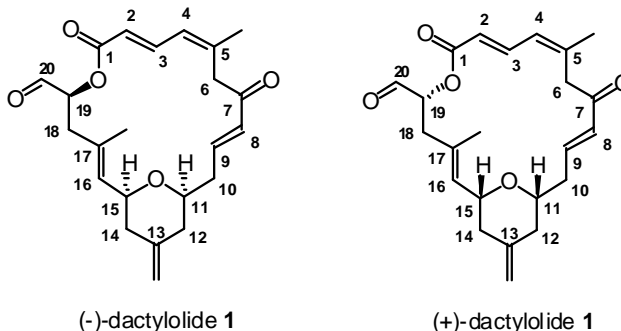


Schéma 1

I-1 Préciser la stéréochimie des 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.



Stéréochimie des doubles liaisons C=C :

$C_2=C_3$: (**2E**) $C_4=C_5$: (**4Z**) $C_8=C_9$: (**8E**) $C_{16}=C_{17}$: (**16E**)

Configurations des carbones asymétriques :

C₁₁ (S) (O ; C₁₂ ; C₁₀ ; H)

C₁₅ (S) (O ; C₁₆ ; C₁₄ ; H)

C₁₉ (S) (O ; C₂₀ ; C₁₈ ; H)

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

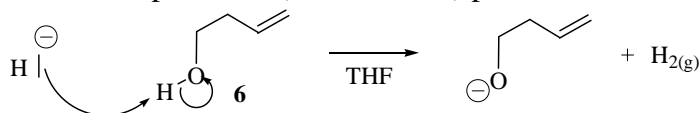
On mesure son **pouvoir rotatoire** à l'aide d'un **polarimètre**.

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

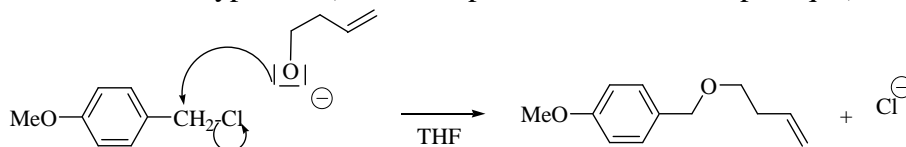
I-4² A quel type de réaction appartient l'étape 1 de la synthèse ? Représenter le mécanisme de la réaction en justifiant.

C'est une substitution nucléophile de type **Williamson**.

1^{ère} étape : formation du nucléophile fort (ion alcoolate) par action de la base (ion hydrure) :



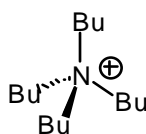
2^{ème} étape : substitution de type S_N2 (car nucléophile fort et solvant aprotique) :



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.

Cation tétrabutylammonium de type **AX₄**, géométrie **tétraédrique**.



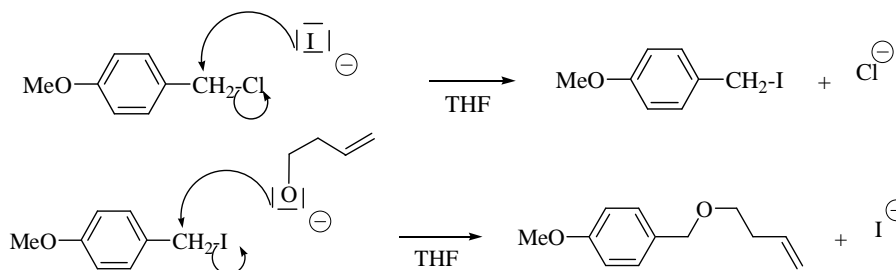
² I3 : supprimée pour vous

I-6 Quel est le produit formé intermédiairement ? Pourquoi observe-t-on une accélération de la réaction ? Justifier le rôle de catalyseur de $Bu_4N^+ I^-$.

Il se forme intermédiairement le dérivé iodé car I^- est un bon nucléophile (car peu encombré, chargé, polarisable ET de plus, peu retenu par son contre ion : le cation tétrabutylammonium étant très volumineux, l'interaction électrostatique entre l'ion iodure et l'ion tétrabutylammonium est de faible intensité.).

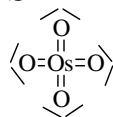
Le dérivé iodé formé est plus réactif que le chloré car la liaison C-I est plus polarisable que la liaison C-Cl (I^- est meilleur nucléofuge), la seconde étape est donc plus rapide.

