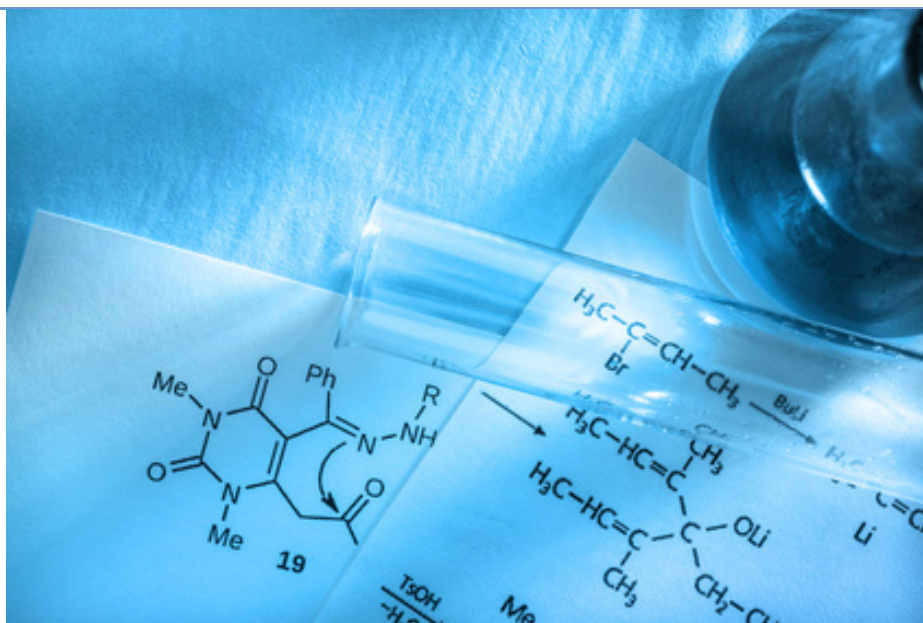


Le ocrriqué



Devoir Surveillé n° 7 – option PC

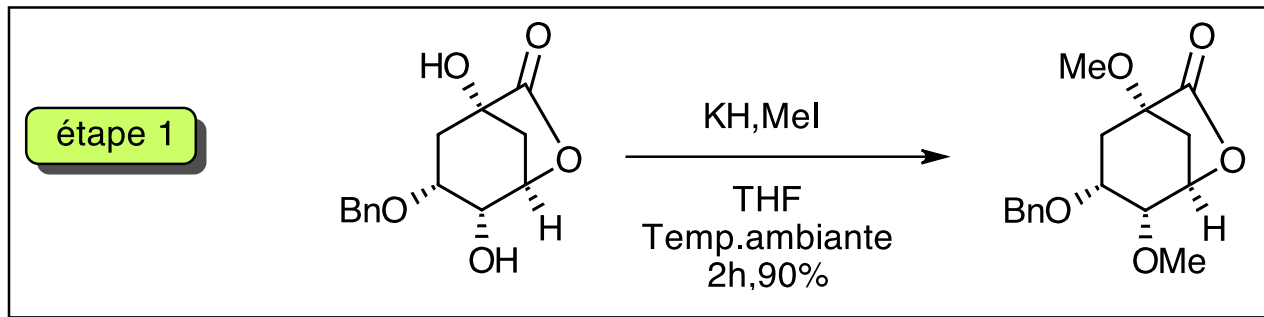
CORRIGE

Durée du devoir : 2 heures

- Répondez clairement aux questions, les réponses attendues sont souvent courtes. Appliquez-vous dans l'écriture des mécanismes réactionnels.
- Il n'est pas nécessaire de tout traiter pour rendre une bonne copie.
- Toutes les réactions étudiées ont été bien entendu vues en cours ! N'innovez pas dans l'écriture de mécanismes improbables.

Exercice 2 : chimie organique / étapes de la synthèse de la réserpine et de la quadrone [extraits de publications de synthèses].

Les premières étapes de la synthèse de la réserpine sont décrites ci-dessous :



1) Comment s'appelle cette première étape ?

