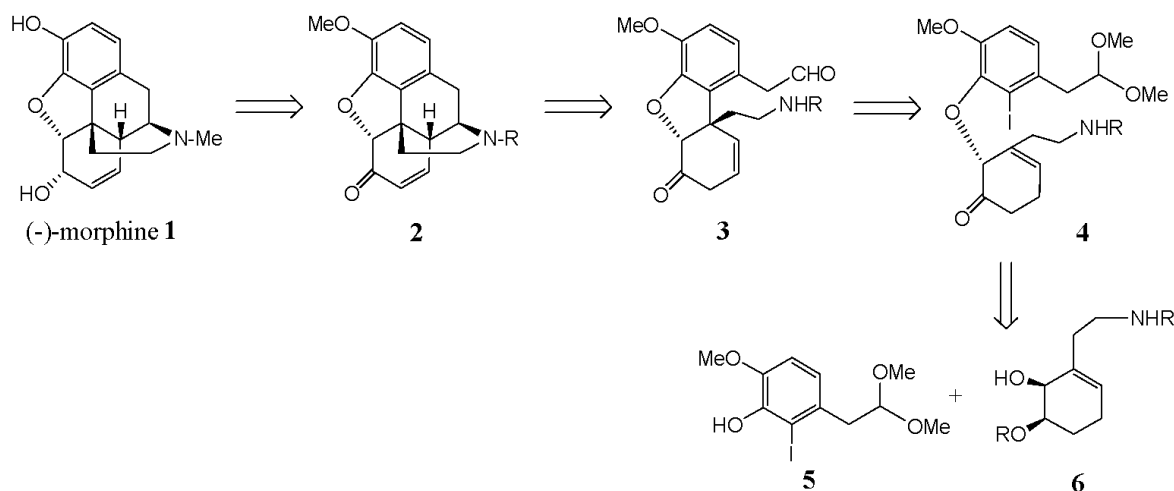


# PARTIE 1 : CHIMIE ORGANIQUE

## Synthèse totale de la (-)-morphine

La construction du squelette pentacyclique de la morphine **1** a suscité de nombreux efforts. Une équipe japonaise a tenté récemment la synthèse totale de la (-)-morphine selon le schéma retrosynthétique suivant :

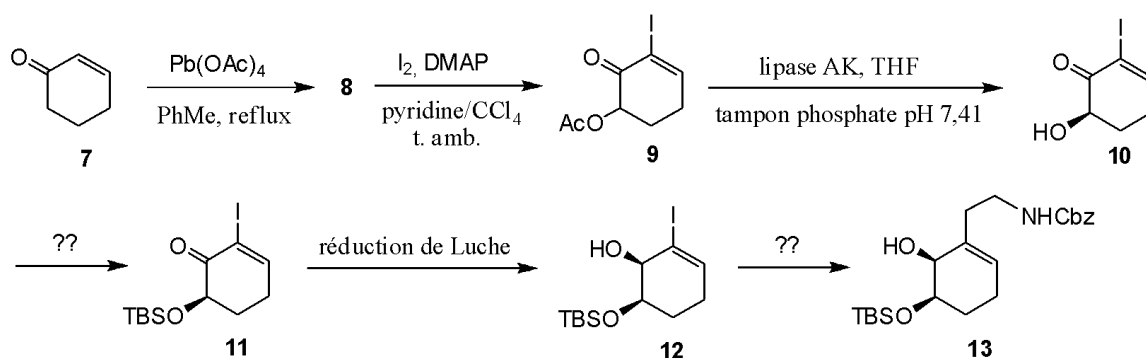


Expliquer brièvement les étapes clés envisagées dans la stratégie de synthèse.

Nous allons étudier en détail cette synthèse.

### I. Synthèse du composé 6

Le composé **6** est synthétisé à partir de la cyclohex-2-énone **7** selon le schéma réactionnel ci-dessous :



TBS- =  $t\text{BuMe}_2\text{Si}$ -; DMAP = diméthylaminopyridine ; Cbz- =  $\text{BnOCO}$ -

