

I- Synthèse du fragment 5

Le composé **5** est préparé en cinq étapes à partir de l'alcool éthylénique **6** selon le Schéma 1¹.

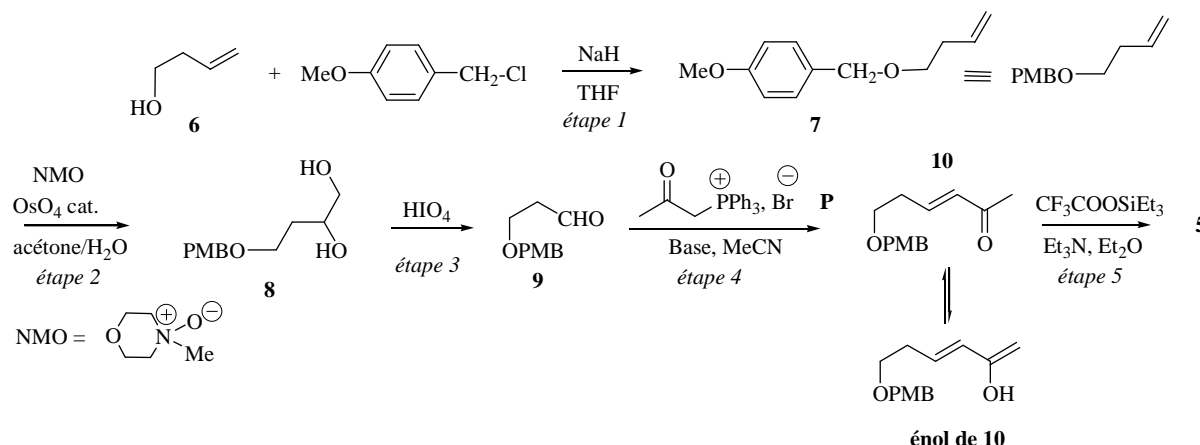


Schéma 1

I-1 Préciser la stéréochimie des *doubles* liaisons dans la molécule **1** en justifiant (utiliser **impérativement** la numérotation de la molécule **1**). Donner la configuration absolue des carbones asymétriques de la molécule **1** en justifiant et dessiner son énantiomère.

I-2 Comment déterminer l'activité optique d'une molécule ?

La première étape de la synthèse est la protection de la fonction alcool du but-3-ène-1-ol **6** par le groupe *p*-méthoxybenzyle noté PMB.

I-4² A quel type de réaction appartient l'étape 1 de la synthèse ? Représenter le mécanisme de la réaction en justifiant.

Pour accélérer la première étape de la synthèse, un sel, l'iodure de tétrabutylammonium est additionné en quantité catalytique au milieu réactionnel.

I-5 Prévoir à l'aide de la méthode VSEPR la géométrie du cation tétrabutylammonium.

I-6 Quel est le produit formé intermédiairement ? Pourquoi observe-t-on une accélération de la réaction ? Justifier le rôle de catalyseur de Bu₄N⁺ I⁻.

L'alcool protégé **7** est soumis à l'action du tétraoxyde d'osmium dans un milieu acétone-eau. Le tétraoxyde d'osmium étant un composé très toxique, il est utilisé en quantité catalytique en présence d'un co-oxydant tel que le *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO). La réaction conduit au diol **8** qui, après traitement à l'acide periodique HIO₄, fournit l'aldéhyde **9**.

I-8³ Proposer une structure de Lewis pour OsO₄. Quel est le nombre d'oxydation de l'osmium dans cet oxyde ?

I-9 Proposer une autre idée pour passer de **7** à **9** directement.

L'aldéhyde **9** est transformé en composé **10** par action d'un sel de phosphonium **P** en milieu basique (réaction de Wittig).

¹ HIO₄, **8**, **10** et son énol n'étaient pas donnés dans l'énoncé original.