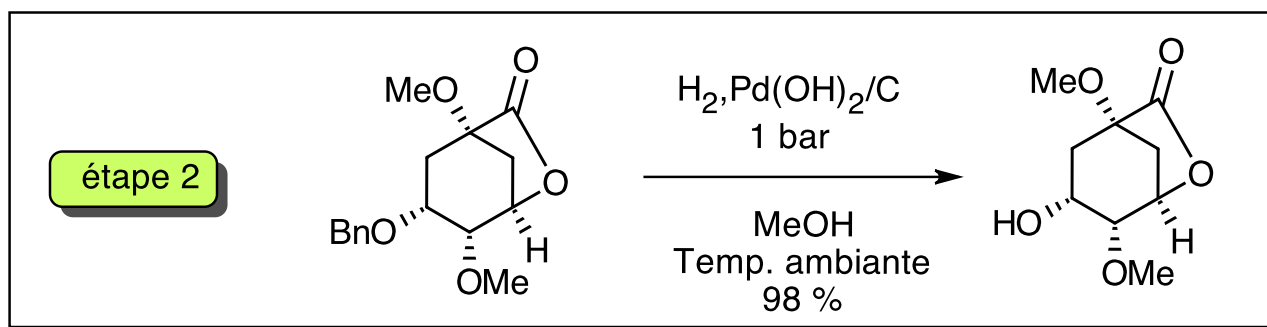
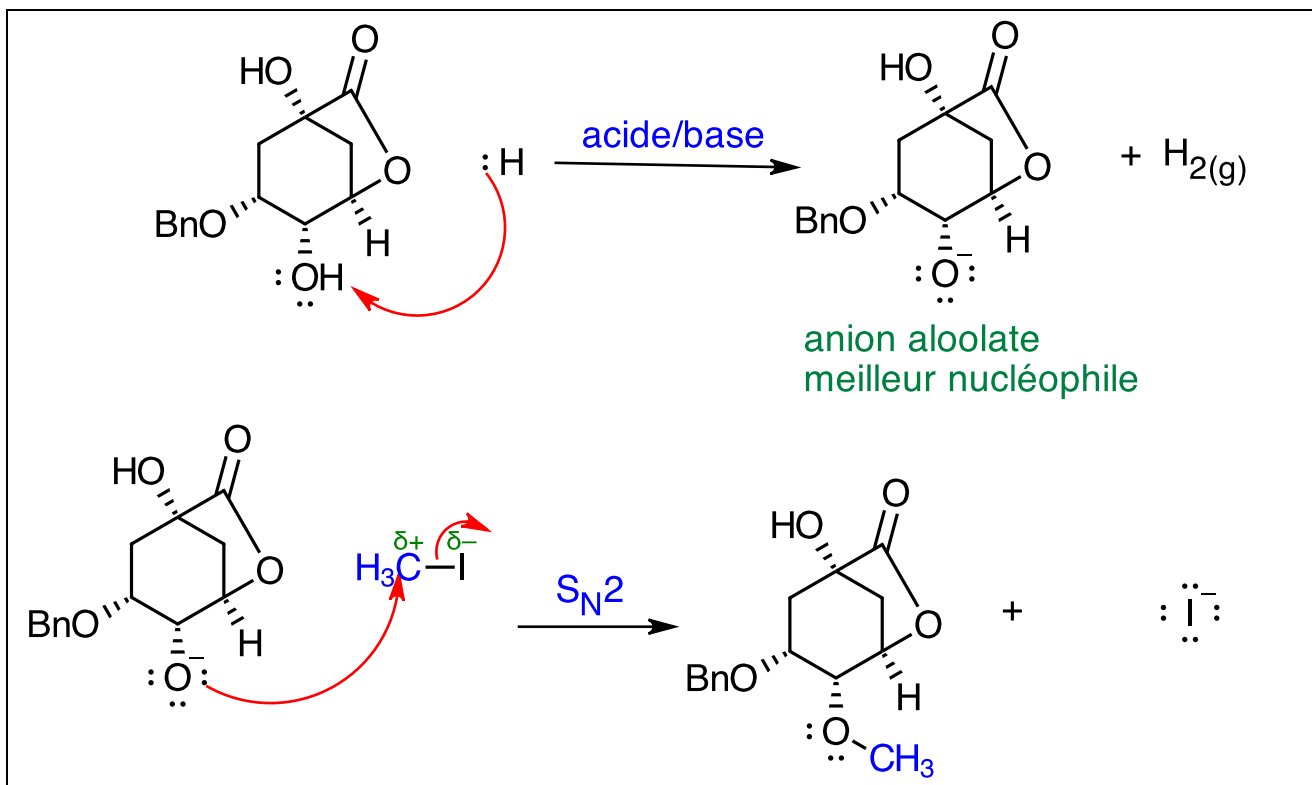
On reconnaît là les deux étapes d'une **synthèse de Williamson**.

