2C5 142

Ecole Normale Supérieure de Cachan

Second concours – Admission en Cycle Master CHIMIE

Session 2015

Épreuve de CHIMIE MOLÉCULAIRE

Durée : **3 heures**

« Aucun document n'est autorisé »

« Aucun dictionnaire n'est autorisé »

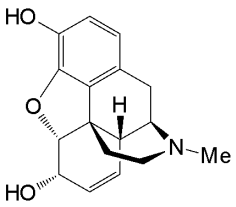
L'usage de calculatrice électronique de poche à alimentation autonome, non imprimante et sans document d'accompagnement, est autorisé selon la circulaire n°99018 du 1er février 1999. De plus, une seule calculatrice est admise sur la table, et aucun échange n'est autorisé entre les candidats.

Si, au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il le signale sur sa copie et poursuit sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il est amené à prendre.

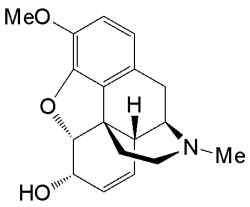
CHIMIE ORGANIQUE (3 h)

La morphine **1**, le constituant majeur du pavot à opium, a été utilisée à des fins médicales dès 3000 avant J. –C. par les Sumériens en Mésopotamie. De nos jours, c'est encore l'un des analgésiques les plus courants et efficaces. Plus de 60 ans après la première synthèse totale par Gates et collaborateurs, en 1952, autour de 30 articles ont été publiés concernant la synthèse des approches à la morphine **1** ou de ses parents la codéine **2**, dihydrocodéine **2**, et la thébaïne **4**. Cependant, à ce jour, seuls 10 articles relatent la synthèse énantiosélective de ces composés.

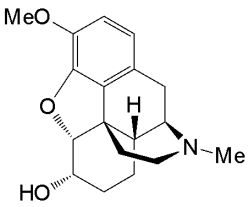
On se propose ici de faire la synthèse de la (-)-dihydrocodéine **3**, la (-)-thébaïne **4** ainsi que de la (-)-morphine **1** et la (-)-codéine **2**.



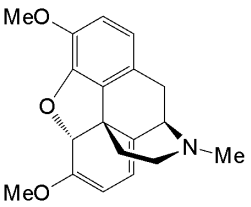
(-)-morphine
1



(-)-codéine
2



(-)-dihydrocodéine
3

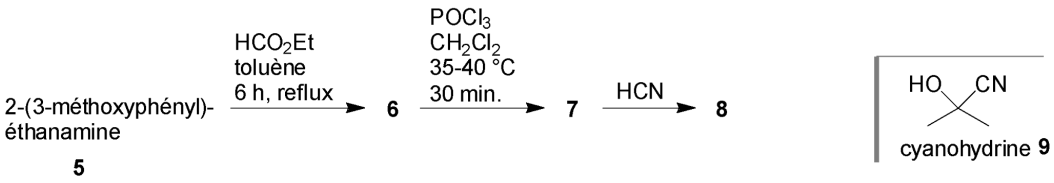


(-)-thébaïne
4

1. Synthèse de la (-)-dihydrocodéine 3

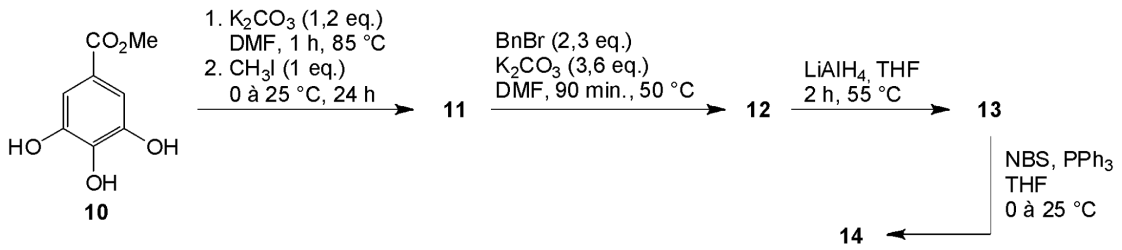
La synthèse de la (-)-dihydrocodéine **3** repose sur la préparation d'un intermédiaire α-aminonitrile **8** qui est ensuite couplé avec le dérivé aromatique **14** pour conduire au composé **15**. Après quelques étapes d'aménagement fonctionnel la dihydrocodéine **3** est obtenue selon les schémas réactionnels ci-après.

