

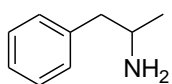


Fleurs de jasmin

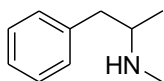
Les quatre exercices sont totalement indépendants. Les calculatrices sont interdites. Pensez à justifier les stéréodescripteurs en indiquant clairement les ordres de priorité et dans les mécanismes réactionnels, n'oubliez pas les flèches mécanistiques

Exercice 1 – Amphétamine(s)

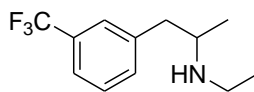
Les amphétamines sont des molécules aux effets psychostimulants, anorexigènes ou hallucinogènes (séparément ou simultanément). Leur structure dérive de l'amphétamine (à gauche ci-dessous). En fonction des changements de structure, on peut renforcer un des effets et atténuer les autres.



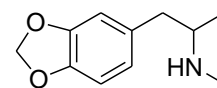
amphétamine



métamphétamine



fenfluramine
anorexigène
retiré du marché en 1997



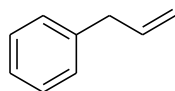
ecstasy (MDMA)

L'amphétamine est actuellement utilisée en Amérique du Nord pour traiter notamment les troubles de l'attention mais la plupart des amphétamines (pures ou en mélange) sont des stupéfiants (notamment sous le nom de « speed »).

- 1) Combien existe-t-il de stéréo-isomères de l'amphétamine ?
- 2) Représenter l'un d'eux en indiquant le(s) stéréodescripteur(s).

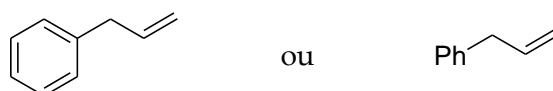
Il existe plusieurs synthèses simples de l'amphétamine. L'une d'elles date de 1946 (Hass et collaborateurs, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 1009).

On fait agir le bromure d'hydrogène HBr (du chlorure d'hydrogène dans la publication originale) sur le substrat représenté ci-dessous. Cette réaction est effectuée avec des réactants préalablement purifiés et en absence de lumière.



- 3) Indiquer le mécanisme de la réaction (*voir remarque ci-dessous*) et représenter le produit majoritaire. Justifier clairement la régiosélectivité.

Remarque : Vous pouvez utiliser la notation Ph pour le cycle phényle. Ainsi le substrat de départ peut être écrit de deux manières en topologique



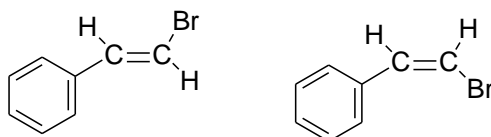
- 4) Comment les chimistes nomment-ils souvent le produit majoritaire obtenu après addition de HBr dans ces conditions ?
- 5) La réaction n'est pas ici stéréosélective. Représenter les différents stéréo-isomères obtenus et expliquer cette absence de stéréosélectivité à l'aide du mécanisme.
- 6) Pourquoi avoir purifié les réactants et travailler en absence de lumière ? Quelle réaction veut-on éviter ? Qui conduirait à quel produit ?
- 7) Ecrire le mécanisme de cette réaction parasite que l'on veut éviter.

Par action de l'ammoniac NH_3 sur les produits obtenus précédemment on obtient de l'amphétamine.

- 8) Quelle est la réactivité de l'atome d'azote de l'ammoniac ? En déduire sur quel site la molécule d'ammoniac va réagir. Justifier un minimum.
- 9) Proposer un mécanisme *très simple* (en deux étapes) qui conduit à l'amphétamine.

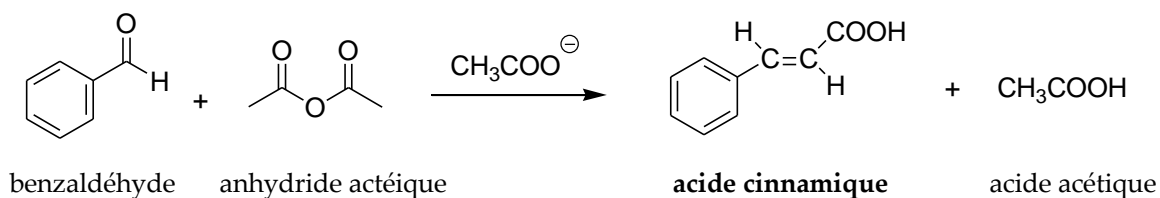
Exercice 2 - Une odeur de jasmin

Le β -bromostyrène ou « jasmin synthétique », dont on a représenté ci-dessous les deux stéréo-isomères, est une molécule utilisée dans l'industrie comme succédané de l'essence naturelle de jasmin (mélange complexe de plusieurs molécules).



