

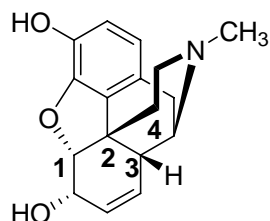


XXXXXXXXXXXX

1. Synthèse de la morphine

- 1) Les alcaloïdes (morphine, cocaïne...) sont des molécules organiques d'origine végétale possédant au moins un atome d'azote dans la molécule conférant à ces molécules un caractère basique d'où l'étymologie : le terme « *alcalis* » désignaient les bases ; le préfixe *-oïde*, « qui ressemble à ».

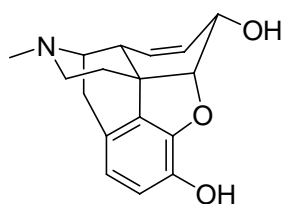
2)



C_1 : $O > C^{OCH} > C_2^{CCC} > H$; configuration *R*

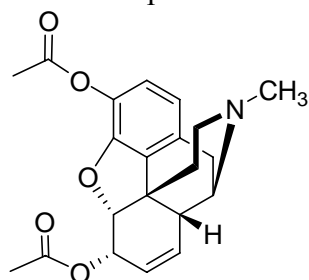
C_2 : $C_1^{OCH} > C^{CC(C)} > C_3^{CCH} > C_4^{CHH}$; configuration *S*

- 3) Plusieurs schémas sont possibles. Une possibilité :

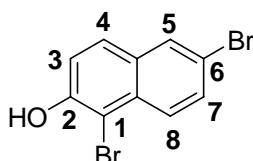


- 4) La morphine possède 5 atomes de carbone asymétriques mais *a priori* si l'on regarde le schéma en perspective ci-dessus, il apparaît que les configurations de 4 de ces atomes sont liées. Seul la configuration de l'atome de carbone portant le groupe hydroxyle peut varier indépendamment des autres. Donc *a priori* il n'y a que 4 stéréoisomères de configuration.
- 5) Pour obtenir la codéine, on peut opposer la morphine à une base faible comme le carbonate de potassium K_2CO_3 . Le phénol devient phénolate mais le milieu n'est pas assez basique pour déprotonner quantitativement l'alcool. On ajoute alors un équivalent d'iodométhane CH_3I . Il y a alors une substitution nucléophile bimoléculaire S_N2 .

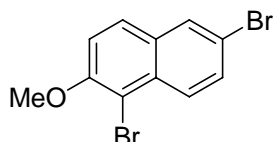
- 6) Les deux groupes fonctionnels alcool et phénol sont estérifiés. On obtient l'héroïne :



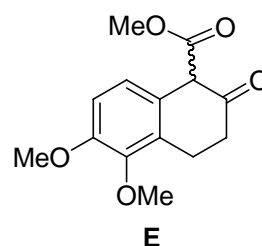
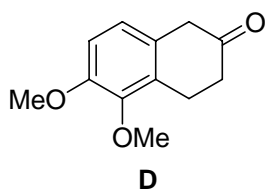
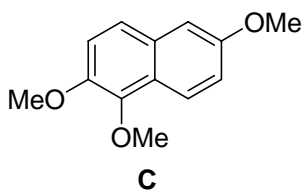
- 7) 1,6-dibromonapht-2-ol. La numérotation des atomes de carbone du naphthalène est fixée par convention, sinon il y a ambiguïté. Les atomes de la jonction ne sont pas numérotés car ils ne peuvent pas être substitués.



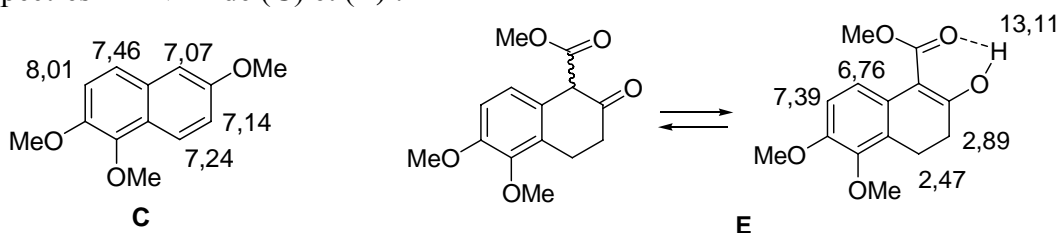
- 8) Lors du séchage, on élimine de la phase organique les dernières traces d'eau. On utilise pour cela des sels inorganiques anhydres qui forment avec l'eau des hydrates stables qui prennent en masse. Les plus courants sont le sulfate de magnésium, le chlorure de calcium, le carbonate de sodium ou de potassium. En pratique, on ajoute progressivement du sel anhydre dans le solvant à sécher. Le sel qui capte de l'eau prend en masse et reste collé au fond. On continue à ajouter du sel jusqu'à ce qu'une partie reste en suspension (c'est du sel qui n'a pas capté d'eau : le liquide est donc sec). On laisse agir (plus ou moins longtemps) et on filtre le liquide ainsi séché sur filtre plissé.
- 9) Réaction acide/base (on obtient l'ion naphtolate) puis S_N2 sur l'iodométhane CH_3I . On obtient **B** :