² I3 : supprimée pour vous

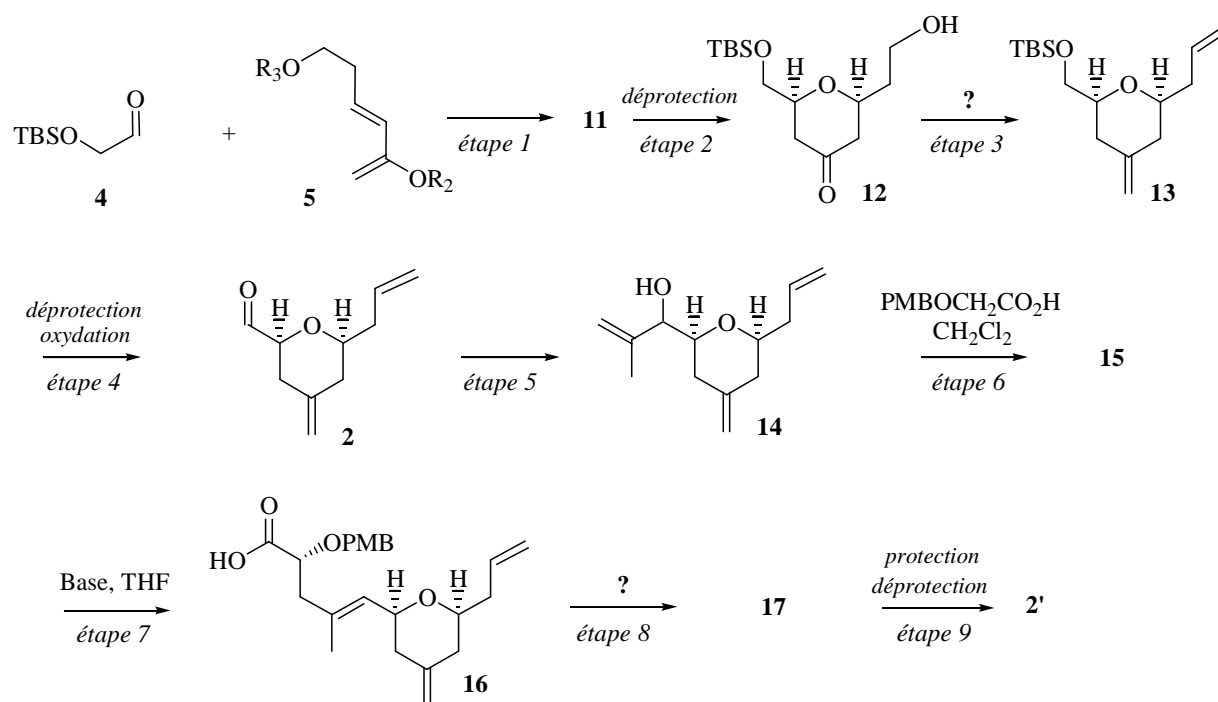
³ I7 : supprimée pour vous

L'action du trifluoroacétate de triéthylsilyle $\text{CF}_3\text{COOSiEt}_3$ sur l'énol de **10** permet la protection du groupe hydroxyle et l'obtention du fragment **5**.

I-14⁴ Représenter la formule semi-développée de $\text{CF}_3\text{COOSiEt}_3$. Ecrire le déplacement des électrons dans la liaison Si-O. En déduire où se trouve le site électrophile de $\text{CF}_3\text{COOSiEt}_3$. Quel est le nucléofuge dans $\text{CF}_3\text{COOSiEt}_3$? Proposer un mécanisme pour la réaction de l'énol de **10** avec $\text{CF}_3\text{COOSiEt}_3$ en supposant que le silicium possède une réactivité analogue au carbone. Ecrire la formule du composé **5**.

II- Elaboration du cycle pyranique et de la chaîne latérale

La synthèse du cycle pyranique et de la chaîne latérale se fait en 9 étapes selon le **Schéma 2**.



La réaction de l'aldéhyde **4** avec l'énol protégé **5** en présence de catalyseur chiral, conduit à la formation du cycle pyranique (étape 1). L'étape 2 est une étape de coupure sélective des éthers *p*-méthoxybenzyle et triéthylsilyle (ou déprotection des fonctions hydroxyle).