*a. Préparation de l'α-aminonitrile **8***



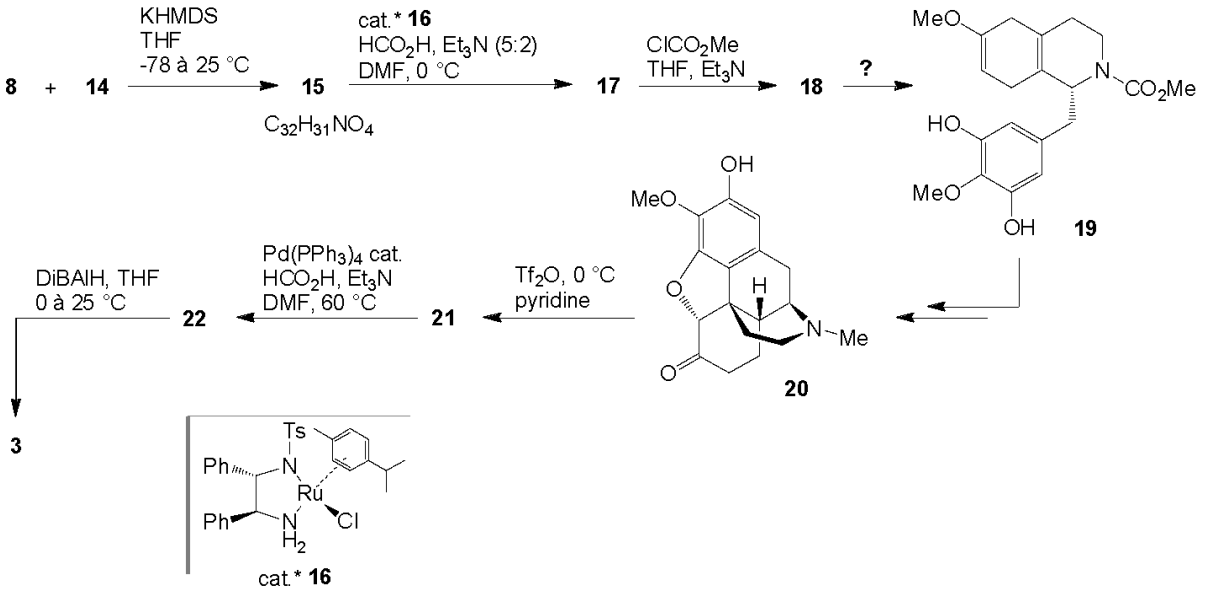
1.1. Donner la structure des composés **6**, **7** et **8**.
1.2. Donner le mécanisme pour la formation du composé bicyclique **7**.
1.3. Lors de l'étape **7** → **8**, l'acide cyanhydrique est utilisé pour former le composé **8** cependant le rendement de cette étape est faible. Afin d'améliorer ce rendement, l'acide cyanhydrique est remplacé par la cyanohydrine **9**. Proposer un mécanisme pour la formation de **8** faisant intervenir la cyanohydrine **9**.

*b. Préparation du dérivé aromatique **14***



1.4. Donner la structure des composés **11**, **12**, **13** et **14**.
1.5. À l'aide de l'écriture des formes mésomères, justifier la régiosélectivité observée lors de la formation du composé **11**.
1.6. Donner le mécanisme de formation du produit **14**.

*c. Préparation de la (-)-dihydrocodéine **3***



1.7. Donner la structure des composés **15**, **17**, **18**, **21** et **22** en précisant leur stéréochimie.

1.8. Proposer les conditions nécessaires pour la formation du composé **19**.

1.9. Lors de la préparation du composé **17**, on utilise le complexe de ruthénium **16**.

i. Déterminer le nombre d'électrons sur la couche de valence du métal de transition. Justifier votre réponse.

ii. Déterminer le degré d'oxydation du métal de transition. Justifier votre réponse.

iii. Quel est le rôle de l'acide formique dans cette réaction ?

iv. Le composé **17** est formé avec un excès énantiomérique de 95%. Proposer une méthode physico-chimique permettant de déterminer cet excès. Comment procéderiez-vous de façon expérimentale ?