- 10) DMF : diméthylformamide. C'est un solvant polaire aprotique donc dissociant (il va séparer les paires d'ions de contact, ici l'ion naphtolate et l'ion potassium). Il a néanmoins la particularité de bien solvater les cations mais très mal les anions qui se trouvent ainsi « nus ». Le nucléophile naphtolate est donc particulièrement efficace dans ce solvant.
- 11) Composés (C), (D) et (E) :



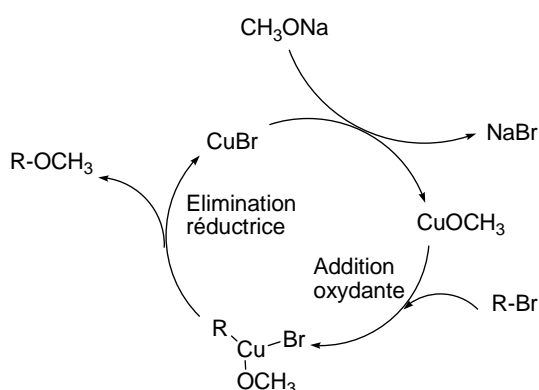
12) Spectres RMN ^1H de (C) et (E) :



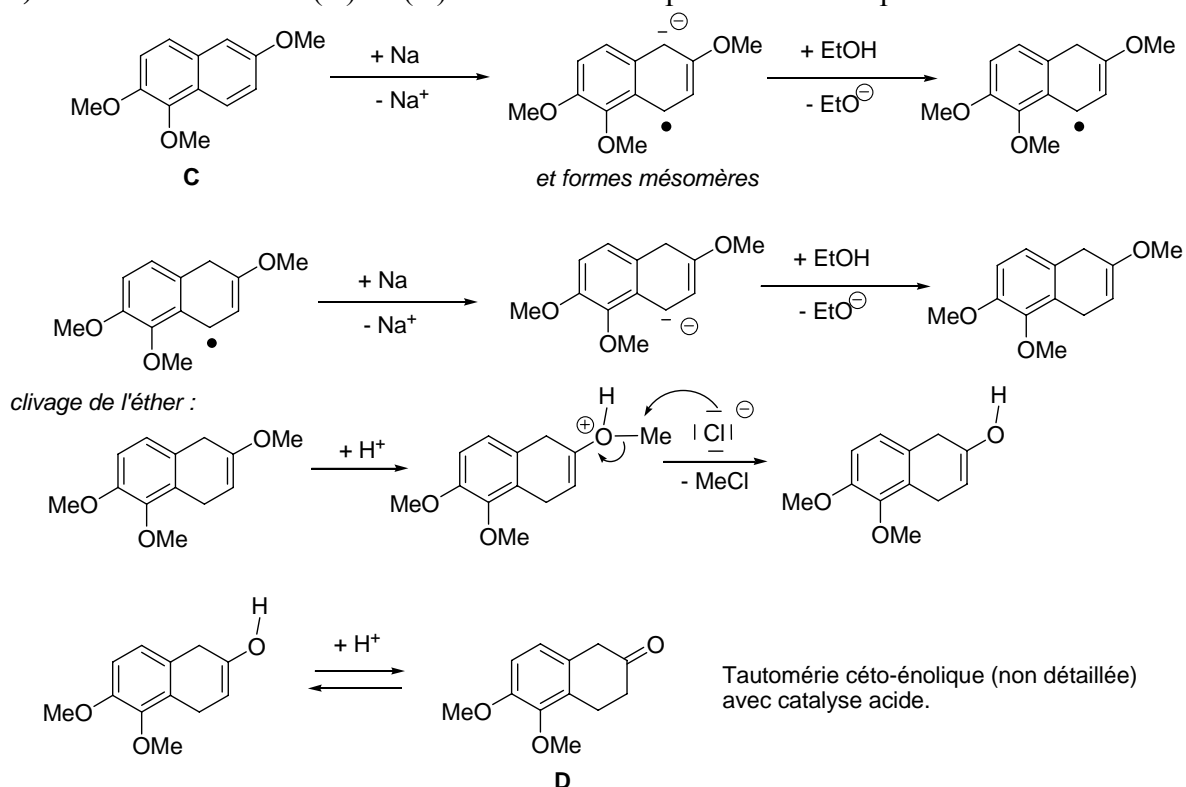
Les trois signaux à 3,89 ; 3,96 et 3,98 ppm correspondent aux trois méthyles.