I^- est régénéré dans la 2^{ème} étape, il s'agit donc bien d'un catalyseur.



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-oxyle de N-méthylmorpholine (NMO). La réaction conduit au diol **8** qui, après traitement à l'acide periodique HIO_4 , fournit l'aldéhyde **9**.

I-8³ Proposer une structure de Lewis pour OsO_4 . Quel est le nombre d'oxydation de l'osmium dans cet oxyde ?



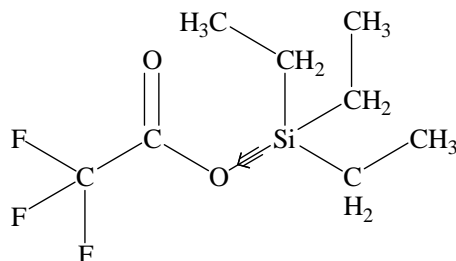
$$n.o. (Os) + 4 n.o. (O) = 0 \quad \text{et} \quad n.o.(O) = -II \Rightarrow n.o.(Os) = +VIII.$$

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

Une **ozonolyse réductrice** permettrait de passer directement de **7** à **9**.

L'aldéhyde **9** est transformé en composé **10** par action d'un sel de phosphonium **P** en milieu basique (réaction de Wittig). L'action du trifluoroacétate de triéthylsilyle $CF_3COOSiEt_3$ sur l'énol de **10** permet la protection du groupe hydroxyle et l'obtention du fragment **5**.

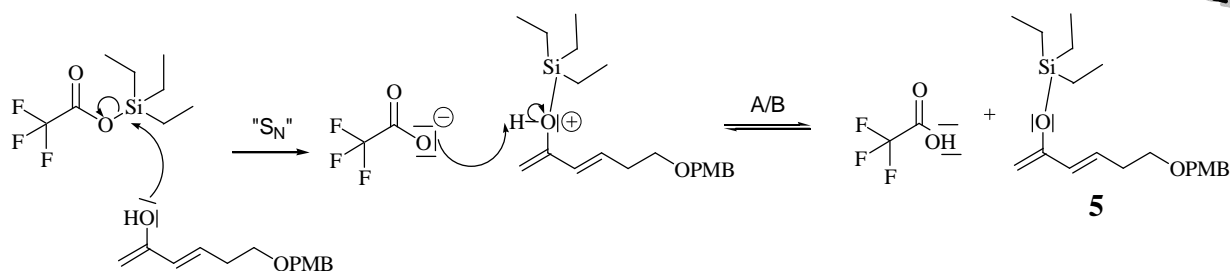
I-14⁴ Représenter la formule semi-développée de $CF_3COOSiEt_3$. Ecrire le déplacement des électrons dans la liaison Si-O. En déduire où se trouve le site électrophile de $CF_3COOSiEt_3$. Quel est le nucléofuge dans $CF_3COOSiEt_3$? Proposer un mécanisme pour la réaction de l'énol avec $CF_3COOSiEt_3$ en supposant que le silicium possède une réactivité analogue au carbone. Ecrire la formule du composé **5**.



L'atome de **silicium** est le site électrophile et le **trifluoroacétate** (=trifluoroéthanoate) le nucléofuge.

³ I7 : supprimée pour vous

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



(La déprotonation peut aussi se faire à l'aide de la triéthylamine.)

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.

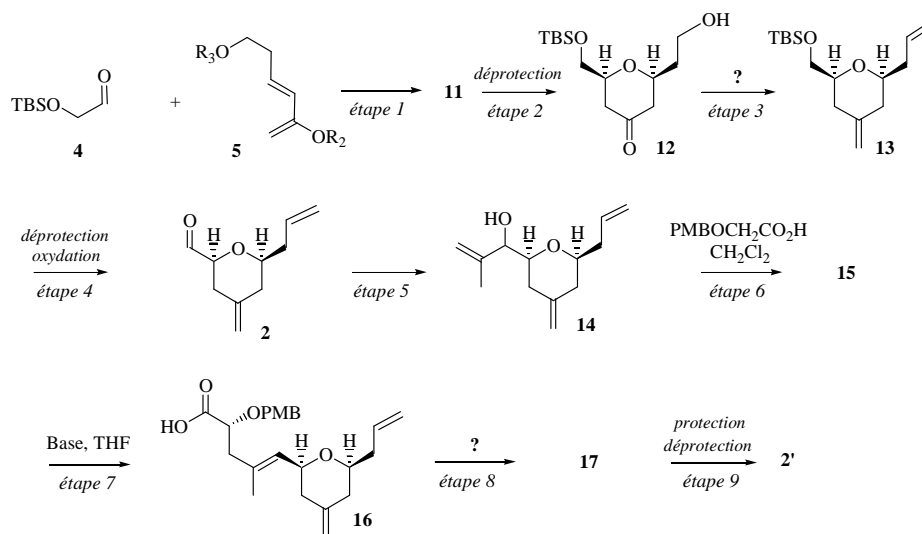
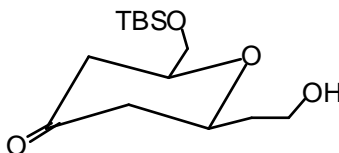


