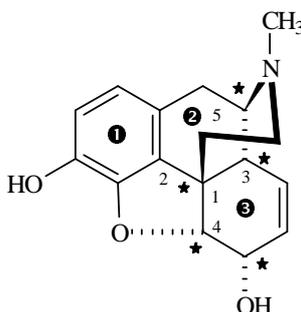


Synthèse de la morphine

27. La morphine naturelle est-elle chirale ? Combien le composé (A) possède-t-il de stéréo-isomères de configuration ? La réponse devra être justifiée. Quelle en est la nature ?

La morphine est chirale car non superposable à son image spéculaire.

On recense 5 atomes de carbone asymétrique dans la morphine, marqués d'une étoile sur le schéma. Mais leurs configurations ne sont pas toutes indépendantes du fait de la présence des cycles.



Les configurations des atomes portant des atomes d'oxygène sont libres. Celles des deux atomes de carbone asymétriques du cycle azacyclohexanique sont liées (ce cycle est soit au dessus, soit en dessous du plan du cycle benzénique). La jonction de cycles 2/3 peut être cis ou trans.

Il y a donc 16 stéréo-isomères de configuration possible, dont la morphine naturelle. Celle-ci possède donc 15 stéréo-isomères, son énantiomère et 14 diastéréo-isomères.

28. Indiquer en le justifiant le descripteur stéréochimique (configuration absolue) de l'atome C1

L'ordre de priorité est : C(5) < C(3) < C(2) < C(4)

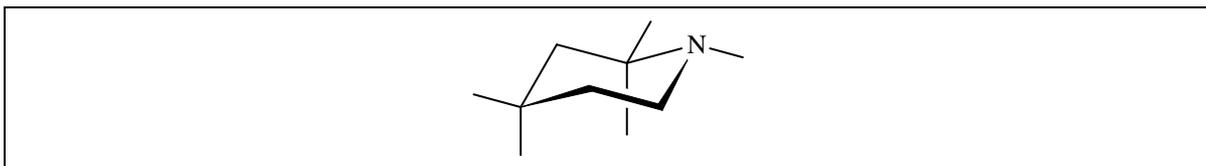
La configuration absolue est : S

29. Définir en deux lignes ce que signifie « synthèse énantiosélective ». Pourquoi ce type de synthèse est-il souvent préférable pour des produits à activité biologique ?

Une synthèse énantiosélective conduit majoritairement à l'un des deux énantiomères du composé chiral cible. Ce type de synthèse est préférable pour les produits à activité biologique car ceux-ci sont souvent chiraux et seul l'un des énantiomères est biologiquement actif.

30. Représenter la conformation privilégiée du cycle contenant l'atome d'azote, en indiquant clairement la position des groupes substituants. Justifier la réponse.

La conformation privilégiée est de type chaise. Le groupe méthyle est de préférence en position équatoriale afin de minimiser les interactions 1,3-diaxiales.

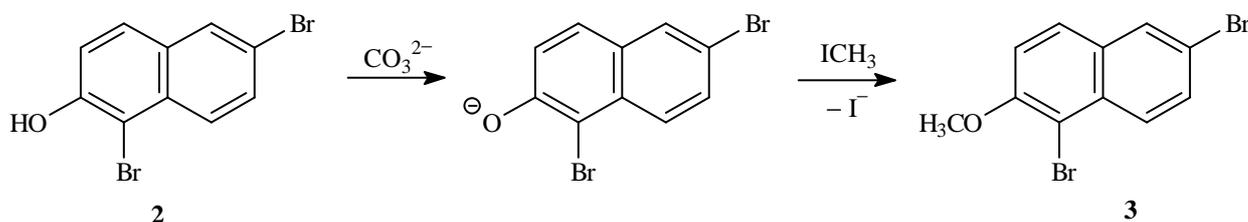


31. Quel est le rôle du carbonate de potassium ?

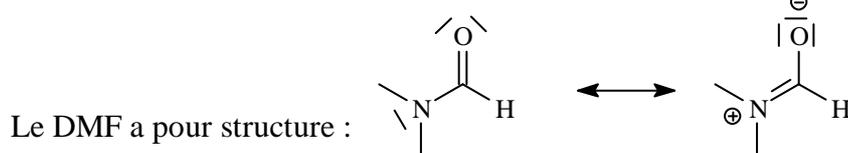
Le carbonate de potassium est une base qui déprotone le phénol.