Les trois signaux à 3,78 ; 3,86 et 3,90 ppm correspondent aux trois méthyles.

13) Le sel de cuivre joue le rôle de « catalyseur » (les quantités ne sont pas catalytiques) de la substitution nucléophile aromatique selon une réaction « type » couplage d'Ullman. On peut proposer le cycle catalytique ci-dessous (ce cycle suppose un passage par un Cu^{III}) :

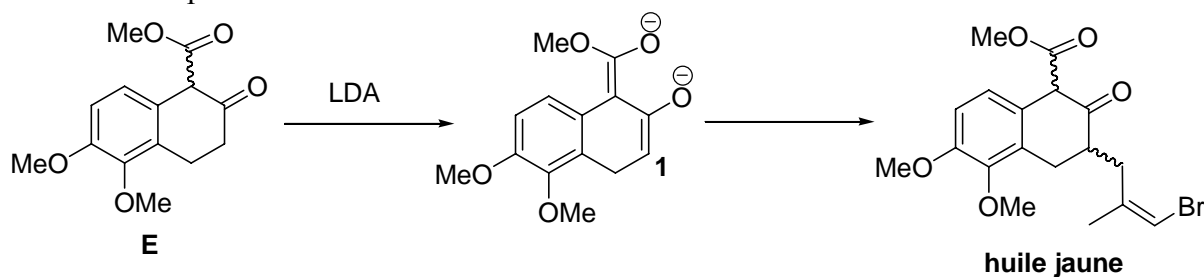


14) Transformation de (C) en (D) : On commence par déduire la naphthalène



L'eau et l'éthanol ajoutés dans l'étape (c) servent à détruire l'excès de sodium (par réaction redox) et les ions éthanolates.

- 15) Vu les conditions opératoires, il semble que l'on soit sous contrôle thermodynamique pour la formation du carbanion ; on obtient majoritairement le carbanion benzylique très fortement stabilisé du fait de l'existence de très nombreuses formes mésomères. On a ensuite une addition-élimination (en 2 étapes).
- 16) $\text{BuLi} + (\text{iPr})_2\text{NH} \rightarrow (\text{iPr})_2\text{NLi (LDA)} + \text{butane}_{(g)}$
- 17) Contrôle cinétique : le produit majoritaire est celui qui se forme le plus rapidement. Contrôle frontalier : la sélectivité est dictée par les interactions entre les orbitales frontières (HO du nucléophile et BV de l'électrophile) dans le cadre de la théorie de Fukui (les autres interactions entre orbitales sont négligées).
- 18) Le dianion joue le rôle du nucléophile. Ainsi modélisé, le système π possède 12 électrons (l'atome d'oxygène O₅ et le méthyle δ apportent chacun 2 électrons). La HO est donc l'OM 6. Le coefficient le plus important dans la HO est sur le carbone 1 et donc d'après le principe de recouvrement maximal c'est sur cet atome que se fixe l'électrophile.



- 19) On calcule la charge π q_k porté par l'atome k par la formule :

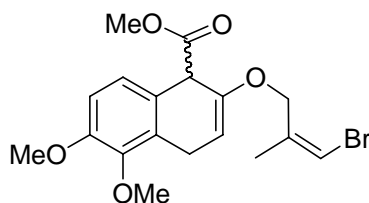
$$q_k = \sum_i N_i c_{ik}^2$$

avec N_i le nombre d'électrons dans l'OM avec N_i le nombre d'électrons dans l'OM Ψ_i et c_{ik} le coefficient de l'OA Φ_k dans l'OM Ψ_i .

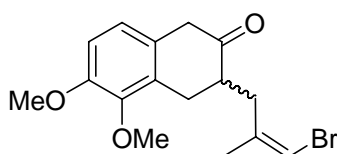
La charge nette portée par chaque atome vaut alors : $Q = 1 - q$ pour les atomes qui apportent un seul électron (1, 2, 3, 4, 7 et 8) ou $Q = 2 - q$ pour les atomes qui apportent deux électrons (5 et 6). On obtient (on vérifie que la somme des charges vaut -2) :

Atome	1	2	3	4	5	6	7	8
Q	-0,32	+0,06	-0,31	+0,16	+0,09	+0,01	-0,94	-0,75

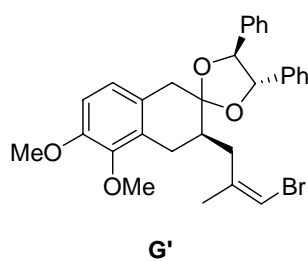
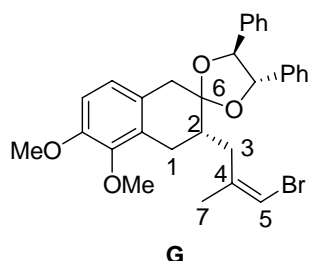
Si la réaction avait été sous contrôle de charge c'est l'atome avec la charge négative la plus grande (O₇) qui se serait fixé à l'électrophile ; on aurait eu une O-alkylation :