Schéma 2

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.

Conformation chaise où les 2 substituants se placent en position équatoriale, pour minimiser les interactions 1,3-diaxiales :

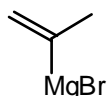


Après déprotection de la dernière fonction alcool par le fluorure de tétrabutylammonium, l'alcool obtenu est oxydé en aldéhyde **2** (étape 4).

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.

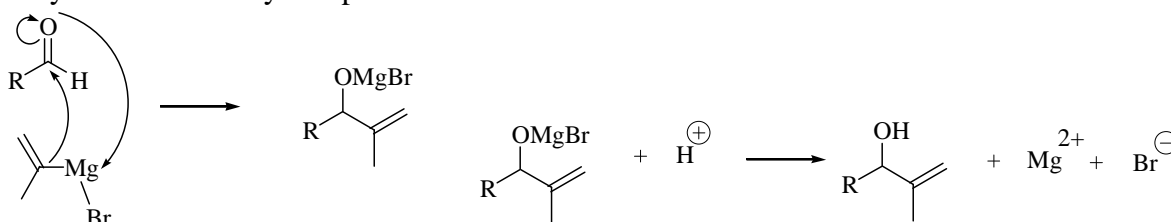
⁵ II1-II2 et II3 ont été supprimées pour vous

⁶ II5 a été supprimée pour vous



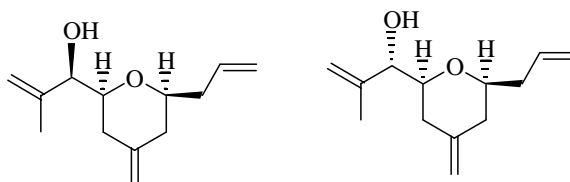
Précautions : aucune trace d'eau ne doit être présente dans le montage, la verrerie utilisée est donc placée à l'étuve la nuit précédent la manipulation et une garde à chlorure de calcium peut être adaptée en sortie de montage pendant la manipulation. Le solvant doit être anhydre et aprotique. D'autre part, les organomagnésiens réagissant aussi avec le dioxygène de l'air et le dioxyde de carbone, il est préférable de travailler sous **atmosphère inerte** (azote ou argon). Enfin, pour limiter le couplage de Würtz, il est nécessaire d'introduire l'halogénoalcane goutte à goutte et pour limiter l'équilibre de Schlenk, on dilue l'halogénoalcane. La réaction étant exothermique et le solvant fortement volatile et inflammable, il faut prévoir un cristalliseur d'eau froide pour refroidir le ballon en cas d'emballement.

On symbolise l'aldéhyde **2** par RCHO :



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.

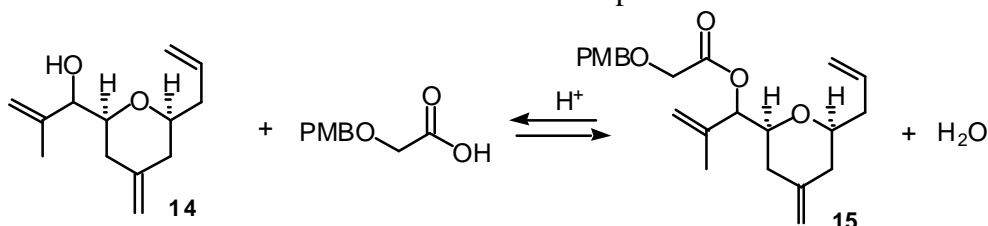
On obtient les deux diastéréoisomères suivants :



Ils n'ont pas les mêmes propriétés physiques. Ils peuvent être séparés par distillation, recristallisation, chromatographie....