1.10. L'analyse du spectre RMN ^{1}H du composé **17**, dans le chloroforme deutéré, fait apparaitre un singulet large situé à 1,85 ppm intégrant pour un proton. L'addition d'eau lourde lors de l'analyse RMN ^{1}H fait disparaitre ce signal.

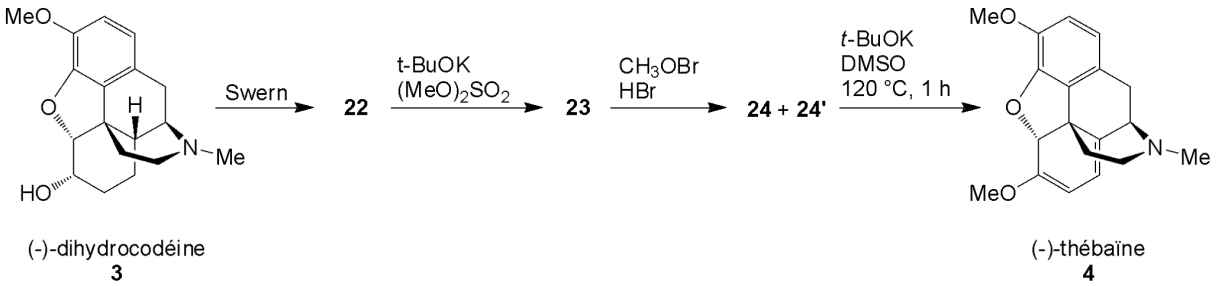
i. Expliquer ce phénomène.

ii. Ecrire l'équation correspondante.

1.11. Lors de la formation du composé **21**, après 90 minutes de réaction le milieu réactionnel est évaporé à sec, puis repris dans 10 mL d'acide chlorhydrique 1N et extrait avec le chloroforme. Quel est le rôle de l'acide chlorhydrique dans ce traitement ?

2. Synthèse de la (-)-thébaïne 4 à partir de la (-)-dihydrocodéine 3

La (-)-thébaïne **4** peut être facilement préparée à partir de la (-)-dihydrocodéine **3** suivant le schéma réactionnel représenté ci-après :



(-)-dihydrocodéine
3

(-)-thébaïne
4

2.1. Proposer les conditions expérimentales pour la préparation du composé **22**.
   i. Donner le mécanisme de cette réaction.
   ii. Ces conditions conduisent à l'épimérisation du composé **22**. Définir le terme 'épimérisation'.
   iii. Expliquer pourquoi dans les conditions de la réaction il peut y avoir cette épimérisation.
   iv. Pour éviter cette épimérisation on utilise le réactif de Dess-Martin, donner la structure de ce dernier.
   v. Pourquoi le réactif de Dess-Martin permet d'éviter l'épimérisation ?

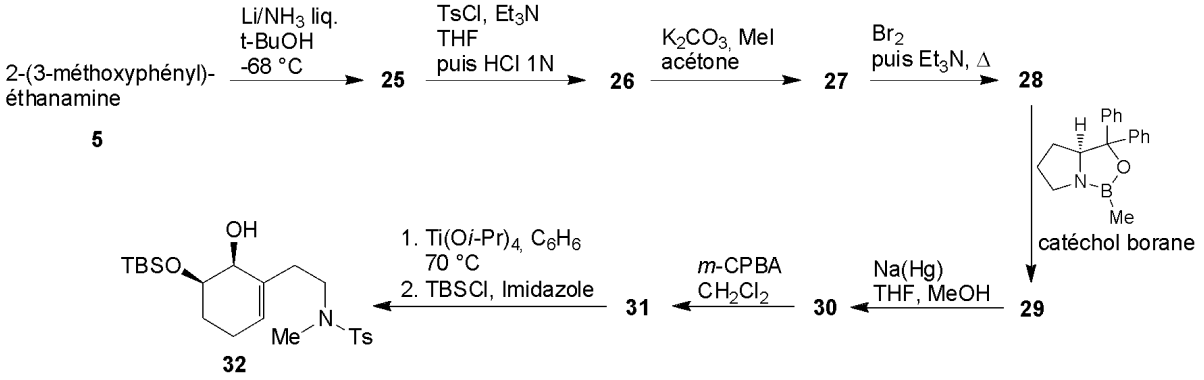
2.2. Donner la structure de l'éther **23** et des acétals **24** et **24'** en précisant leur stéréochimie.