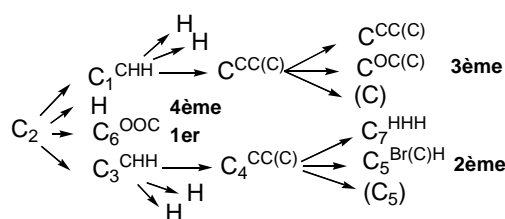
- 20) Il s'agit d'une décarboxylation avec dégagement de dioxyde de carbone. (F) :



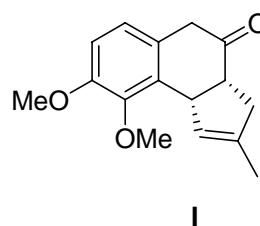
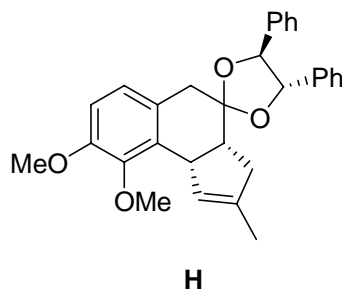
- 21) (G) et (G') sont des diastéréoisomères qui peuvent être séparés par chromatographie par exemple.



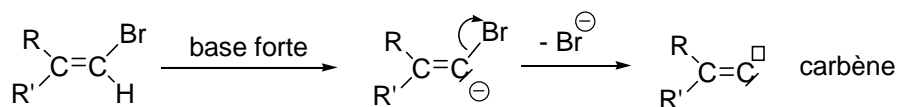
Arborescence :



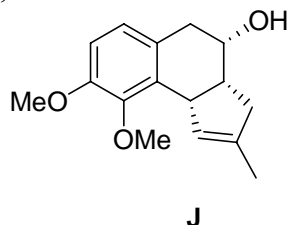
- 22) L'acétal **G'** est déprotégé en le chauffant en milieu aqueux acide. Le mécanisme (renversible) est l'inverse de l'acétalisation (cf. tout ouvrage de référence classique, avec catalyse acide). En partant de **G'** on devrait *a priori* obtenir uniquement la cétone (**F**) avec un carbone asymétrique de configuration *R* mais en milieu acide, il y a racémisation par tautomérie céto-énolique (catalyse acide).
- 23) L'orthoformiate de triéthyle sert vraisemblablement à piéger l'eau lors de la réaction d'acétalisation pour déplacer l'équilibre.
- 24) (**H**) et (**I**) :



- 25) On peut envisager une α -élimination :

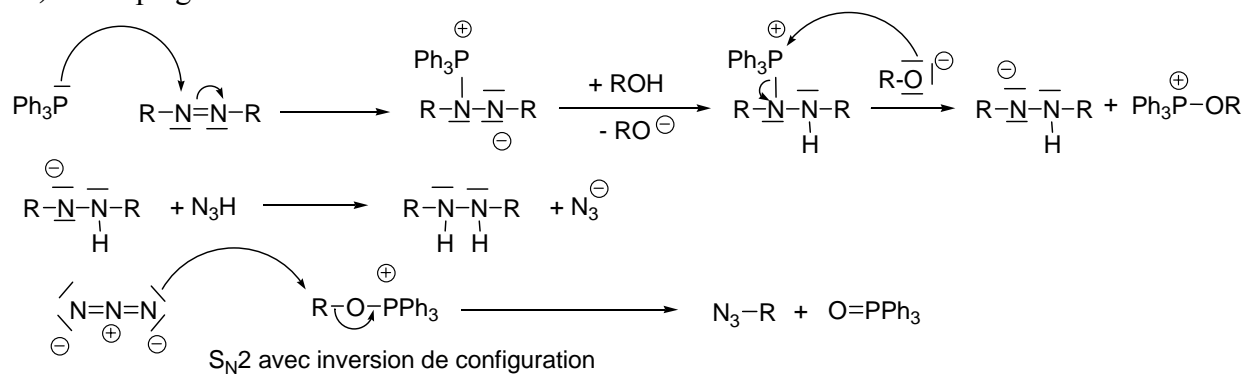


- 26) On ne peut pas observer de racémisation car le cyclopentène bloque les configurations.
- 27) Le (L)-sélectride[®], très encombré va attaquer par la face la plus dégagée de la molécule, c'est-à-dire la face supérieure, d'où la stéréosélectivité observée. (**J**) :

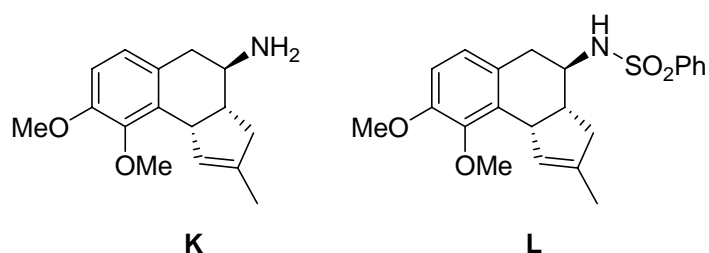


- 28) Hydrolyser le borate obtenu par réduction de la cétone et ainsi obtenir l'alcool, et détruire l'excès de réducteur.