II-4⁵ Par analogie avec le cyclohexane, représenter la conformation privilégiée du composé **12** en indiquant clairement la position des groupes substituants. Justifier la réponse.

Après déprotection de la dernière fonction alcool par le fluorure de tétrabutylammonium, l'alcool obtenu est oxydé en aldéhyde **2** (étape 4).

II-6⁶ Ecrire la structure du réactif permettant de transformer **2** en alcool **14**. Rappeler les conditions opératoires et le schéma mécanistique de la réaction.

II-7 Un mélange de stéréoisomères est formé. Préciser la relation qui les relie. Proposer une méthode physico-chimique permettant d'obtenir l'isomère ayant la bonne stéréochimie.

⁴ I10-I11-I12 et I13 ont été supprimées pour vous

⁵ II1-II2 et II3 ont été supprimées pour vous

⁶ II5 a été supprimée pour vous

- II-8** Quelles fonctions sont présentes dans **14** et dans $PMBOCH_2COOH$? Nommer la réaction, bien connue depuis le lycée, qui se produit entre ces deux composés. Ecrire l'équation de réaction conduisant au composé **15**. Quelle(s) méthode(s) permettrai(en)t d'augmenter le rendement ?
- II-9** Quel est l'atome d'hydrogène le plus acide dans le composé **15** ? Justifier. Proposer un mécanisme pour la transformation du composé **15** en composé **16** dans les conditions de la réaction.
- II-10** L'acide **16** conduit à l'alcool **17**. A quel grand type de réactions la transformation d'un acide en l'alcool correspondant appartient-elle ? Donner la structure du composé **17**.

Le fragment **2'** est obtenu après protection de l'alcool primaire et coupure du groupe *p*-méthoxybenzyle. L'étape finale de la synthèse du (-)-dactylolide met en jeu le couplage des fragments **2'** et **3** avec une inversion de configuration en C19.

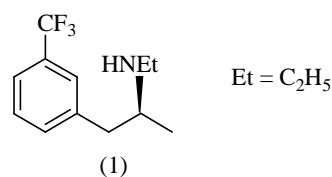
DONNEES		
Electronégativité (Echelle de Pauling) :	$\chi(\text{Si}) = 1.8$	$\chi(\text{O}) = 3.5$
Numéros atomiques :	$Z(\text{Os}) = 76$	$Z(\text{O}) = 8$

Deuxième Partie : Synthèse de la (S)-fenfluramine (6.75 points)

D'après l'énoncé du concours SUP 2005 des écoles des mines d'Albi, Alès, Douai et Nantes.

La fenfluramine est une molécule active utilisée lors de traitement contre l'obésité car elle empêche la digestion des sucres.

Mais seul le stéréoisomère (1) possède ces propriétés. Nous allons étudier une possibilité de synthèse de cette molécule.

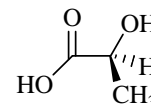


1. Etude de la molécule de fenfluramine

- L'atome d'azote peut-il être un centre de chiralité ? Justifier. Cette molécule est-elle chirale ? Préciser la configuration absolue du ou des centres chiraux.
- La (S)-fenfluramine est dextrogyre, expliquer brièvement ce que cela signifie. Existe-t-il une relation entre ce renseignement et le fait que le descripteur stéréochimique du centre d'asymétrie soit S ?

Si nous envisageons une synthèse non stéréosélective, nous obtenons un mélange racémique de (S)-fenfluramine et de (R)-fenfluramine.