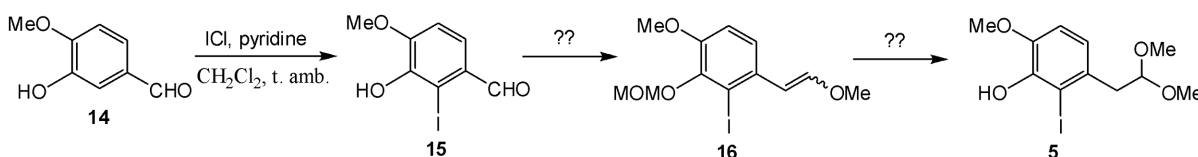
- Préciser la structure du composé **8**.
- Proposer un mécanisme pour la formation du composé **9**.
- Le traitement du composé **9** avec la lipase AK dans le THF conduit à un mélange d'alcool **10** et d'acétate **9**. Quel est le rôle de la lipase AK ? Comment peut-on

qualifier ce type de transformation ? Donner en justifiant la configuration du carbone asymétrique de l'acétate **9** qui n'a pas réagit.

- Proposer de(s) réactif(s) pour la formation de **11** à partir de **10**.
- La réduction de Luche transforme stéréosélectivement le composé **11** en **12**. Préciser les réactifs et expliquer la diastéréosélectivité observée.
- Quel est le nom de la transformation du composé **12** en **13** ? Proposer de(s) réactif(s) nécessaire(s) pour cette transformation.

## II. Synthèse du composé **5**

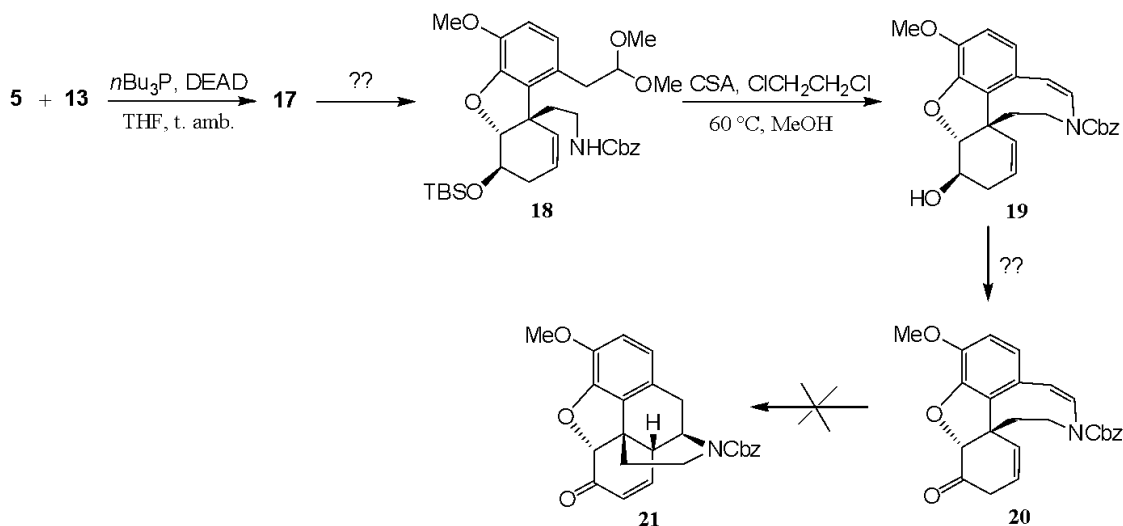
Le phénol **5** est préparé à partir de l'isovaniline **14** :



- Proposer un mécanisme pour la formation de **15** à partir de **14**.
- Comment peut-on transformer le composé **15** en **16** en deux étapes ?
- Préciser les conditions opératoires permettant de transformer le composé **16** en **5** en une seule étape.

## III. Synthèse du composé **2**

La tentative de construire le squelette de la morphine est réalisée selon le schéma suivant à partir des deux précurseurs **5** et **13** :



DEAD = diéthylazodicarboxylate ; CSA : acide camphosulfonique

- Le traitement des deux composés **5** et **13** avec la tributylphosphine et le DEAD dans le THF conduit au composé **17** dont on donnera la structure. Quel est le nom de cette réaction ? Préciser son mécanisme et indiquer les sous-produits obtenus.
- Proposer des conditions opératoires permettant de transformer le composé **17** en **18**.
- L'action de l'acide camphosulfonique sur le composé **18** conduit au composé **19**. Proposer un mécanisme pour la formation de **19** à partir de **18**.

- 

Chemical reaction scheme showing the conversion of (-)-morphine (**1**) to compound **24** and then to compound **25**.