KH est un *hydrure basique* qui permet de déprotoner l'alcool et l'anion alcoolate réagit ensuite avec CH_3I , iodure de méthyle.

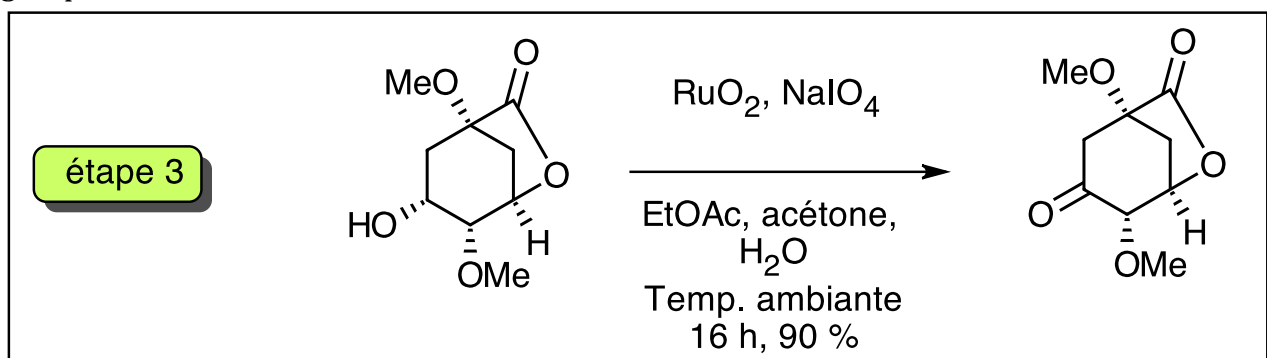
2) Décrire les deux réactions qui la composent en proposant les équations équilibrées.

Première étape : réaction acide/base : déprotonation et exaltation de la nucléophilie de l'alcool, meilleur nucléophile sous sa forme basique, l'anion alcoolate.

Seconde étape : la substitution nucléophile. Cette substitution a lieu sur les deux groupes OH, groupes hydroxyle.



Visiblement, on remarque que cette action du dihydrogène sur le groupe OBn permet la **déprotection du groupe OH** : le groupe OBn subit une **hydrogénolyse**, et on retrouve le groupe OH .



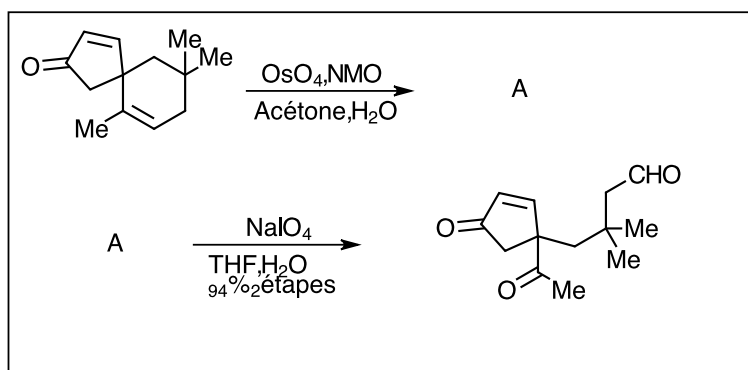
- 3) Quelle est la nature de la transformation ? Citez un autre réactif qui aurait permis la même transformation.