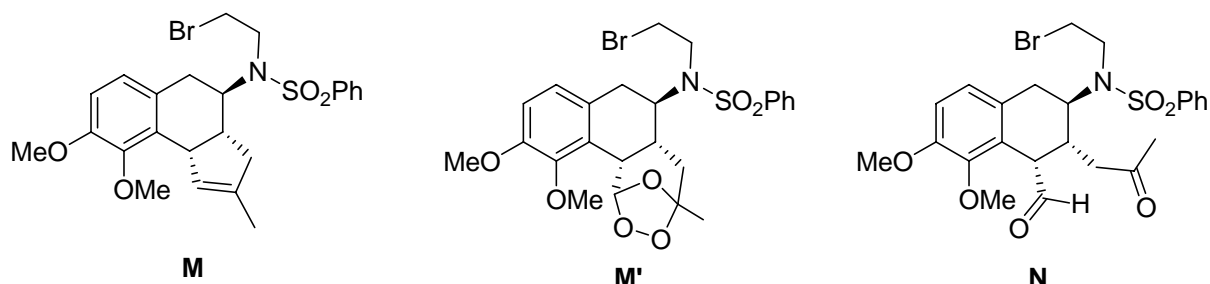
29) Couplage de Mitsunobu :



30) (K) et (L) :



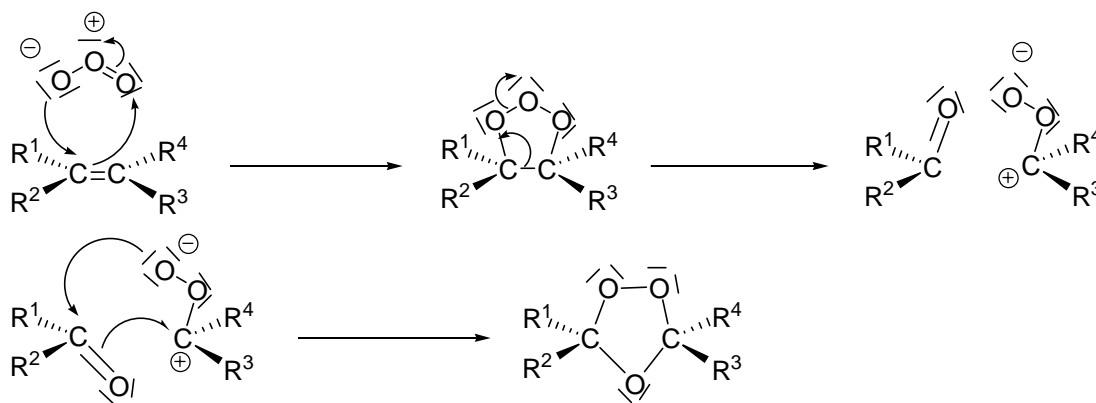
31) (M), (M') et (N) :



32) Pourquoi arrêter la première réaction lorsque la couleur bleue est caractéristique de l'ozone. Si elle persiste, c'est que l'ozone est en excès.

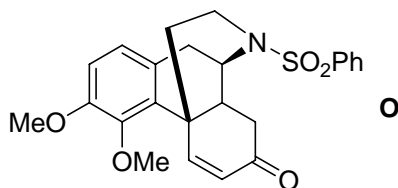
33) Car le molozonide **M'** obtenu est très instable et explosif. On atteint une telle température en travaillant dans un mélange d'acétone et de carboglace.

34) La triphénylphosphine permet de réduire le molozonide en évitant l'oxydation de l'aldéhyde obtenu (milieu réducteur). Pour le mécanisme de formation de **M'** :

