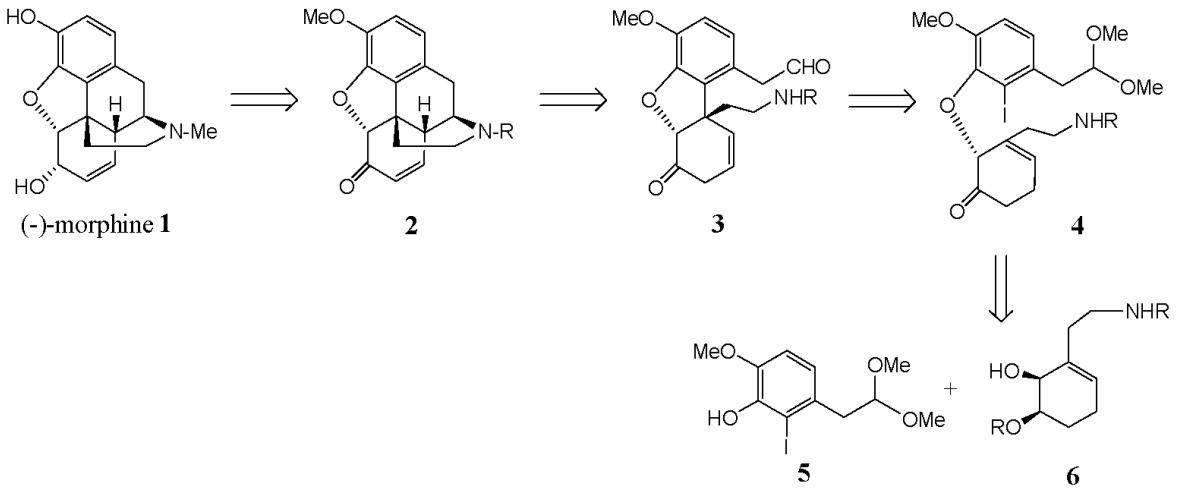
PARTIE 1 : CHIMIE ORGANIQUE

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 :

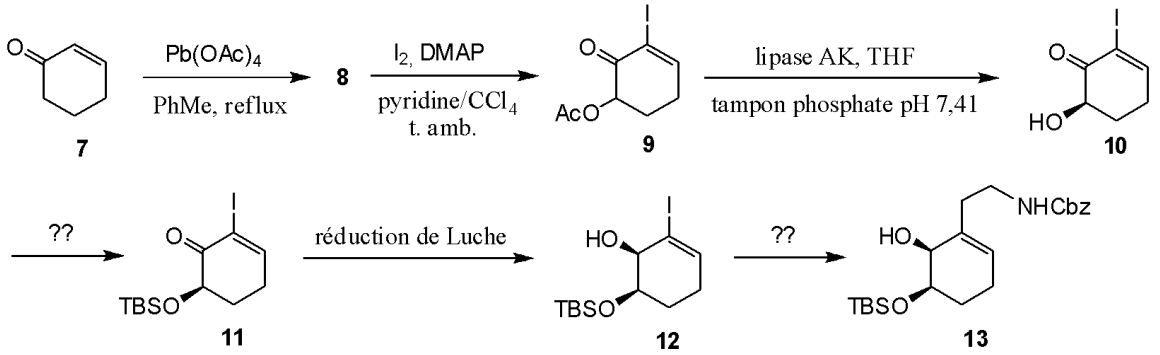


Expliquer brièvement les étapes clés envisagées dans la stratégie de synthèse.

Nous allons étudier en détail cette synthèse.

I. Synthèse du composé 6

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



TBS- = *t*BuMe$_2$Si-; DMAP = diméthylaminopyridine ; Cbz- = BnOCO-

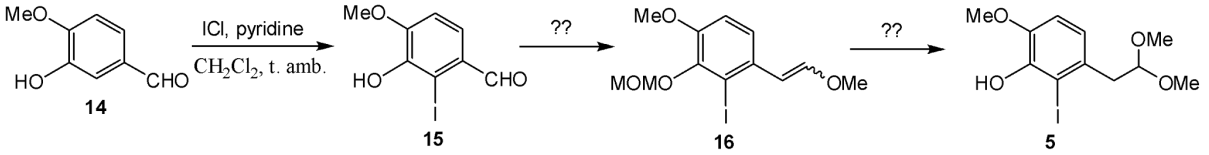
a. Préciser la structure du composé **8**.
b. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **9**.
c. Le traitement du composé **9** avec la lipase AK dans le THF conduit à un mélange d'alcool **10** et d'acétate **9**. Quel est le rôle de la lipase AK ? Comment peut-on

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

d. Proposer de(s) réactif(s) pour la formation de **11** à partir de **10**.
e. La réduction de Luche transforme stéréosélectivement le composé **11** en **12**. Préciser les réactifs et expliquer la diastéréosélectivité observée.
f. 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