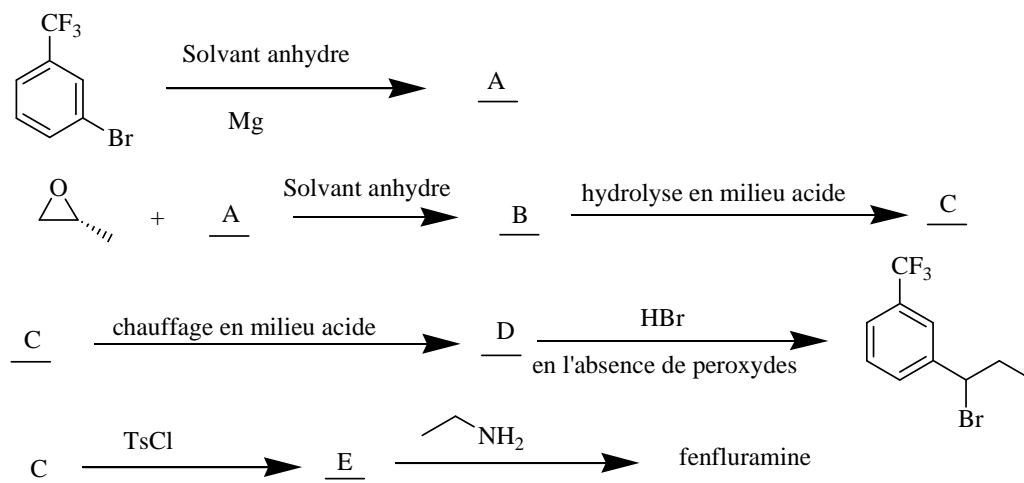
Nous avons à notre disposition le stéréoisomère ci-contre de l'acide lactique ainsi que des solutions concentrées d'acide chlorhydrique et de soude.



- Donner la configuration absolue du carbone asymétrique de la molécule d'acide lactique.
- Lorsque l'on fait réagir l'acide lactique sur la fenfluramine quelle réaction observe-t-on ? En déduire une méthode expérimentale pour séparer du mélange racémique la (S)-fenfluramine.
- Qui le premier a réalisé la séparation des énantiomères d'un mélange racémique ?

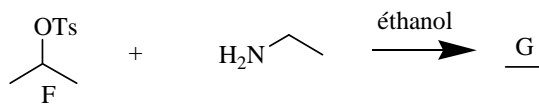
2. Synthèse de la fenfluramine

On réalise la séquence de réactions suivantes :



- Justifier le type de solvant choisi pour la formation de A. Donner un exemple.
- La molécule d'époxypropane est-elle chirale ? Donner la configuration absolue de son (ses) centre(s) de chiralité.
- Donner le mécanisme de l'action de A sur l'époxypropane. Identifier B. Justifier la régiosélectivité de cette réaction, préciser la stéréochimie du produit C.
- Le passage de C à D se fait par un chauffage à reflux. Faire un schéma légendé du montage expérimental utilisé. Quel est l'intérêt d'un chauffage à reflux ?
- Quelle réaction se produit-il pendant ce chauffage en milieu acide ? Ecrire son mécanisme et donner la formule topologique de D.
- Ecrire le mécanisme de l'addition de HBr sur D, en l'absence de peroxyde. Justifier la régiosélectivité de la réaction et discuter sa stéréosélectivité.
- Représenter la formule topologique de E. Proposer un mécanisme en trois étapes pour la formation de E sachant que l'alcool est le nucléophile et le chlorure de tosylo l'électrophile. Quel intérêt y a-t-il à transformer une fonction alcool en tosylate ?

Pour étudier la dernière étape de la synthèse de la fenfluramine, on étudie la cinétique de la réaction suivante :

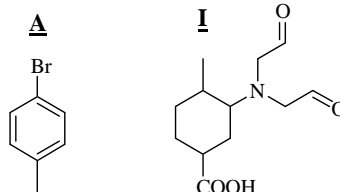


- Quelle propriété de l'éthylamine met-on en jeu lors de cette réaction ?
- On constate expérimentalement que la vitesse de cette réaction possède un ordre 1 par rapport à l'éthylamine et un ordre 1 par rapport à F. Proposer un mécanisme pour cette réaction. Déterminer G.
- La fenfluramine obtenue se présente-t-elle sous la forme d'un mélange racémique ?

Troisième Partie : Synthèse d'un composé azoté (5 points)

D'après l'énoncé du concours SUP 2006 des écoles des mines d'Albi, Alès, Douai et Nantes.