Le groupe OH de l'alcool est transformé en groupe carbonyle de la cétone : la transformation 3 est une **oxydation**, celle d'un alcool secondaire en cétone.

Un réactif qui aurait permis cette transformation est le **réactif de Jones : solution d'oxyde de chrome CrO_3 dans l'acide sulfurique H_2SO_4 concentré.**

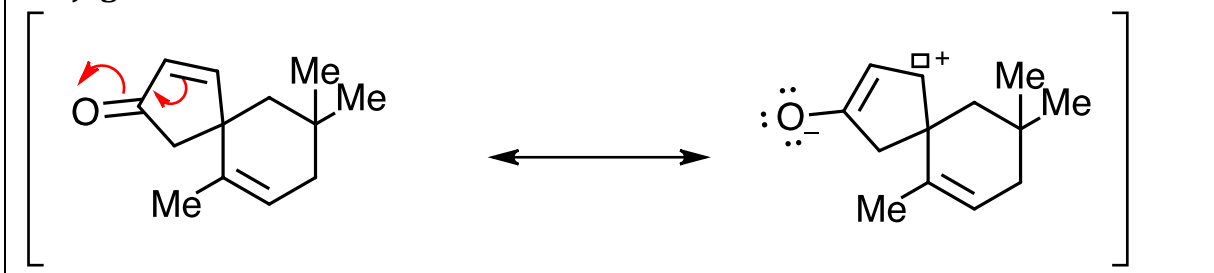
Dans une autre synthèse, la synthèse de la quadrone en 26 étapes, datant de 1982, interviennent notamment les étapes suivantes qui sont étudiées un peu plus en détail...

Après 5 étapes non détaillées ici, le produit ci-dessous est transformé en A.

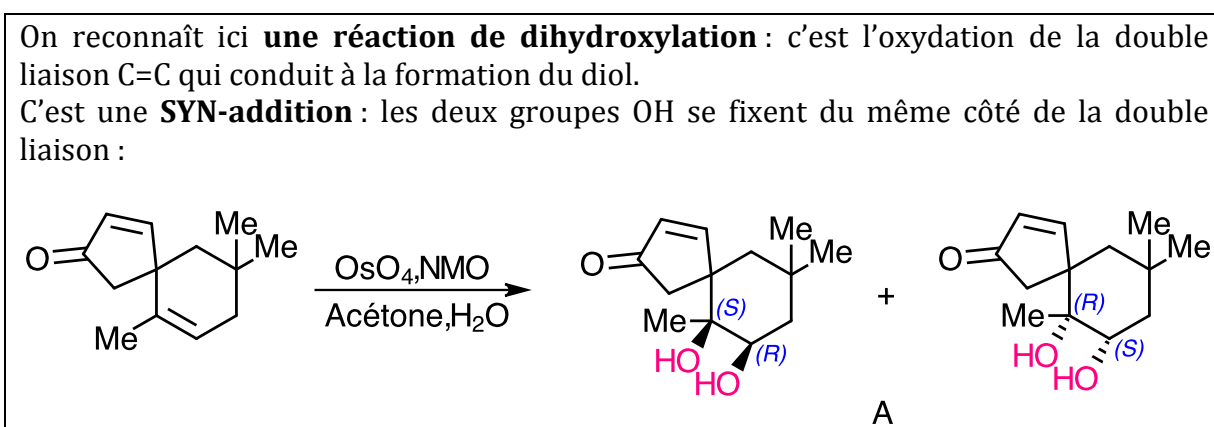


- 1) Justifier soigneusement la réactivité plus faible de la double liaison du cycle à 5 atomes de carbone par rapport à celle du cycle à 6 atomes de carbone.