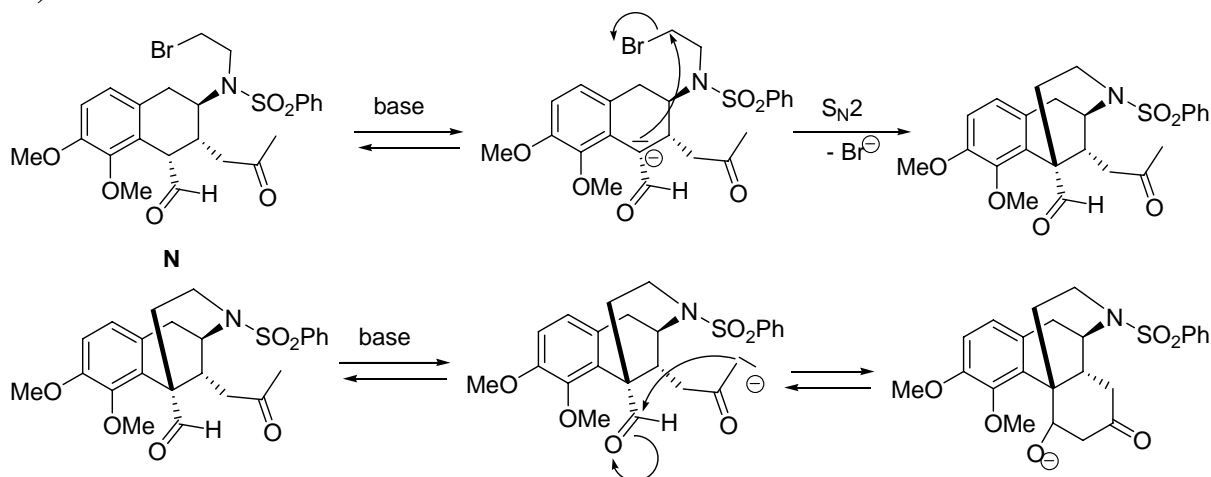


35) Cette résonance à 9,7 ppm correspond au proton de l'aldéhyde.

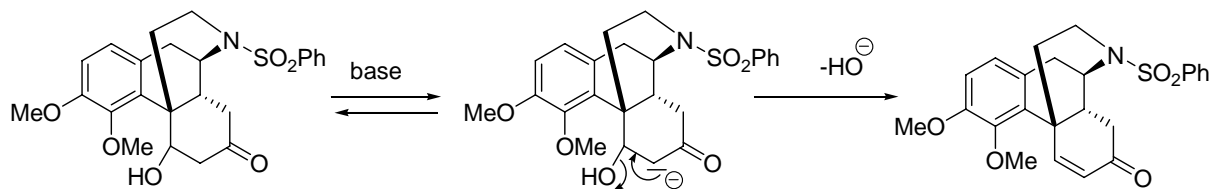
36) Le composé (O) :



37) Mécanisme :

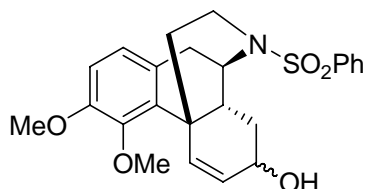


Deux types de H en α de la cétone mais en déprotonant de l'autre coté, la cétonisation conduirait à un cycle à 4 atomes trop tendu. Sous contrôle thermodynamique, les équilibres sont déplacés en faveur de la formation du cycle à 6 atomes. Après protonation, on assiste à une crotonisation avec un mécanisme E1_{cb} :