32. Indiquer en justifiant la réponse la nature du mécanisme de formation de (C). Structure de (D).

Le phénolate réalise une substitution nucléophile de type S_N2 sur l'iodométhane, composé primaire possédant un bon groupe partant. Le composé (3) est donc le suivant :



33. Donner la structure du DMF. Montrer que ce solvant peut facilement solvater les cations, mais très difficilement les anions.



Cette molécule est fortement polaire (séparation de charges), et la partie négative du dipôle est peu encombrée donc peut s'organiser autour des cations par interaction charge-dipôle. En revanche, la partie positive du dipôle est encombrée et, ainsi, les anions sont peu solvatés. Ce solvant est un solvant polaire non protogène, qui ne peut en outre donner de liaison hydrogène souvent associées à une bonne solvation des anions.

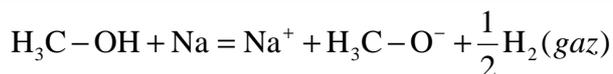
34. À l'aide d'un diagramme énergétique comparatif, justifier la plus grande facilité de la réaction étudiée dans le DMF par rapport à ce qui serait observé dans l'éthanol, par exemple.

Par suite de la désolvation des anions par rapport à la situation dans l'éthanol, le phénolate est moins stable dans le DMF que dans l'éthanol. L'état de transition est lui-aussi moins solvaté dans le DMF que dans le méthanol mais la solvation de ce dernier est moins intense car la charge négative est dispersée sur un plus grand volume.

L'énergie d'activation est donc plus faible dans le DMF que dans l'éthanol, la réaction est plus facile dans le DMF que dans l'éthanol.

35. Proposer une méthode de préparation de la solution de méthanolate de sodium dans le méthanol. .

La méthode la plus classique consiste à ajouter du sodium au méthanol. La quantité de sodium est égale à la quantité de méthanolate que l'on souhaite obtenir, selon l'équation de réaction :

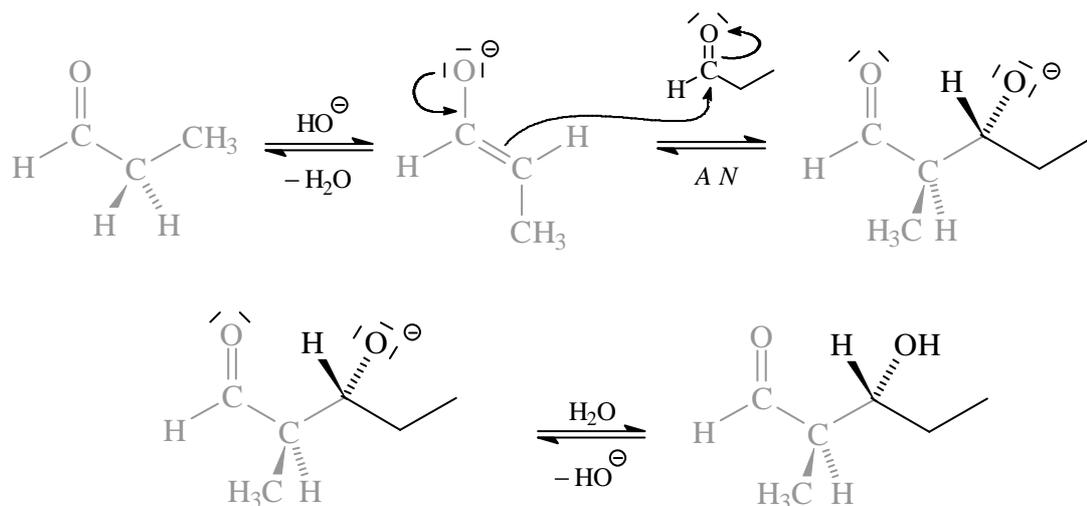


La transformation est totale.