La liaison double du cycle en C5 est probablement moins réactive parce qu'elle est **conjuguée** :



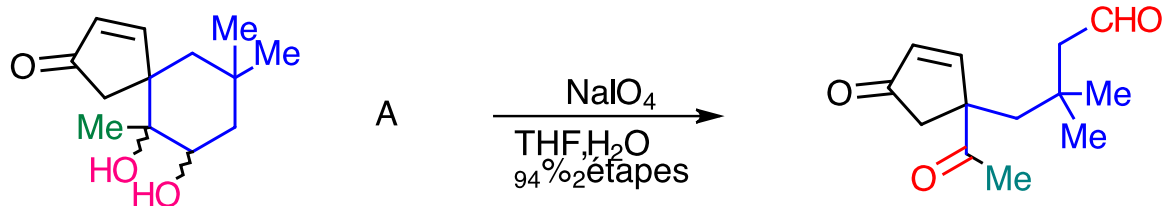
- 2) Représenter A en précisant l'aspect stéréochimique de la réaction.



- 3) Quelle réaction subit alors A dans la deuxième étape ?

Dans la seconde étape, il y a rupture de la liaison C-C, chaque C portant les deux

groupes OH. On obtient ici une fonction cétone et une fonction aldéhyde :



Problème : les alcaloïdes [X ENS ESPCI PC 2015]

Les alcaloïdes sont des substances naturelles azotées basiques comportant systématiquement, à quelques exceptions près, un hétérocycle azoté. Métabolites secondaires produits à partir d'aminoacides par des végétaux, des champignons ou certaines espèces animales, les alcaloïdes constituent le groupe de produits naturels le plus grand et le plus diversifié. Leurs propriétés biologiques très variées (analgésiques, antibiotiques, antifongiques, antitumorales, antipaludiques...) justifient l'intérêt qu'ils suscitent. Il est intéressant de noter qu'à l'heure actuelle, 80% des principes actifs des médicaments contiennent un atome d'azote dans leur structure, et pour plus de la moitié d'entre eux, il s'agit d'un hétérocycle azoté. Dans ce problème, nous nous intéresserons à la famille des alcaloïdes issus du métabolisme de la lysine, en étudiant les étapes initiales de la biosynthèse ainsi que la synthèse totale de deux composés de cette famille : l'allosédamine et la fawcettimine.

I. Synthèse de l'allosédamine

La (-)-allosédamine [14] appartient à la famille des alcaloïdes de *lobelia inflata* extraits d'une plante (« tabac indien ») poussant sur le continent nord-américain et utilisée par les populations locales, au dix-neuvième siècle, pour traiter les problèmes respiratoires malgré sa toxicité à dose élevée. Le cycle azoté à six chaînons de l'allosédamine est issu du métabolisme de la lysine alors que la chaîne latérale provient d'un autre aminoacide, la phénylalanine. Une synthèse de la (-)-allosédamine [14] a été réalisée à partir de l'alcool énantiomériquement enrichi [15] (F.-X. Felpin et J. Lebreton, 2002) ; le début de cette synthèse est décrit dans le Schéma 3.