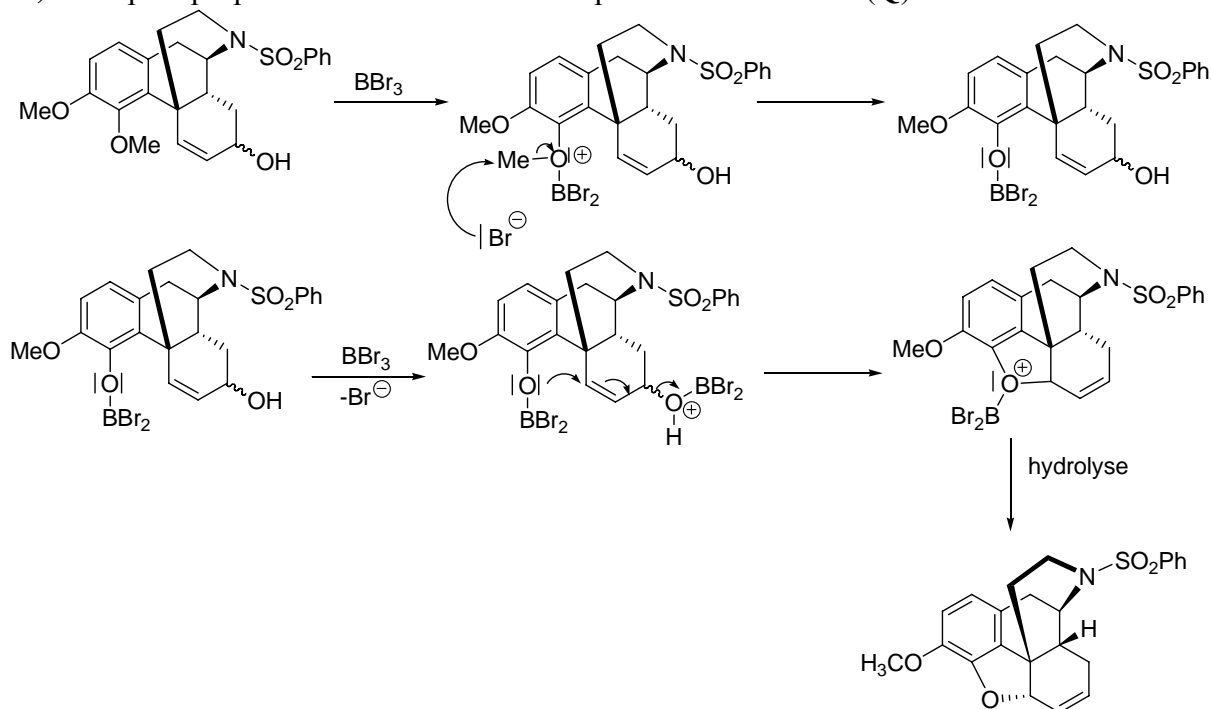


38) La base est en solution dans l'eau alors que le substrat est en solution dans le toluène, ces deux solvants étant non miscibles. Le bromure de tétrabutylammonium joue donc le rôle d'agent de transfert de phase pour emmener avec lui la base en phase organique.

39) (P) :



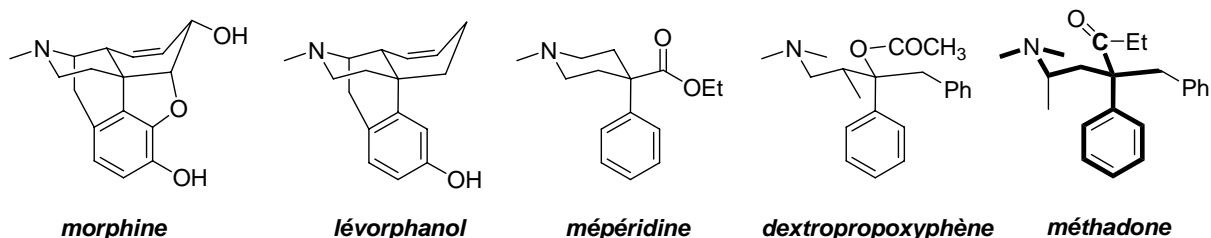
40) On peut proposer le mécanisme suivant pour la formation de (Q) :



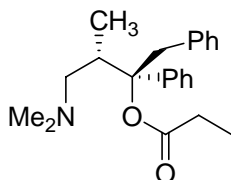
41) La méthadone est utilisée comme médicament de substitution pour traiter les héroïnomanes.

42) Non, elle est superposable à son image dans un miroir (non, elle possède un plan de symétrie).

43) Les molécules en perspective (en gras, sur la méthadone, la partie « commune ») :

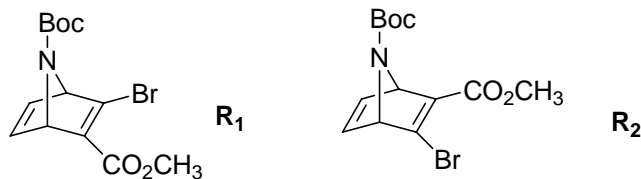


44) Le lévopropoxyphène (lévogyre) est l'énantiomère du dextropropoxyphène (dextrogyre).