**(-)-morphine (1)** is converted to **24** (3-methoxy-N(OMe)R-4-methylmorphine derivative).

**24** is then converted to **25** (3-methoxy-N(OMe)R-4-methylmorphine derivative with an aldehyde group).

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 1 from compound 18. The sequence of reactions is as follows:

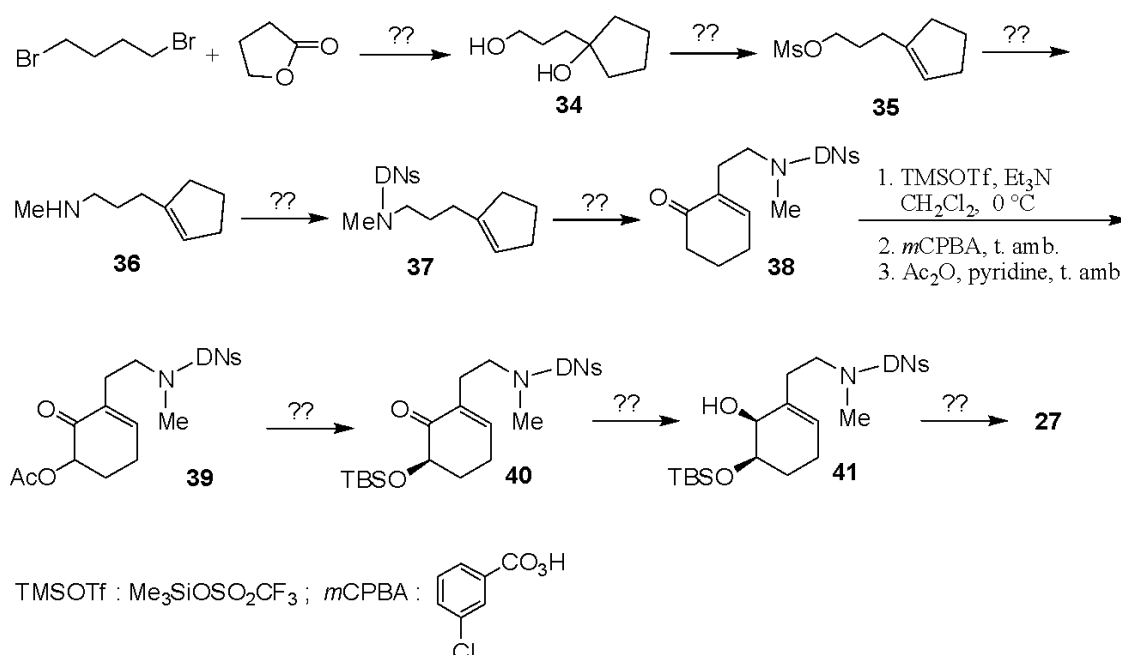
- Compound 18 is converted to compound 26 via an unknown reaction (??).
- Compound 26 is converted to compound 27 via an unknown reaction (??).
- Compound 27 is converted to compound 28 via an unknown reaction (??).
- Compound 28 is converted to compound 29 using TFA, H<sub>2</sub>O, PhMe, 50 °C.
- Compound 29 is converted to compound 30 via an unknown reaction (??).
- Compounds 30 and 31 are converted to compound 32 using HSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C.
- Compound 32 is converted to compound 33 via an unknown reaction (??).
- Compound 33 is converted to compound 1 via an unknown reaction (??).

3

- Proposer des réactifs permettant la formation des composés **26** à **28**.
- Proposer un mécanisme pour la formation de **29** à partir de **28**.
- Quelles sont les conditions opératoires permettant la transformation du composé **29** en **30** ?
- Le traitement du composé **30** par  $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$  en présence d' $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  conduit à un mélange des deux composés **31** et **32**. Proposer un mécanisme pour leur obtention.
- Préciser les réactifs nécessaires à la formation de **33** à partir de **31** et **32**.
- Enfin, quel réactif permet d'obtenir la morphine **1** à partir du composé **33** ?

## V. Synthèse alternative du composé **27**

Une autre synthèse du composé **27**, plus courte, est réalisée à partir du 1,4-dibromobutane et de la  $\gamma$ -butyrolactone selon le schéma réactionnel suivant :



- Proposer des réactifs permettant la formation des composés **34** à **38**.
- Expliquer la transformation du composé **38** en **39**.
- Comment peut-on transformer le composé **39** racémique en composé **40** énantiomériquement pur ?
- Proposer de(s) réactif(s) pour la formation des composés **41** et **27**.

Fin de l'épreuve.