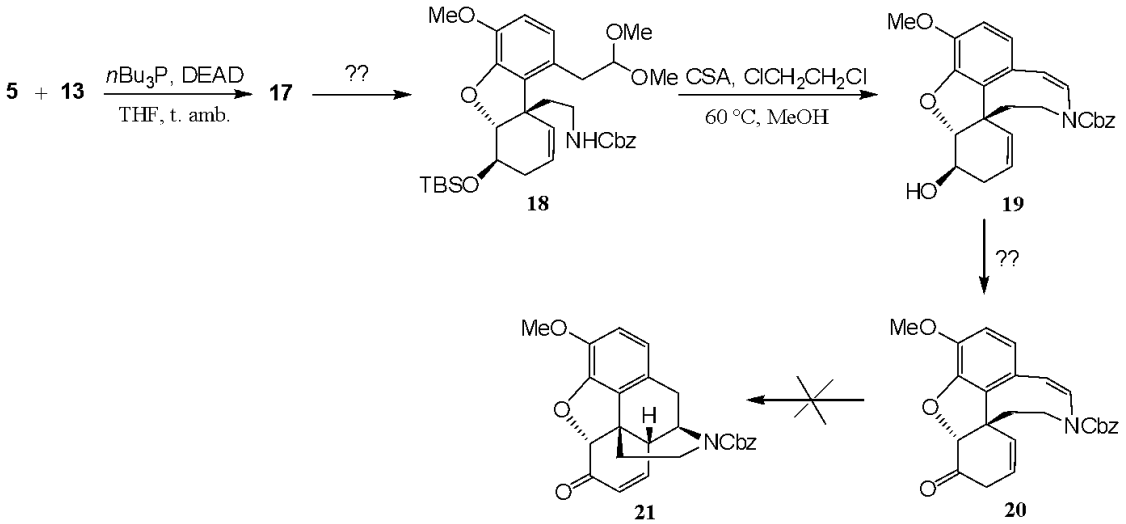
Le phénol **5** est préparé à partir de l'isovaniline **14** :



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

III. Synthèse du composé 2

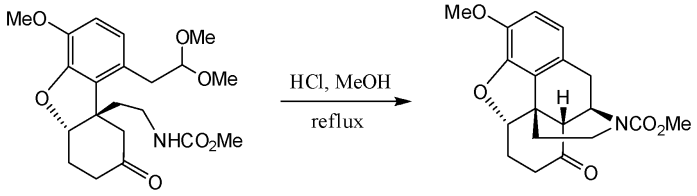
La tentative de construire le squelette de la morphine est réalisée selon le schéma suivant à partir des deux précurseurs **5** et **13** :



DEAD = diéthylazodicarboxylate ; CSA : acide camphosulfonique

a. 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.
b. Proposer des conditions opératoires permettant de transformer le composé **17** en **18**.
c. 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**.

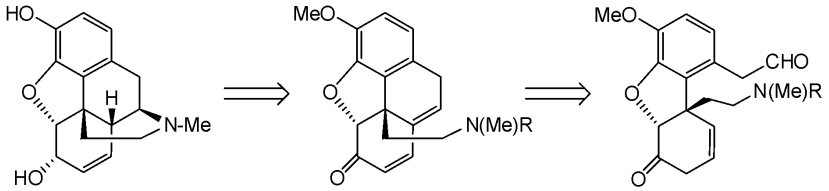
d. Préciser les conditions opératoires permettant de transformer le composé **19** en **20**.
e. Les études antérieures montrent que le composé **22** subit une réaction de type Mannich sous l'action de l'acide chlorhydrique dans le méthanol, conduisant au composé **23**. Proposer un mécanisme pour cette réaction. Cependant, le traitement du composé **20** dans différentes conditions acides ne conduit pas au composé **21** attendu.