II-8 Quelles fonctions sont présentes dans **14** et dans PMBOCH₂COOH ? 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 ?

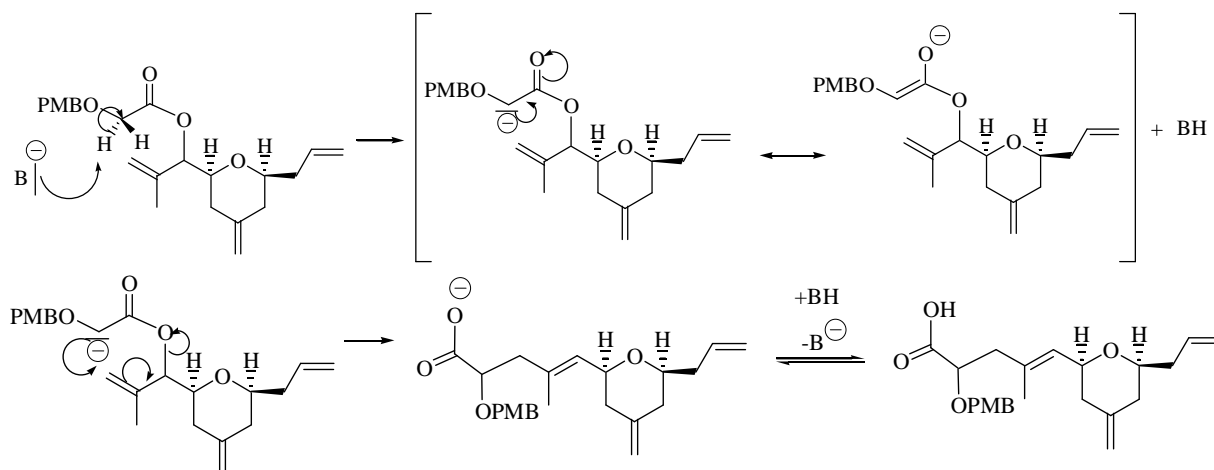
14 comporte une fonction alcool et PMBOCH₂COOH une fonction acide carboxylique. Il se produit une réaction d'**estérification** entre ses deux composés donc le bilan est :



Cette réaction est lente et c'est un équilibre. Pour améliorer le rendement on peut éliminer un produit au fur et à mesure de la réaction : l'eau par un entraînement hétéroazéotropique (Dean-Stark) ou l'ester par distillation s'il est plus volatil. (On pourrait aussi choisir de mettre un réactif en excès, mais cette deuxième solution n'est ni écologique ni économique.)

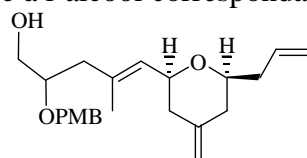
II-9 Quel est l'atome d'hydrogène le plus acide dans le composé **15** ? Justifier. Proposer un mécanisme pour la transformation du composé **15** en composé **16** dans les conditions de la réaction.

L'hydrogène le plus acide est en α de la fonction ester car la déprotonation conduit à la formation d'une base stabilisée par mésomérie :



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 passage d'un acide carboxylique à l'alcool correspondant est une **réduction**.



17

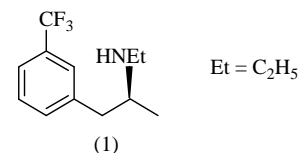
Le fragment **2'** est obtenu après protection de l'alcool primaire et coupure du groupe *p*-méthoxybenzyle. L'étape finale de la synthèse du (-)-dactylole met en jeu le couplage des fragments **2'** et **3** avec une inversion de configuration en C19.

Deuxième Partie : Synthèse de la (S)-fenfluramine

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.

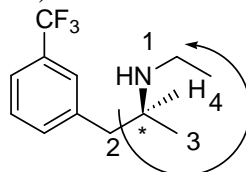
Mais seul le stéréoisomère (1) possède ces propriétés. Nous allons étudier une possibilité de synthèse de cette molécule.



1. Etude de la molécule de fenfluramine

a) 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.