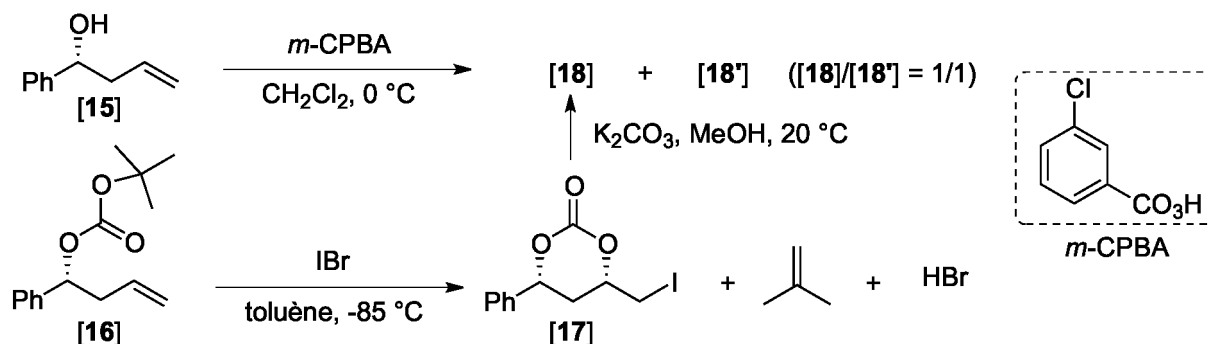
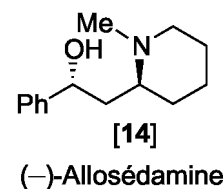
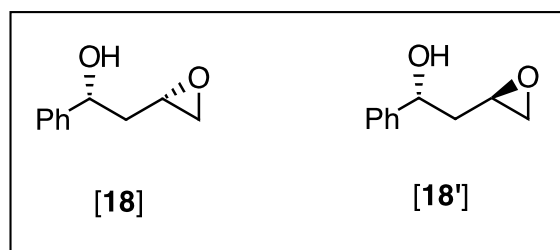


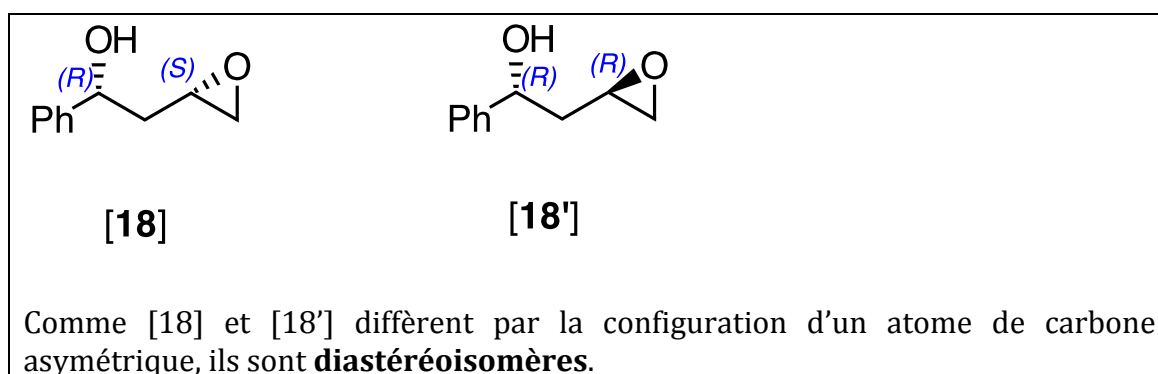
Schéma 3 – Début de la synthèse de la (-)-allosédamine

Le carbonate mixte [16] (synthétisé à partir de l'alcool [15]) réagit d'abord avec le bromure d'iode dans le toluène à - 85 °C pour conduire sélectivement au carbonate cyclique [17]. Le traitement de [17] par le carbonate de potassium dans le méthanol mène ensuite sélectivement au composé [18]. Par ailleurs, l'alcool [15] a été traité par l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque (*m*-CPBA) dans le dichlorométhane à 0 °C et, dans ces conditions, un mélange équimolaire des deux composés isomères [18] et [18'] est obtenu.

La structure des composés [18] et [18'] est décrite ci-dessous :



1) Préciser le lien de stéréoisomérisation entre [18] et [18'].



La fin de la synthèse de la (-)-allosédamine est résumée sur le **Schéma 4**. Seules les deux premières étapes sont étudiées ici.

