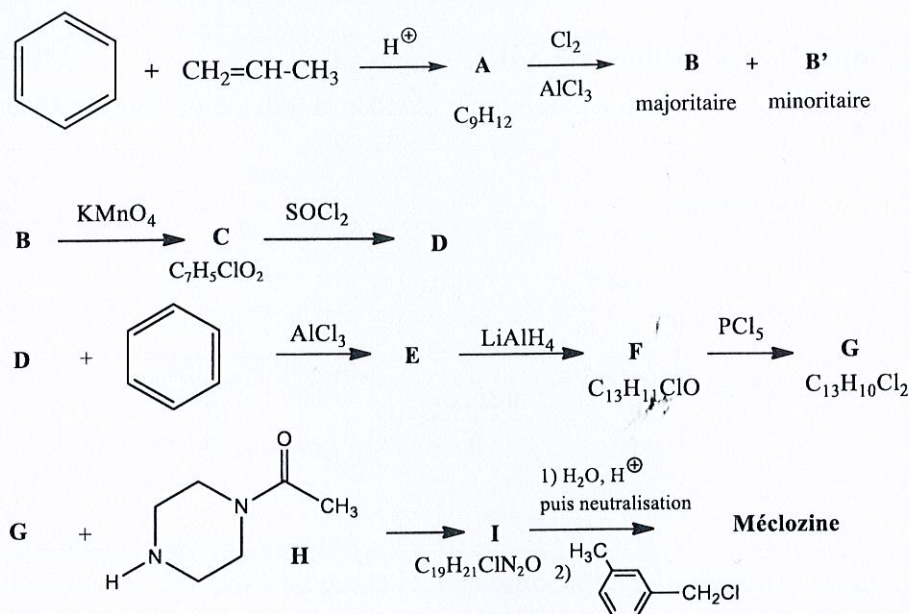


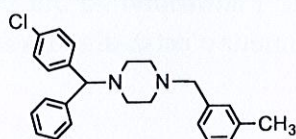
L'utilisation de calculatrices et de téléphones portables est strictement interdite.

**Problème 1 :**

La méclozine est une substance chimique utilisée en pharmacologie comme antihistaminique, c'est un médicament utilisé dans le traitement des allergies. Sa synthèse peut être envisagée selon la suite de réactions ci-dessous :



Méclozine



- 1) Quelle est la nature de la réaction qui conduit à **A** ? Développer le mécanisme de cette réaction et donner la formule topologique de **A**.
- 2) Donner la formule topologique de **B** et de **B'**. Pourquoi **B** est obtenu majoritairement ?
- 3) Donner la formule des composés **C**, **D**, **E**, **F** et **G**.
- 4) **F** est obtenu sous la forme d'un mélange racémique, préciser les stéréoisomères qui constituent ce mélange.
- 5) **G** réagit avec le composé bifonctionnel **H** :
  - a) Préciser les deux fonctions présentes dans **H**,
  - b) Quelle est la nature de la réaction de **H** avec **G**. Donner la formule de **I**.

### Problème 2 :

Le (2S,3S)-2-chloro-3-phénylbutane est traité par une solution de NaOH (1 mole.L<sup>-1</sup>) dans le méthanol. L'étude cinétique montre que l'ordre global est égal à 2. La chromatographie en phase gazeuse permet de séparer deux produits A et A', de formules brutes respectives C<sub>10</sub>H<sub>12</sub> et C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O.

- 1) Donner les formules semi-développées de A et A'.
- 2) Décrire le mécanisme des réactions mises en jeu en représentant dans l'espace le dérivé halogéné de départ, les produits A et A' (préciser le cas échéant la stéréochimie).

### Problème 3 :

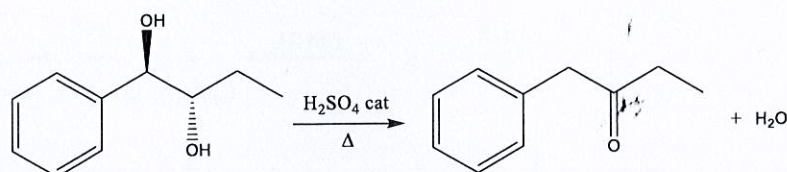
La propanone et le benzaldéhyde (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHO) réagissent en milieu basique pour donner après protonation un produit A qui se déshydrate spontanément en B.

Le cyanure de potassium (KCN) réagit avec B pour donner après protonation C qui présente un centre de chiralité. C se déshydrate pour conduire à D de formule moléculaire (C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N).

Donner les formules des composés A à D.

### Problème 4 :

Expliquer le résultat suivant :



### Problème 5 :

On s'intéresse à la synthèse de l'amitriptyline qui est un psychoanaleptique classé dans la catégorie des stimulants de l'humeur c'est-à-dire des antidépresseurs.

#### 1-Première synthèse :

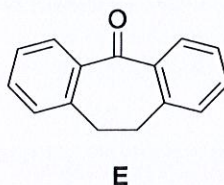
On fait réagir la N,N-diméthylamine (Me<sub>2</sub>NH) sur le propène. On obtient A.

- a) Montrer que le propène possède deux sites électrophiles.
- b) Sachant que la N,N-diméthylamine attaque le propène sur son site le plus éloigné de l'atome d'oxygène, proposer un mécanisme d'obtention de A (A contient un groupe carbonyle).

Le composé A réagit avec le borohydrure de sodium NaBH<sub>4</sub> en excès en solution dans l'éthanol. On isole, après hydrolyse, un composé B qui est ensuite traité par PCl<sub>5</sub> pour conduire à un composé chloré C de formule moléculaire C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>ClN.

- c) Donner les formules de B et C.

Le composé **C** obtenu est traité par du magnésium dans l'éther anhydre. Le composé **D** obtenu est mis à réagir sur le composé **E** et on obtient après hydrolyse acide un composé **F**.

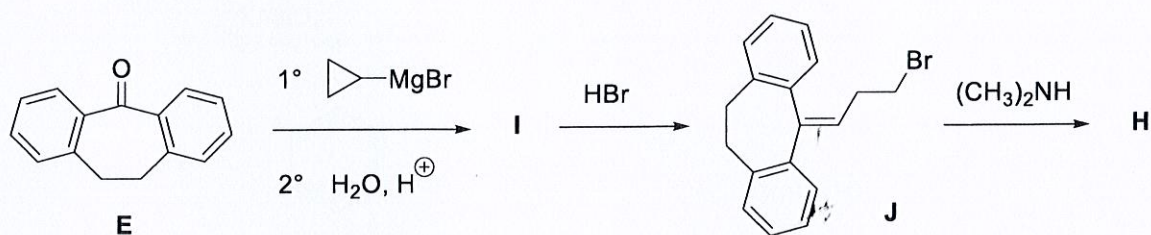


Le composé **F** est alors traité par l'acide sulfurique assez concentré à 80°C et on obtient un sel d'ammonium **G**, qui placé en milieu légèrement basique ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) conduit à l'amitriptyline **H** de formule moléculaire  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}$ .

- d) Donner les formules topologiques de **D**, **F**, **G**, **H**. Préciser le mécanisme de la transformation de **D** à **F**.

## 2-Deuxième synthèse

On peut préparer **H** à partir de **E** selon le schéma réactionnel suivant :



- Donner la formule topologique de **I**.
- Lors de l'action de  $\text{HBr}$  sur le composé **I**, un carbocation intermédiaire stable est formé. Proposer un mécanisme de formation de ce carbocation et justifier sa stabilité. Proposer ensuite le mécanisme d'obtention de **J** à partir de ce carbocation.