Un atome d'azote dans une amine ne peut être un centre de chiralité à cause de l'inversion très rapide de l'atome d'azote à température ambiante. La molécule est cependant chirale car elle possède un carbone asymétrique et en appliquant les règles CIP nous constatons que ce centre de chiralité est bien S. (N > CH₂ > CH₃ > H)



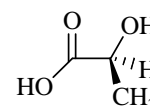
b) La (S)-fenfluramine est dextrogyre, expliquer brièvement ce que cela signifie. Existe-t-il une relation entre ce renseignement et le fait que le descripteur stéréochimique du centre d'asymétrie soit S ?

Dextrogyre signifie que cette molécule fait tourner le plan de polarisation de la lumière polarisée rectilignement dans le sens des aiguilles d'une montre.

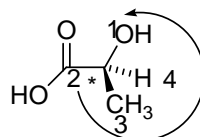
Il n'y a aucun lien entre le caractère lévogyre ou dextrogyre d'une molécule et la configuration absolue de ses carbones asymétriques. On peut seulement remarquer que si une molécule chirale est dextrogyre, alors, son énantiomère sera lévogyre et inversement.

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

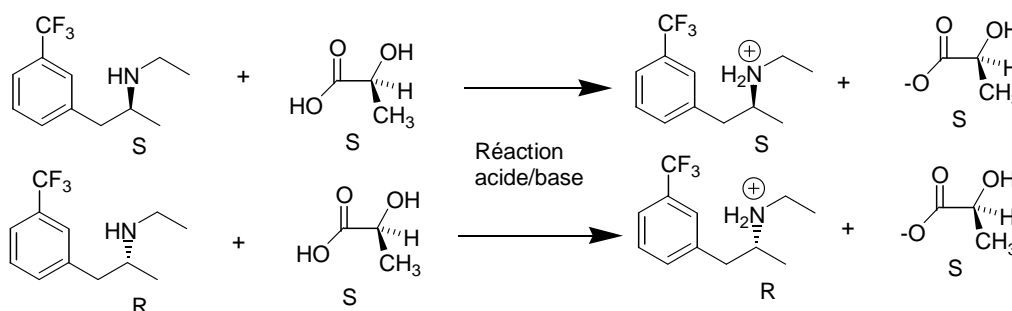
Nous avons à notre disposition le stéréoisomère ci-contre de l'acide lactique ainsi que des solutions concentrées d'acide chlorhydrique et de soude.



- c) Donner la configuration absolue du carbone asymétrique de la molécule d'acide lactique. Nous sommes en présence de l'isomère S de l'acide lactique.



- d) 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.



Deux énantiomères ont les mêmes propriétés physiques, il est donc impossible de les séparer par des méthodes physiques : distillation ou cristallisation fractionnée.

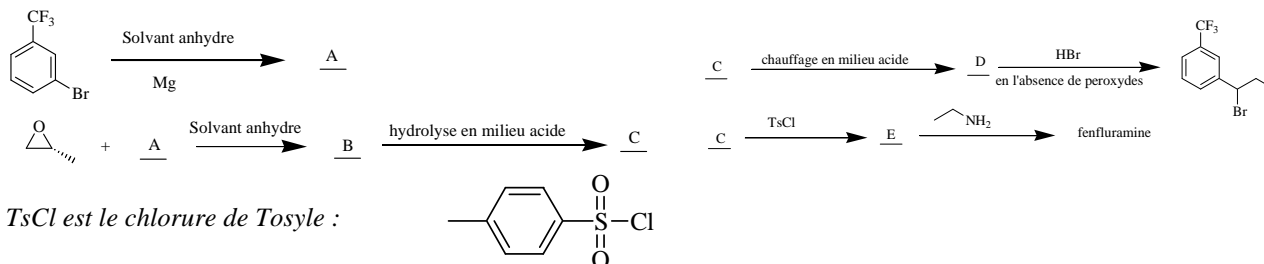
Par contre deux diastéréoisomères n'ont pas les mêmes propriétés physiques ce qui rend possible leur séparation par ces méthodes.

Dans le cas présent, les sels (carboxylates d'ammonium) obtenus sont diastéréoisomères l'un de l'autre, leur séparation est donc possible par les méthodes précédemment citées. Après séparation, il suffit de se placer en milieu basique aqueux pour reformer l'amine (énantiomériquement pure) à partir de l'ammonium.