22 **23**

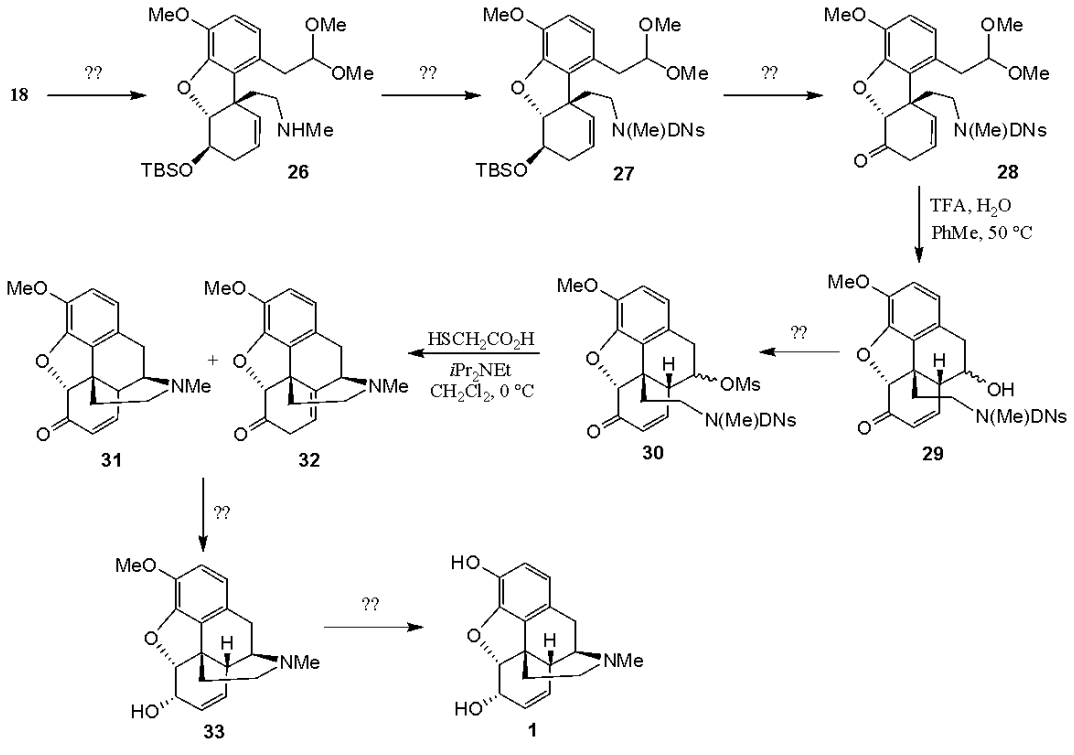
IV. Synthèse de la (-)-morphine 1

A la vue de cet échec, une autre voie de synthèse, fondée sur une addition-1,6 pour la construction du squelette de morphine a été envisagée :



(-)-morphine (**1**) **24** **25**

La synthèse est conduite à partir du composé **18** selon le schéma ci-dessous :

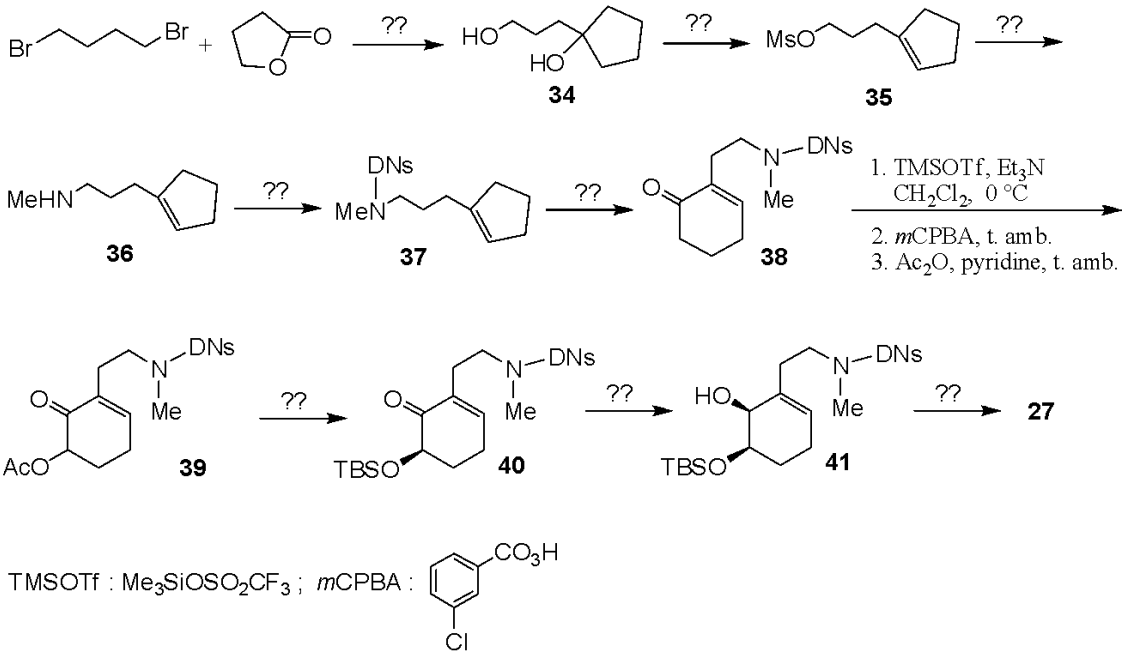


DNs = 2,4-dinitrobenènesulfonyle ; Ms : methanesulfonyle

a. Proposer des réactifs permettant la formation des composés **26** à **28**.
b. Proposer un mécanisme pour la formation de **29** à partir de **28**.
c. Quelles sont les conditions opératoires permettant la transformation du composé **29** en **30** ?
d. Le traitement du composé **30** par $HSCH_2CO_2H$ en présence d'*i*Pr_2NEt conduit à un mélange des deux composés **31** et **32**. Proposer un mécanisme pour leur obtention.
e. Préciser les réactifs nécessaires à la formation de **33** à partir de **31** et **32**.
f. 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 γ-butyrolactone selon le schéma réactionnel suivant :



TMSOTf : $Me_3SiOSO_2CF_3$; *m*CPBA :

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

Fin de l'épreuve.