2.3. Dans l'étape de formation du composé **23** on utilise le diméthylesulfate. Quel serait le produit obtenu par utilisation en remplaçant le diméthylesulfate par l'iodométhane ?

3. Synthèse de la (-)-morphine 1

On se propose ici, à partir du même composé de départ, de préparer la (-)-morphine **1**.

*a. Préparation de l'intermédiaire **33***



3.1. Donner la structure des composés **25**, **26**, **27**, **28**, **29**, **30** et **31** en précisant leur stéréochimie.

3.2. On précise que sur le spectre infrarouge du composé **26** on observe, entre autres, une bande fine, de forte intensité, située 1700 cm^{-1}. Justifier la valeur observée pour cette bande.

3.3. Proposer le ou les réactif(s) nécessaires pour passer directement du composé **27** au produit **30**, sans se préoccuper de la stéréochimie.

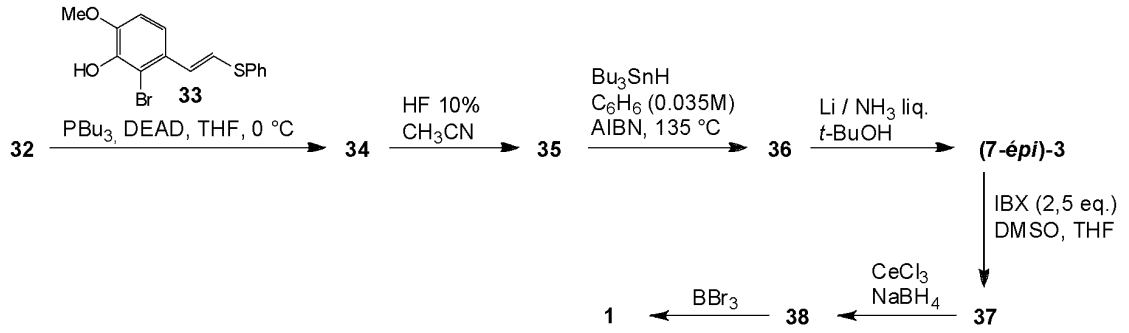
3.4. Représenter la conformation réactive du composé **30** qui permette de justifier la stéréosélectivité observée lors de la formation de **31**.

3.5. Lors de la formation du composé du composé **32**, dans la seconde étape on utilise l'imidazole.

i. Préciser le rôle de ce réactif.

ii. Ecrire le mécanisme de cette réaction.

*b. Préparation de la morphine **1***



3.6. Donner la structure des composés **34**, **35**, **36**, **37** et **38** en précisant leur stéréochimie.

3.7. Donner le mécanisme de formation du composé **34**.

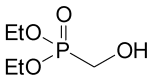
3.8. Proposer un autre réactif capable de faire la synthèse de **35** à partir de **34**.

3.9. Donner le mécanisme de formation du composé **36**.

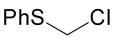
3.10. Le composé **33** est préparé à l'aide d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons nécessitant l'utilisation des partenaires **39** ($C_{11}H_{17}O_3PS$) et **40** ($C_8H_7BrO_3$).

i. Donner la structure des composés **39** et **40**.

ii. Pour préparer le composé **39**, on peut utiliser les composés **41** ou **42**. Proposer une méthode de synthèse du composé **39** à partir de chacun de ces composés.



41



42

4. Synthèse de la codéine 2

Proposer, à partir de la morphine **1**, une méthode simple, en une étape, n'impliquant ni un acide, ni une base, et permettant de préparer la codéine **2**. Justifier votre choix.

Liste des abréviations utilisées

AIBN : Azobisisobutyronitrile
Bn : Benzyle
cat. : catalyseur / quantité catalytique
DEAD : Azodicarboxylate de diéthyle
DMF : Diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde
HMDS : Bis(triméthylsilyl)amine
IBX : Acide 2-iodoxybenzoïque
m-CPBA : Acide *méta*-chloroperbenzoïque
NBS : *N*-Bromosuccinimide
TBS : tert-Butyldiméthylsilyle
Tf : Triflate
THF : Tétrahydrofurane

Fin de l'épreuve