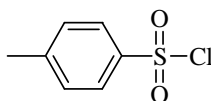
- e) Qui le premier a réalisé la séparation des énantiomères d'un mélange racémique ? **Pasteur** réalisa le premier la séparation de deux énantiomères.

2. Synthèse de la fenfluramine

On réalise la séquence de réactions suivantes :



TsCl est le chlorure de Tosyle :

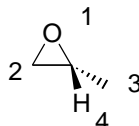


- a) Justifier le type de solvant choisi pour la formation de A. Donner un exemple. Citer les précautions à prendre lors de cette synthèse.

Choix du solvant : on choisit un solvant **anhydre**, car l'eau est déprotonée de façon totale par les organomagnésiens. Cette réaction acido-basique conduit à la formation du dérivé

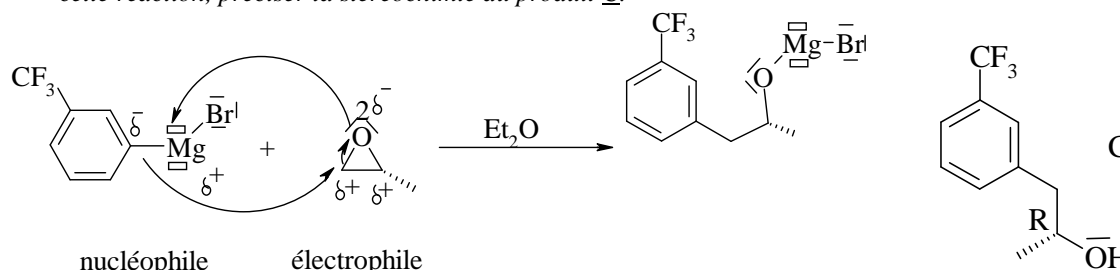
hydrogéné RH correspondant à l'organomagnésien RMgX. Or, ici, on désire faire réagir A sur l'époxypropane et on ne veut pas former RH. Il faut donc éviter tout contact de l'organomagnésien avec l'eau. De même, on doit également choisir un solvant **aprotique** pour éviter toute réaction acide base. Enfin, le solvant doit être une **base de Lewis** (donneur de doublet d'électrons) pour stabiliser l'organomagnésien mixte. Les solvants habituellement utilisés sont des éthers : l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane par exemple.

- b) La molécule d'époxypropane est-elle chirale ? Donner la configuration absolue de son (ses) centre(s) de chiralité.



Cette molécule est chirale, nous sommes en présence du stéréoisomère **R**.

- c) 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.



nucléophile électrophile

B est un alcoolate de magnésium et C un alcool.

Régiosélectivité : la gêne stérique est le facteur qui prédomine et de ce fait c'est l'attaque du carbone le moins encombré qui est majoritaire.

Stéréochimie : mécanisme de type S_N2 sur le carbone non asymétrique. Le centre de chiralité n'est pas affecté par la réaction (rétention relative) : il est toujours de configuration R dans C.

- d) 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 ?

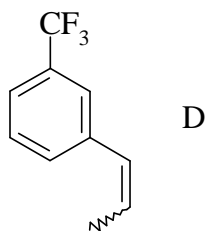
Dispositif : support élévateur, chauffe ballon, monocol, **réfrigérant**. Ne pas oublier de dessiner les pinces et le sens de circulation de l'eau dans le réfrigérant.

Un chauffage à reflux permet de chauffer une solution à sa température d'ébullition sans perte de matière par évaporation puisque les vapeurs sont condensées dans le réfrigérant.

- e) Quelle réaction se produit-il pendant ce chauffage en milieu acide ? Ecrire son mécanisme et donner la formule topologique de D.

Il se produit une **déshydratation**.

Mécanisme : élimination monomoléculaire (cf cours).