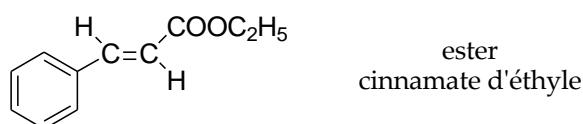
Sa synthèse peut être réalisée au laboratoire en trois étapes à partir du benzaldéhyde.

La première étape, non étudiée dans ce problème, est donnée ci-dessous. On obtient de l'acide cinnamique par une réaction appelée la condensation de Perkin :

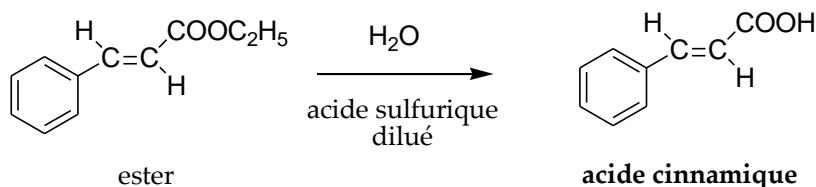


- 1) Préciser le stéréodescripteur de l'acide cinnamique.
- 2) A la fin de cette première réaction, l'acide cinnamique est aisément purifié et récupéré, notamment car il précipite dans l'eau. Comme expliquer simplement sa très faible solubilité dans l'eau ?

L'acide cinnamique peut être également obtenu « naturellement » à partir de l'extrait de cannelle auquel l'ester ci-dessous donne son odeur caractéristique.



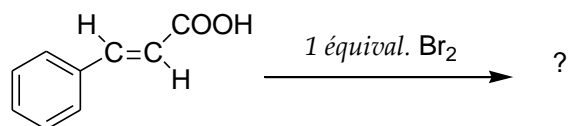
En effet, une simple hydrolyse acide de cet ester, permet d'obtenir l'acide cinnamique.



Il faut néanmoins effectuer un suivi régulier de cette hydrolyse car si l'on laisse l'acide cinnamique trop longtemps en milieu aqueux acide, il peut à son tour réagir.

- 3) Représenter le produit obtenu majoritairement par hydratation de l'acide cinnamique.
- 4) Indiquer le mécanisme de cette réaction d'hydratation et justifier soigneusement la régiosélectivité.

La deuxième réaction de la synthèse du β -bromostyrène est une bromation (addition de Br_2) de l'acide cinnamique. Le dibrome, dangereux et toxique, doit être manipulé avec précautions. Pour cette réaction on dissout au préalable l'acide cinnamique dans du dichlorométhane et on ajoute un équivalent de dibrome (= même quantité de matière) en solution dans le dichlorométhane également.



acide cinnamique

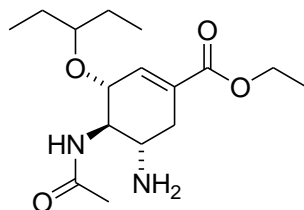
Dans toutes les questions qui suivent la notation « Ph » pour le cycle phényle est bien évidemment autorisée (comme dans l'exercice 1).

- 5) Quels conseils pratiques donner à une personne qui va manipuler du dibrome ?
- 6) L'avancement de cette réaction de bromation est très facile à suivre visuellement. Pour quelle raison ?
- 7) Représenter les différents stéréo-isomères du produit obtenus suite à cette réaction.
- 8) Déterminer les stéréodescripteurs des atomes de carbone asymétriques dans les produits formés.
- 9) Quelle est la relation entre les produits formés ?
- 10) Cette réaction de bromation est stéréosélective. Expliquer ce terme sur l'exemple de la réaction de bromation de l'acide cinnamique.
- 11) Donner les différentes étapes du mécanisme de cette réaction. Justifier la stéréosélectivité.
- 12) La réaction de bromation des dérivés éthyléniques est également stéréospécifique. Expliquer ce terme à l'aide de l'exemple de la bromation de l'acide cinnamique.