36. Rappeler les conditions opératoires et le mécanisme de la réaction d'aldolisation du propanal.

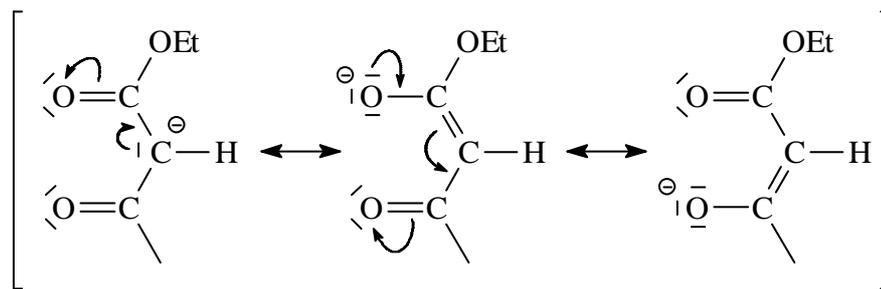
Il suffit de se placer en milieu basique aqueux (solution d'hydroxyde de sodium de concentration molaire voisine de $3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) et de chauffer le mélange à reflux pendant quelques heures.

Le mécanisme est le suivant :



37. Expliquer pourquoi la propanone (engagée dans un couple de pK_A voisin de 20) est nettement moins acide que le 2-oxobutanoate de méthyle (engagé dans un couple de pK_A voisin de 12).

Dans la base conjuguée du 2-oxobutanoate de méthyle, la charge négative est plus délocalisée que dans l'énolate de la propanone :

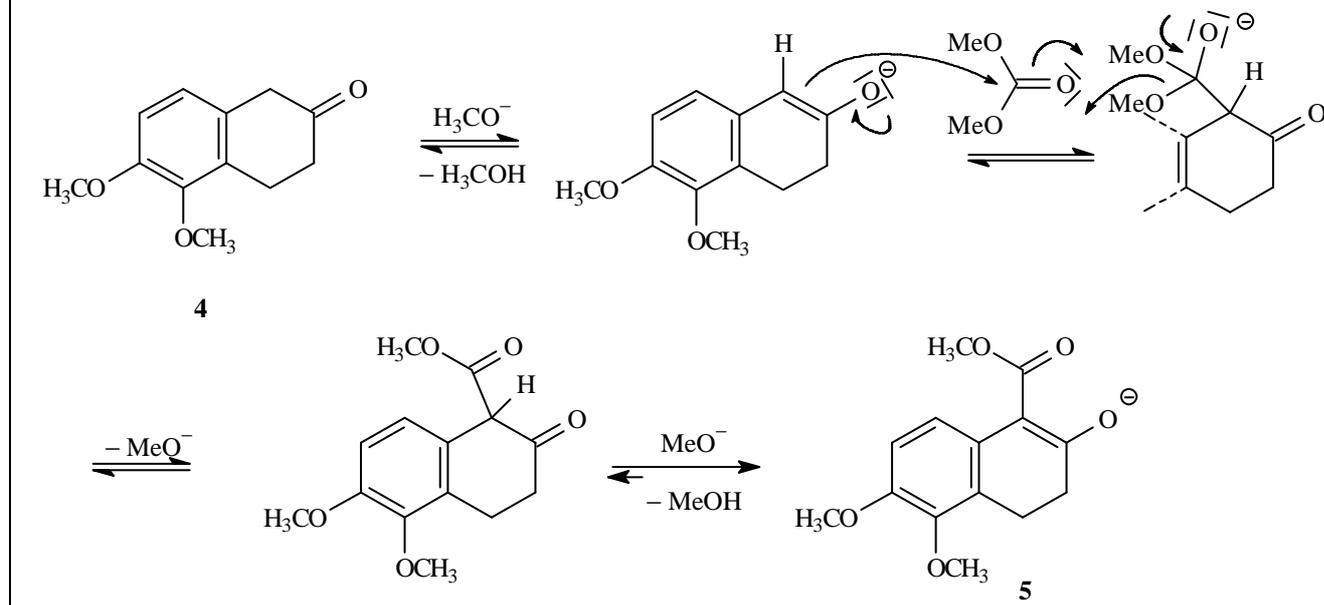


Ainsi l'espèce basique est plus stable et le 2-oxobutanoate de méthyle est plus acide que la propanone.