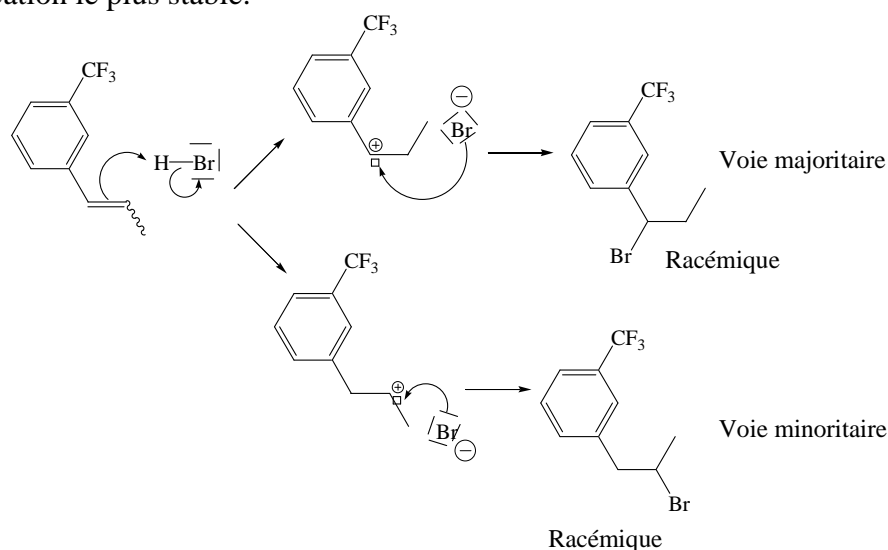
(D est le (Z) ou le (E))

- f) *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.*

La réaction de HBr sur D est une addition électrophile ionique (cf cours).

Régiosélectivité : la réaction est sous contrôle cinétique, donc le produit majoritaire est celui ayant l'énergie d'activation la plus faible au cours de l'étape cinétiquement déterminante (ECD). Ici, l'ECD est l'étape de formation du carbocation (première étape). Elle est endothermique, donc d'après le postulat de Hammond, l'état de transition de cette étape a une structure proche de celle du carbocation (produit de l'étape) et tout facteur stabilisant le carbocation stabilise l'état de transition, donc fait diminuer l'énergie d'activation.

Donc le carbocation le plus stable est aussi celui qui est formé le plus rapidement et est le produit majoritaire de la première étape. Enfin, le produit majoritaire est issu de ce carbocation le plus stable.

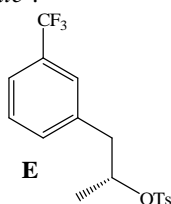


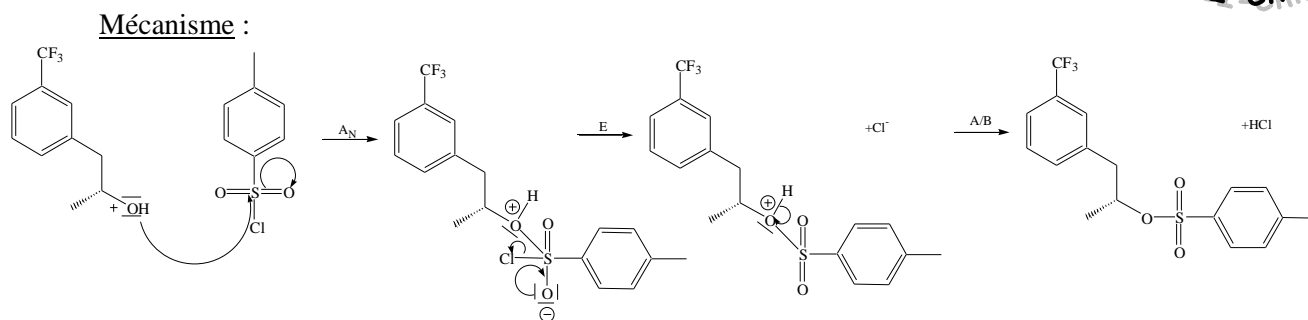
Ici, les deux carbocations sont secondaires, donc stabilisés quasiment de la même façon par les effets inductifs donneurs des groupes alkyles, mais le premier est aussi stabilisé par mésomérie (effet +M du noyau benzénique) ce qui n'est pas le cas du second. (Dessiner les formes mésomères !) Le premier produit est donc le majoritaire.

Stéréosélectivité : la réaction n'est pas stéréosélective, on obtient un mélange **racémique**.

En effet, lors de la deuxième étape, l'ion bromure s'additionne sur le carbone d'un carbocation, zone localement **plane**. (VSEPR : le carbone d'un carbocation est AX₃, donc de géométrie triangulaire **plane**) L'ion bromure s'additionne donc de manière équiprobable sur l'une et l'autre des faces du carbocation, ce qui conduit de manière équiprobable à l'énantiomère R et à l'énantiomère S.

