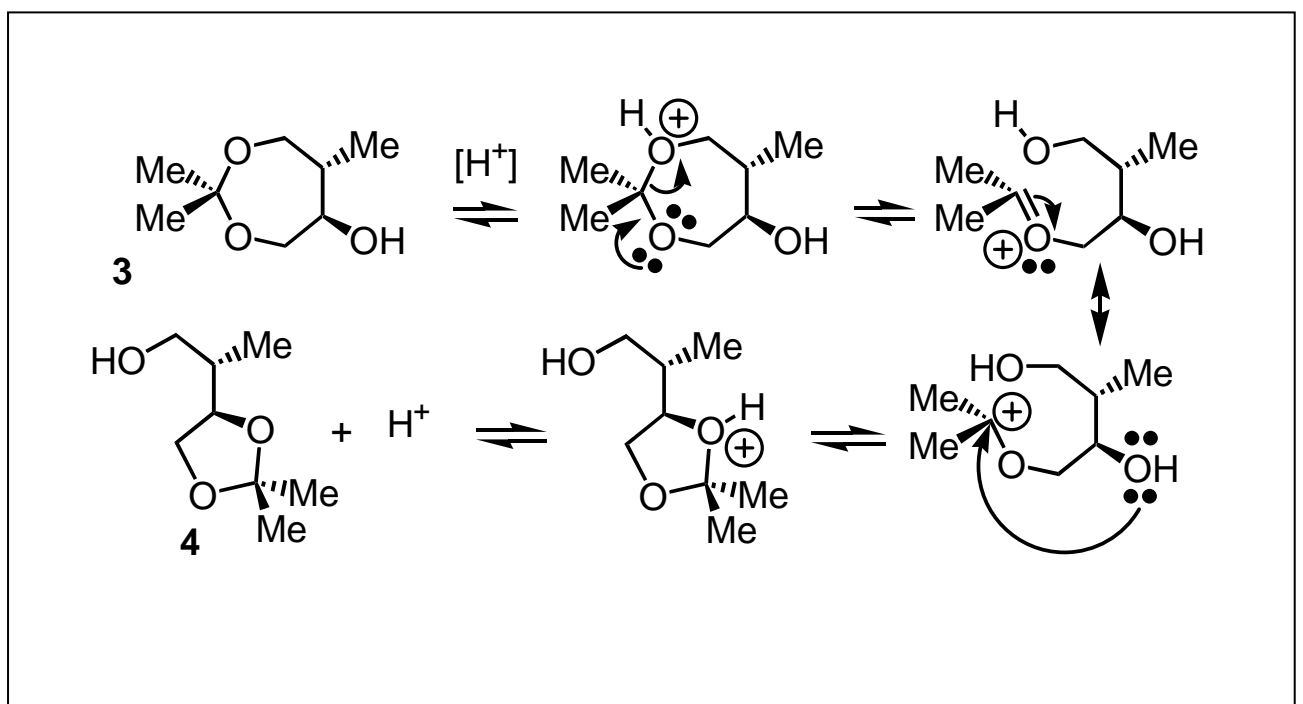
4.4- Proposez un mécanisme rendant compte de la formation du carbamate **3A** à partir de **3** et de l'isocyanate **A**. Vous utiliserez la notation suivante : ROH pour **3** et R'-N=C=O pour **A**.



5- En présence d'une quantité catalytique d'un acide sec, l'acétal **3** donne deux acétals **4** et **4'**.



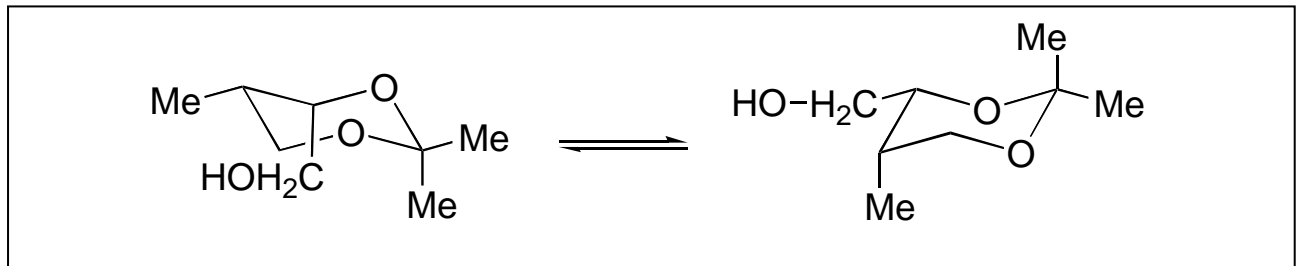
5.1- Proposez un mécanisme pour la transformation de **3** en **4**. Vous écrirez les structures limites de la forme mésomère du carbocation apparaissant au cours du mécanisme.