38. Dédurre des deux questions précédentes la structure et le mécanisme de la réaction de formation de (E). Quelle en est la force motrice ?

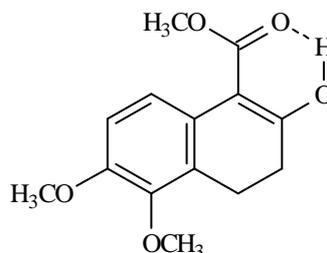
Il y a déprotonation partielle en position α du groupe carbonyle, pour conduire à l'énolate. Ce dernier s'additionne sur le groupe carbonyle du carbonate de diméthyle. Une élimination d'ion éthanolate s'ensuit et ce dernier déprotone le composé F précédemment obtenu pour conduire à l'énolate E, base conjuguée commune de F et de son tautomère di-carbonylé. Cette étape est

fortement déplacée dans le sens 1 du fait de la différence d'acidité favorable entre l'éthanol et **F**, force motrice de la réaction.



39. Comment est-il possible de justifier la formation du composé (**F**) au détriment de son tautomère, en général considéré comme bien plus stable ?

La reprotonation de **E** pour conduire à **F** se fait soit sur l'atome de carbone soit sur l'atome d'oxygène. Elle est plus facile cinétiquement sur ce dernier. Par ailleurs, l'énol obtenu est stabilisé par conjugaison jusque dans le cycle aromatique adjacent et par une liaison hydrogène intramoléculaire :



Le composé di-carbonylé ne présente pas ces caractéristiques et se trouve donc être à la fois moins stable et moins vite formé que l'énol.

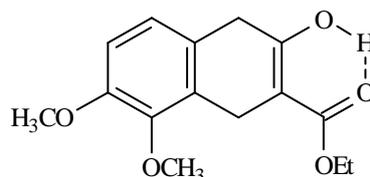
40. Attribuer autant que faire se peut les différents signaux aux noyaux d'hydrogène responsables. Justifier la multiplicité des signaux.

Les singulets 3H sont attribués aux 3 groupes méthoxy, sans précision supplémentaire.
Le singulet très déblindé est attribué au noyau d'hydrogène du groupe hydroxy de l'énol.
Les deux doublets déblindés 1H sont attribués aux 2 noyaux d'hydrogène du cycle aromatique, en interaction de couplage spin-spin par une constante $^3J = 9,3 \text{ Hz}$, sans précision supplémentaire (les effets électroniques des groupes méthoxy étant contraires sur les positions où ils s'exercent).

Les deux triplets 2H sont attribués aux deux groupes méthylène du cycle non aromatique, en interaction de couplage spin-spin par une constante $^3J = 7,8 \text{ Hz}$. Le signal le plus déblindé correspond sans doute au groupe le plus proche de l'éinol.

41. Comment le spectre RMN permet-il de différencier le composé (**F**) de son régio-isomère qui aurait pu aussi se former dans cette réaction ?

Le régio-isomère a pour structure :



Le spectre RMN ferait apparaître deux singulets pour les groupes méthylène.

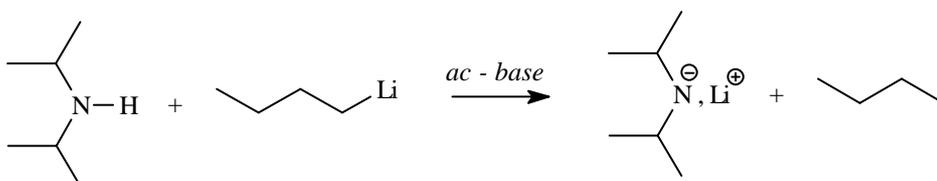
42. Comment est-il possible de justifier la régio-sélectivité de la formation de (**F**) ?