On désire synthétiser la molécule **I** ci-contre à partir du 1-bromo-4-méthylbenzène noté **A**.

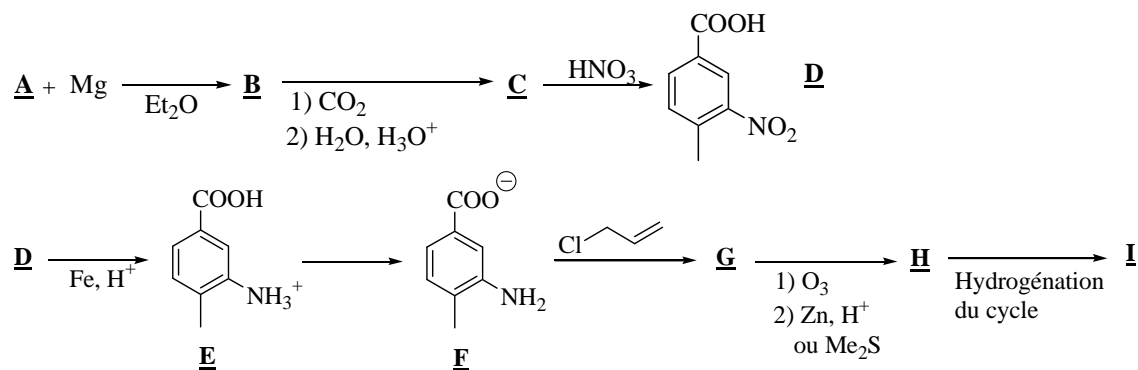


1) Préliminaire

- Le benzène peut être hydrogéné par le dihydrogène gazeux à pression et température élevées. On obtient le cyclohexane. Ecrire l'équation-bilan de la réaction.
- Dans les mêmes conditions, on peut hydrogéner **A**. Combien la molécule obtenue possède-t-elle de stéréoisomères de configuration ? Quelle relation d'isomérisme lie ces stéréoisomères ? Représenter chacun d'eux en perspective dans sa conformation la plus stable. Justifier. Les nommer et préciser leur configuration relative cis ou trans.

2) Etude de la synthèse

Pour obtenir le composé **I** on réalise la suite de transformations suivantes :



- Ecrire les formules topologiques des composés **B** et **C**.
- Sous quel état physique utilise-t-on le dioxyde de carbone dans le passage de **B** à **C** ? Donner un schéma réactionnel pour la réaction entre **B** et le dioxyde de carbone, ainsi que l'équation de l'hydrolyse acide. Quel est l'intérêt d'être en milieu acide au cours de l'hydrolyse ?
- Le composé **C** étant solide, citer une méthode expérimentale permettant de l'identifier.
- Au cours de la réaction **D** → **E**, le fer est oxydé en ions Fe^{2+} . Ecrire le bilan de cette réaction.
- A quel type de réaction appartient la transformation **E** → **F** ?
- Ecrire une formule mésomère du composé **F** faisant intervenir le doublet non liant de l'azote. En déduire si **F** est meilleur ou moins bon nucléophile que la méthylamine $\text{CH}_3\text{-NH}_2$. Justifier.
- L'action de **F** sur $\text{Cl-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ en excès conduit en fait à un mélange de produits liquides. Comment peut-on séparer au laboratoire un mélange de 2 liquides miscibles ?
- Sachant que **G** résulte de l'action de deux molécules $\text{Cl-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ sur **F**, donner la représentation topologique de **G** ainsi que le mécanisme de sa formation. Quel est le nom de cette réaction ?
- Comment appelle-t-on la transformation **G** → **H** ? Donner la représentation topologique de **H**. Quel autre composé carbonylé obtient-on au cours de la transformation ? En l'absence de zinc ou de diméthylsulfure, quels auraient été les produits de la réaction ?
- Combien de stéréoisomères de configuration possède le composé **I** ? Justifier. On représentera le stéréoisomère dont tous les descripteurs stéréochimiques sont R.