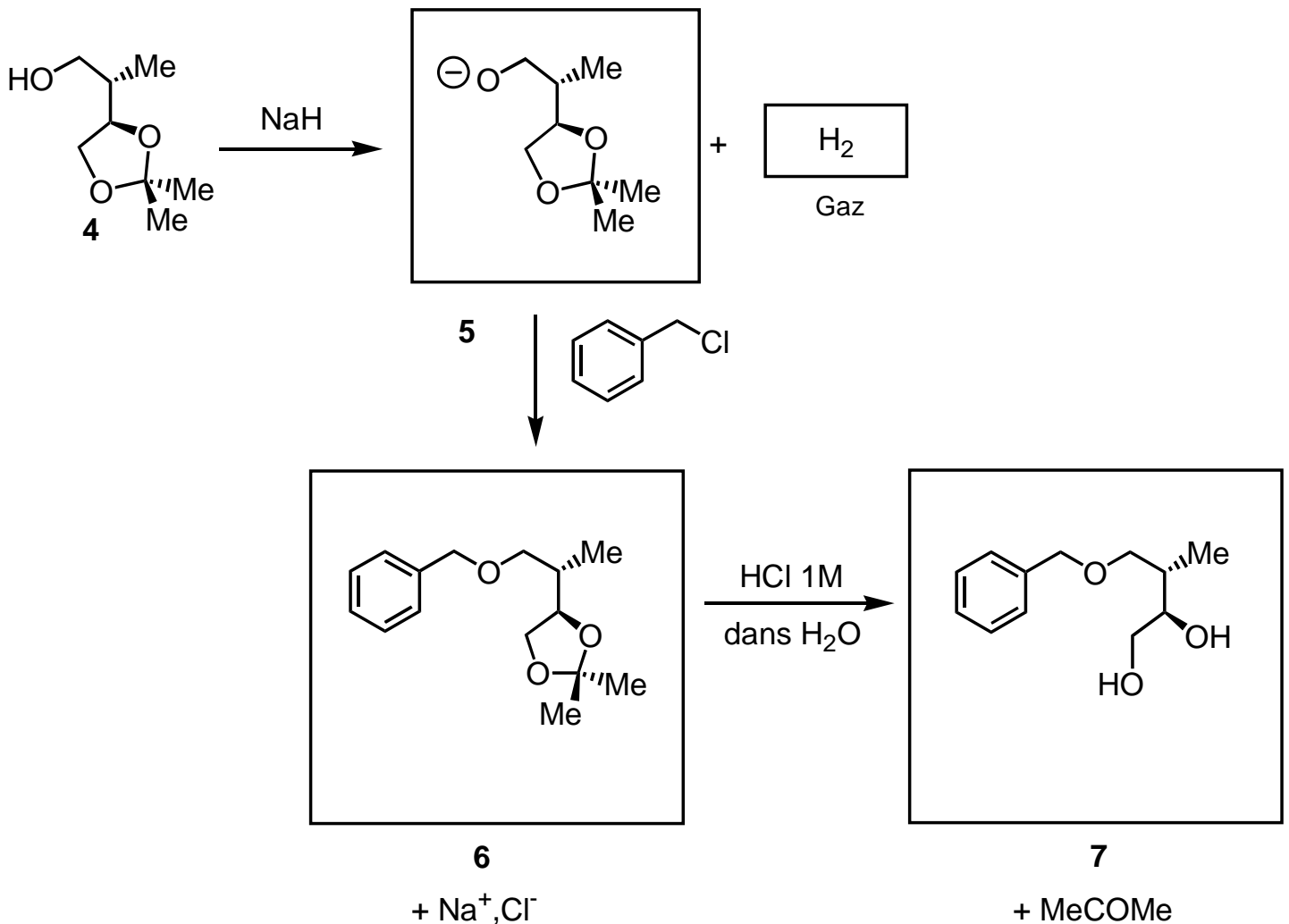
5.2- Comment expliquez-vous que **4** et **4'** soient plus abondants que **3** une fois l'équilibre thermodynamique atteint ?

Les cycles à 5 chaînons (pour **4**) et à 6 chaînons (pour **4'**) sont plus stables que le cycle à 7 chaînons de **3**.

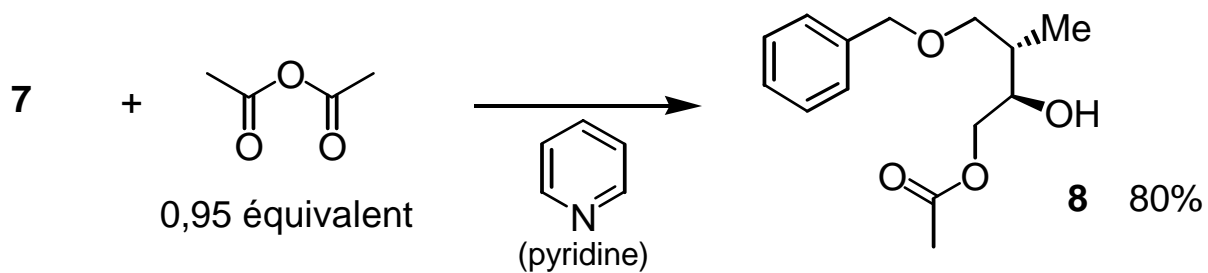
5.3- Dessinez les deux conformères chaise du produit **4'** en complétant le schéma suivant.



6- La synthèse est poursuivie. Donnez la structure des produits **5**, **6**, **7** ainsi que celle du gaz émis lors de la séquence suivante.



7- Traité par l'anhydride acétique en léger défaut en présence de pyridine, **7** donne **8**.



Quelle explication pouvez-vous proposer pour rendre compte de la régiosélectivité de l'estérification par l'anhydride acétique ?

L'alcool primaire est plus réactif que l'alcool secondaire, car il est moins encombré.

FIN DE L'EPREUVE