D'une part l'énoolate issu de la déprotonation de **D** est plus stable en position α du cycle aromatique. Par ailleurs, le composé **F** est plus stable que le régio-isomère représenté ci-dessus, par suite de la conjugaison avec le cycle aromatique.

43. Quelle est la nature de la première transformation réalisée dans ce protocole ? Quelle en est l'équation de réaction ?

La première étape consiste en la déprotonation de la diisopropylamine pour donner le LDA (diisopropylamidure de lithium, base très forte et non nucléophile car fortement encombrée). Le dégagement gazeux est dû au butane.

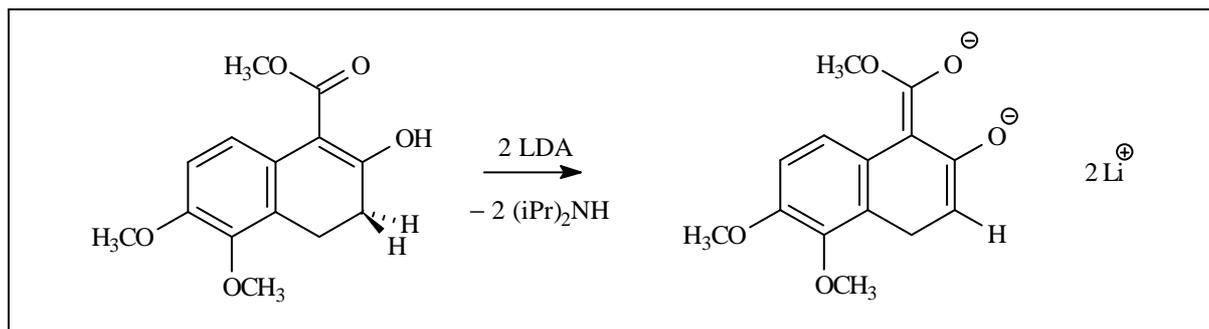
L'équation de réaction est :



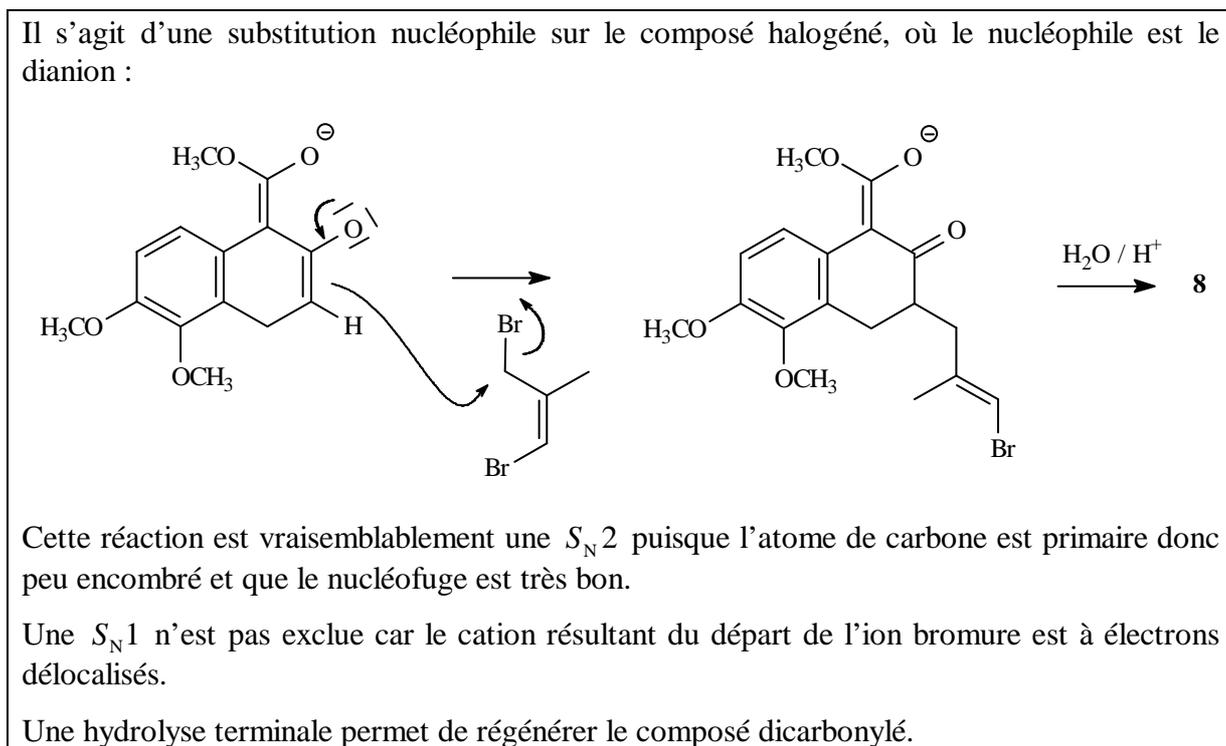
44. Dans la deuxième étape du protocole, il se forme un dianion (**G**). Justifier ce résultat et proposer une structure pour ce dianion.