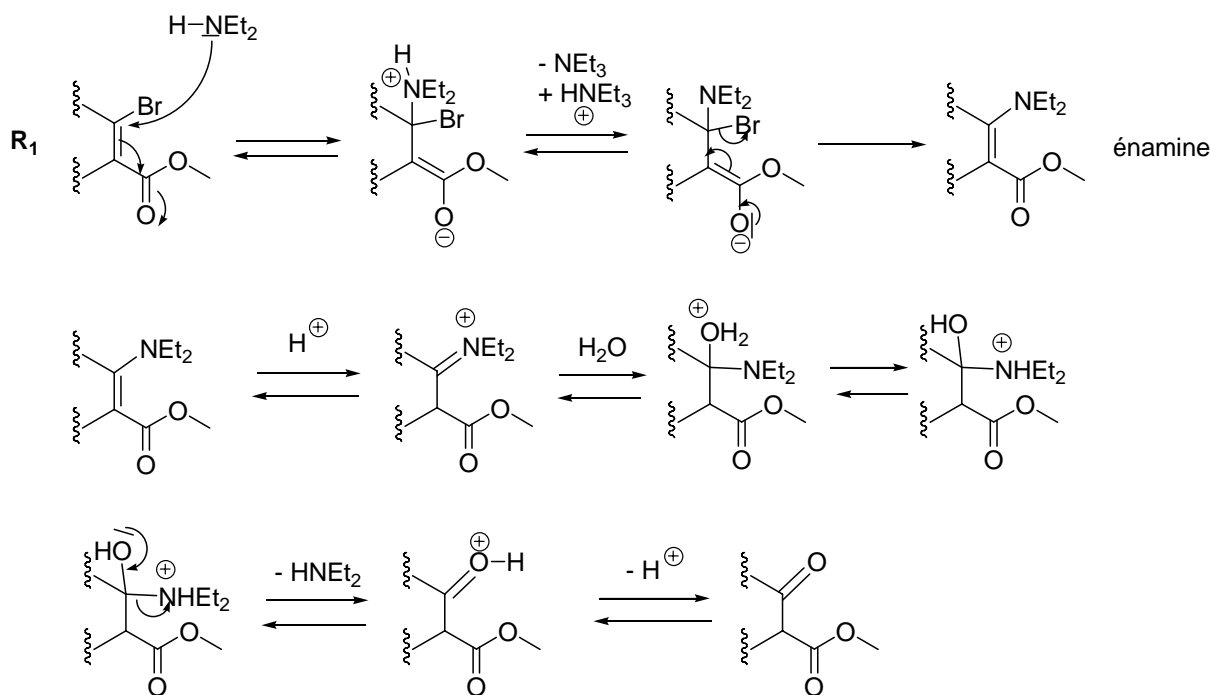


2. Synthèse de l'épibatidine

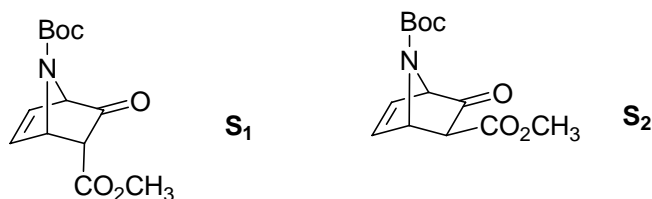
45) Il s'est produit une réaction de Diels-Alder :



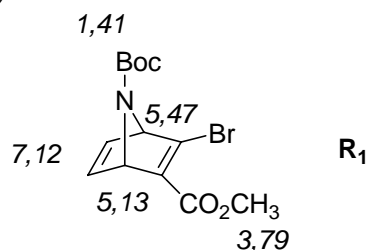
46) Proposition de mécanisme :



47) (S) :



48) Le spectre RMN ^1H de (**R**) :

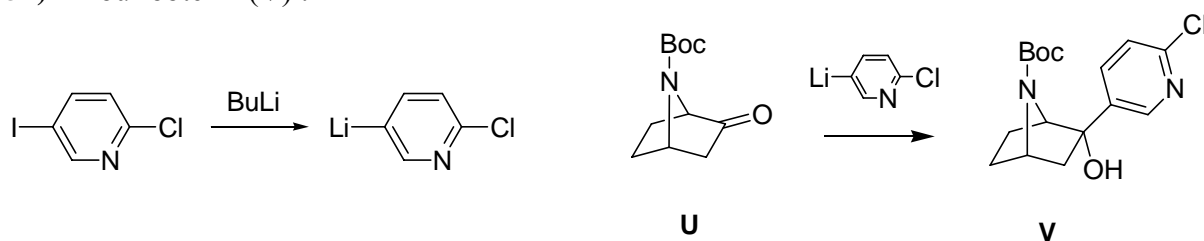


49) Il suffit par exemple de prendre le signal des 3 H du méthyle. Selon le stéréoisomère, $\delta = 3,75$ ppm (*endo*) ou 3,72 ppm (*exo*). Le rapport des intégrations donne les proportions soit 88 % d'*endo* et 12 % d'*exo*.

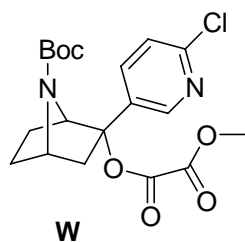
50) H₂ sur Ni de Raney ou Pt ou Pd/C.

51) Risque de rétro Diels-Alder.

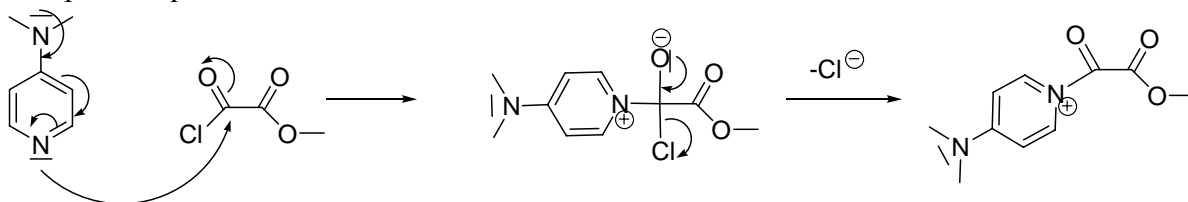
52) Pour obtenir (V) :



53) (W) :



La réaction de l'alcool (addition-élimination) sur le chlorure d'acyle est catalysée par la DMAP qui est à la fois un meilleur nucléophile que l'alcool et un meilleur groupe partant que le chlorure :



L'amine enrichit le cycle ; la DMAP est plus nucléophile que la pyridine

54) X₁ :