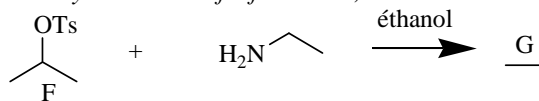
- g) *Représenter la formule topologique de E. Proposer un mécanisme en trois étapes pour la formation de E sachant que l'alcool est le nucléophile et le chlorure de tosylate l'électrophile. Quel intérêt y a-t-il à transformer une fonction alcool en tosylate ?*





Le groupe hydroxyle est un très mauvais groupe partant. Il est donc quasiment impossible de réaliser des substitutions nucléophiles sur un alcool. Pour y parvenir, il est nécessaire de transformer au préalable le groupe hydroxyle en meilleur nucléofuge. C'est précisément le rôle du chlorure de tosylo, qui permet de transformer l'hydroxyle ROH en tosylate ROTs, TsO⁻ étant un excellent nucléofuge.

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

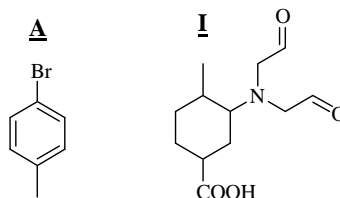


- h) Quelle propriété de l'éthylamine met-on en jeu lors de cette réaction ?
 Cette réaction met en jeu les propriétés **nucléophiles** de l'atome d'azote de la molécule d'éthylamine. La réaction est une substitution nucléophile.
- i) On constate expérimentalement que la vitesse de cette réaction possède un ordre 1 par rapport à l'éthylamine et un ordre 1 par rapport à E. Proposer un mécanisme pour cette réaction. Déterminer G.
 L'étude cinétique de cette réaction indique un mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire.
- j) La fenfluramine obtenue se présente-t-elle sous la forme d'un mélange racémique ?
 La dernière étape de cette réaction est bimoléculaire donc la synthèse de la fenfluramine est stéréospécifique on obtient un seul stéréoisomère si l'on part d'oxacyclopropane R.

Troisième Partie : Synthèse d'un composé azoté

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

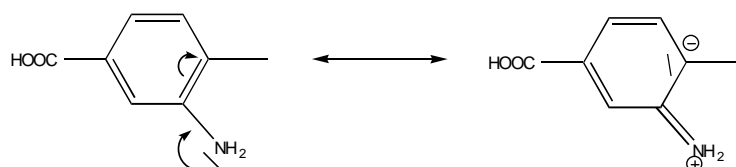
On désire synthétiser la molécule I ci-contre à partir du 1-bromo-4-méthylbenzène noté A.



1) Préliminaire

- a) 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.
 $\text{benzène} + 3 \text{H}_2 = \text{cyclohexane}$ ou $\text{C}_6\text{H}_6 + 3 \text{H}_2 = \text{C}_6\text{H}_{12}$
- b) 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 stéréoisomères (pas de C*) diastéréoisomères



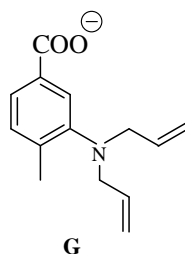
Le doublet non liant est moins disponible donc **F** est moins bon nucléophile.

- g) 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?

Par distillation fractionnée.

- h) 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 ?

Le dérivé halogéné donne un carbocation stabilisé par délocalisation électronique. Le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ est acceptable, comme le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$. C'est une réaction d'**alkylation** d'amine (cf cours).



- i) Comment appelle-t-on la transformation **G**→**H**? Donner la représentation topologique de **H**. Quel autre composé carbonyle obtient-on au cours de la transformation? En l'absence de zinc ou de diméthylsulfure, quels auraient été les produits de la réaction ?

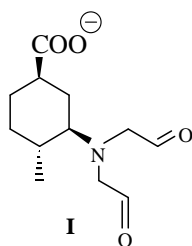
Ozonolyse réductrice (= ozonation suivie d'hydrolyse réductrice)

On obtient également le méthanal.

En l'absence de Zn, les fonctions aldéhydes de **H** auraient été transformées en fonction acide carboxylique et à la place du méthanal on aurait obtenu CO_2 .

- j) Combien de stéréoisomères de configuration possède le composé **I**? Justifier. On représentera le stéréoisomère dont tous les descripteurs stéréochimiques sont R.

I possède 3 carbones asymétriques ayant des substituants différents d'où $2^3 = 8$ stéréoisomères.



Stéréoisomère demandé :