La base est suffisamment forte pour que la double déprotonation soit possible, en position α des deux carbonyles et en position α du groupe cétonique. Par ailleurs il a été apporté plus de deux équivalents molaires de LDA.

Le dianion **G** est le diénoolate représenté ci-dessous.



45. Proposer un mécanisme pour la troisième étape du protocole, conduisant à la formation de (H). Justifier la réponse.



46. Interpréter la régiosélectivité de la réaction de (G) sur le composé dibromé.

Les substitutions nucléophiles sur les composés halogénés vinyliques sont beaucoup plus difficiles que sur les composés halogénés aliphatiques. La S_N1 est délicate car l'ion carbénium est peu stable et la S_N2 est défavorisée stériquement par une approche dorsale rendue difficile par la présence des substituants de la double liaison.

47. Combien se forme-t-il de stéréo-isomères dans cette réaction ?

Il se forme deux couples racémiques de diastéréoisomères, selon les configurations relatives des deux atomes de carbone asymétriques. Le diénolate étant plan, les attaques par les deux faces sur l'électrophile sont équiprobables. La reprotonation conduit aux deux diastéréoisomères racémiques.

48. Dénumérer le nombre d'électrons décrits par le système d'orbitales moléculaires mis en jeu dans le système π du dianion .

Le nombre d'électrons est de 10 : deux par double liaison, deux par atome d'oxygène et deux pour le groupe méthyle.

49. Identifier le niveau le plus haut peuplé (HO) et le niveau le plus bas vacant (BV).

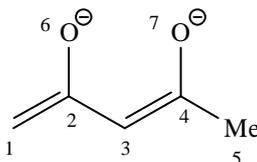
Par conséquent le niveau HO correspond à Ψ_5 et le niveau BV à Ψ_6 .

50. La réaction du dianion sur le composé halogéné est « sous contrôle cinétique ». Que signifie cette expression ?

Le produit majoritaire est celui qui est le plus vite formé.

51. En admettant que la réaction soit « sous contrôle de charge », sur quel atome du dianion se fixe l'électrophile ?

L'électrophile se fixe sur l'atome qui porte la charge négative la plus élevée, c'est-à-dire sur l'atome d'oxygène 6.