La dernière réaction de la synthèse est une réaction d'élimination non étudiée ici. Elle permet d'obtenir à partir des différents stéréo-isomères que l'on vient de synthétiser le β -bromostyrène à l'odeur de jasmin.

Exercice 3 – La grippe

En 1999, les laboratoires Roche et Gilead mettent sur le marché le « célèbre » Tamiflu®, un médicament dont le principe actif, l'Oséltamivir représenté ci-dessous, est capable de lutter contre un large spectre de virus grippaux (comme le virus H5N1 de la grippe aviaire...même si certaines résistances sont apparues dès 2005 pour certaines souches).

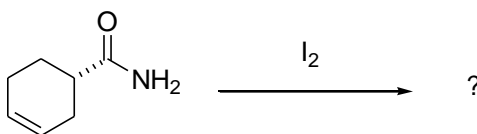


Oséltamivir

- 1) Préciser les stéréodescripteurs des atomes de carbone asymétrique.
- 2) Combien d'autres stéréo-isomères de la molécule présentée peut-on dénombrer ?

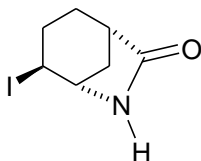
Il existe de nombreuses synthèses de l'Oséltamivir. En mai 2006 E.J. Corey et deux de ses collaborateurs de l'université d'Harvard publient une nouvelle synthèse de cette molécule, mise au point en seulement deux mois (délai rarissime !). Pour la petite histoire, Corey se serait décidé après avoir lu un article de New York Times sur les stocks supposés trop faibles de Tamiflu®. Au-delà du côté spectaculaire, cette synthèse présente de grands avantages : les substrats de départ sont peu coûteux et abondants, la sélectivité au cours de la synthèse est excellente et le rendement global est plutôt satisfaisant (environ 30% après 11 étapes).

Nous allons dans cet exercice nous intéresser tout particulièrement à une des étapes de cette synthèse. On fait réagir du diiode sur le composé représenté ci-dessous en solution dans un solvant (mélange d'éther et de THF).



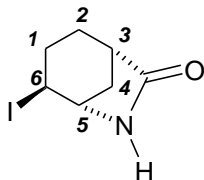
- 3) Vu les réactants en présence, en supposant que le diiode réagit comme le dibrome ou le dichlore, quels sont les deux produits que l'on pouvait penser obtenir *a priori* ? Les représenter. Préciser la relation entre ces deux produits.

On obtient néanmoins avec un bon rendement de 84% la molécule représentée ci-dessous.



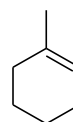
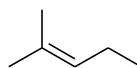
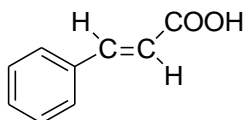
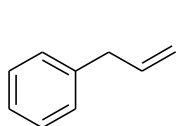
- 4) Proposer un mécanisme « raisonnable » qui permette de rendre compte de l'obtention de ce composé.

- 5) Le produit est reproduit à nouveau ci-dessous. Représenter en perspective le produit obtenu (commencer par représenter le cycle C1 à C6 en conformation chaise avec les liaisons axiales et équatoriales) et montrer qu'en réalité la molécule est bloquée dans une conformation chaise et ne peut certainement pas adopter l'autre conformation chaise.



Exercice 4 – Ozonolyse

Pour le « plaisir » on effectue des ozonolyses réductrices de quelques molécules (certaines rencontrées dans les exercices précédents). Elles sont représentées ci-dessous.



Dans les questions qui suivent la notation « Ph » pour le cycle phényle est bien évidemment autorisée (comme dans l'exercice 1).

- 1) Pour chaque composé ci-dessus, représenter la(les) molécule(s) obtenue(s) suite à cette ozonolyse réductrice.
- 2) Rappeler quels sont les réactifs nécessaires (et dans quel ordre) pour effectuer une ozonolyse réductrice.

- Fin de l'énoncé -