52. En admettant que la réaction soit « sous contrôle orbitalaire », sur quel atome du dianion se fixe l'électrophile ?

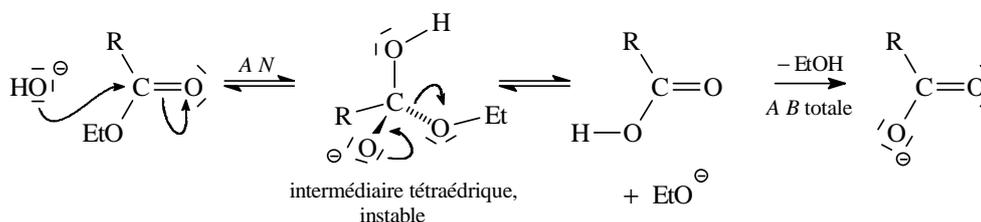
Le dianion est le nucléophile, il intervient par sa HO. La régio-sélectivité de la réaction est déterminée par la plus forte interaction entre la HO du nucléophile et la BV de l'électrophile, donc l'électrophile va préférentiellement interagir avec l'atome sur lequel la BV est la plus développée, là où le coefficient a_{5j} est le plus élevé, donc sur l'atome C1.

53. Commenter alors la régio-sélectivité de la réaction.

Elle est conforme à ce que l'on attend d'un contrôle orbitalaire. Par ailleurs, un effet stérique rend aussi compte de cette régio-sélectivité.

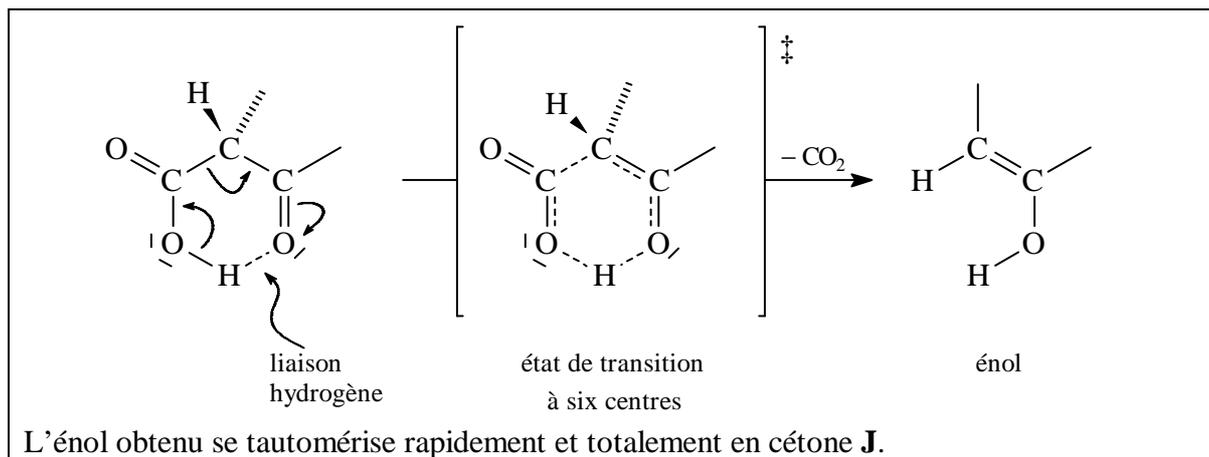
54. Quelle est la première étape de cette transformation conduisant à (I) ? Proposer un mécanisme.

Il s'agit de la saponification d'un ester en alcool et carboxylate I. Le mécanisme est le suivant :



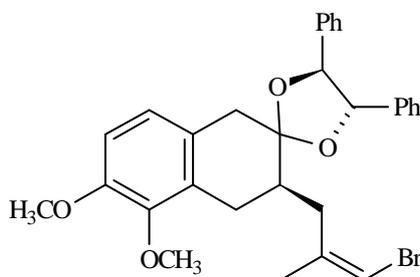
55. Par analogie à la dernière étape de la synthèse malonique, proposer un mécanisme pour la seconde étape de cette transformation.

Après acidification du milieu, le β -cétoacide se décarboxyle selon un processus électrocyclique :



56. Représenter l'autre composé **K'** obtenu. Quelle est la relation d'isomérie qui le lie à **K** ?

Le composé **K'** est l'épimère sur l'atome de carbone substitué :



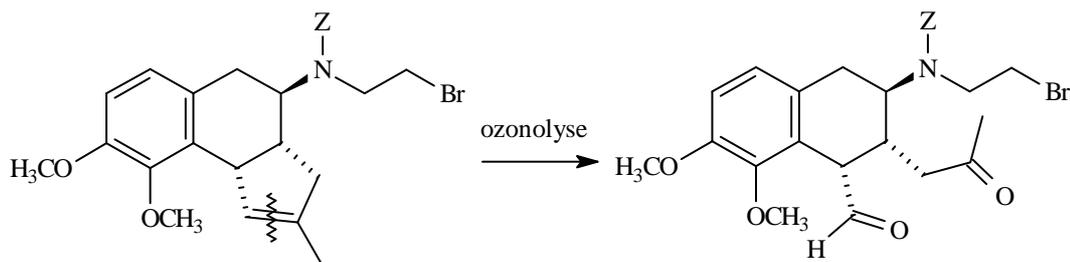
Il est diastéréo-isomère de **K**.

57. Comment est-il possible de recycler l'isomère **K'** pour augmenter l'efficacité de la préparation de **K** ?

Il suffit de régénérer le composé carbonyle **J** correspondant par hydrolyse du cétal en milieu acide. Dans ces conditions (ou en présence d'une base), la cétone se racémise par passage par l'énol (ou l'énolate en présence de base). Le traitement est alors reproduit sur le composé **J** racémisé.

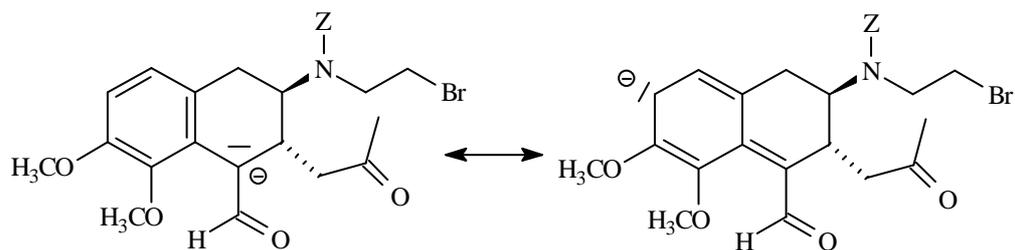
58. Donner la structure du composé **M**.

M est obtenu par un traitement réducteur après ozonation. Par ailleurs, le spectre de RMN est compatible avec la présence d'un groupe formyle CHO. Le composé **M** est représenté ci-dessous.



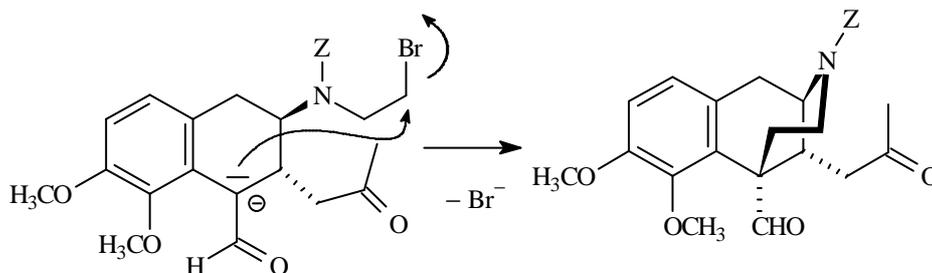
59. Quel est l'atome d'hydrogène le plus acide de **M** ?

C'est l'atome d'hydrogène en position α du groupe formyle, car la délocalisation électronique peut être étendue dans le cycle aromatique.



60. Il se forme intermédiairement un composé tricyclique dont le spectre RMN ^1H fait apparaître un signal très déblindé ($\delta > 9,5$ ppm) intégrant pour 1 noyau. Expliquer sa formation.

Il s'est donc formé un aldéhyde. La fermeture du cycle implique l'attaque intramoléculaire de l'anion énolate sur le groupe $\text{CH}_2 - \text{Br}$ (alkylation intramoléculaire) par un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$.



61. Ce composé évolue in situ pour donner N. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Il s'agit d'une aldolisation intramoléculaire suivie de crotonisation :