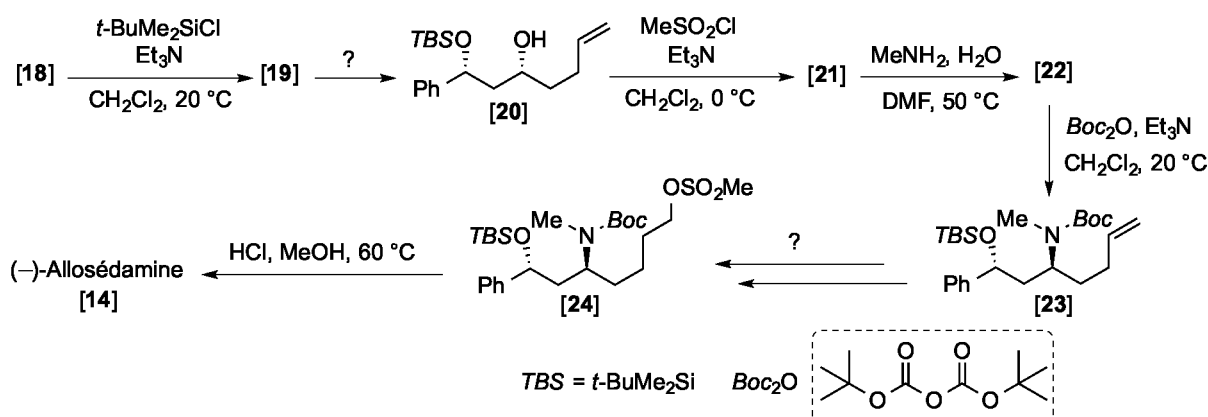
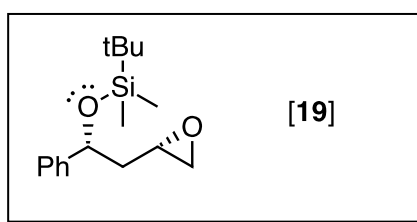


Schéma 4 - Fin de la synthèse de la (-)-allosédamine

Le composé [18] est traité par le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine puis le composé [19] obtenu est transformé en alcool secondaire [20].

L'alcool [20] traité par le chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine conduit au composé [21] (C₂₀H₃₄O₄SSi) qui est ensuite chauffé avec une solution aqueuse de méthylamine dans le diméthylformamide (DMF) pour obtenir l'amine [22]. Après traitement de [22] par le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O), le carbamate de *tert*-butyle [23] est isolé puis transformé en composé [24]. Finalement, le chauffage de [24] en présence d'acide chlorhydrique concentré dans le méthanol à 60 °C s'accompagne d'un dégagement gazeux de dioxyde de carbone et de 2-méthylpropène (l'éther silylé est aussi coupé dans ces conditions fortement acides). Après ajout d'hydrogénocarbonate de sodium solide jusqu'à obtention d'un pH de 9-10 puis extraction par le dichlorométhane et purification par chromatographie sur colonne de silice, la (-)-allosédamine [14] est isolée.

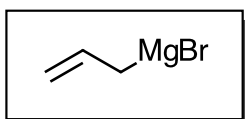
[19] a la structure suivante :



2) Préciser l'intérêt de la réaction menant à [19] dans la synthèse.

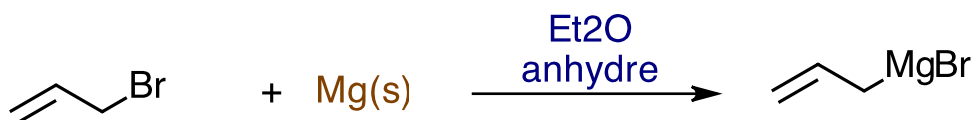
L'intérêt de ce passage à un éther silylé est la **protection du groupe OH**. Nous découvrirons un peu loin sans doute l'intérêt de cette protection.

Un réactif pour transformer [19] en alcool secondaire [20] est le suivant :



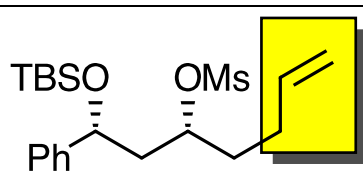
3) Rappeler brièvement l'équation de la réaction de formation de ce réactif, en précisant bien l'état physique des réactifs.

C'est un **organomagnésien** obtenu par la réaction entre le bromure d'allyle et le magnésium, en copeaux, dans un solvant tel que l'éther diéthylique, ou le THF, solvant anhydre pour réussir sa synthèse.

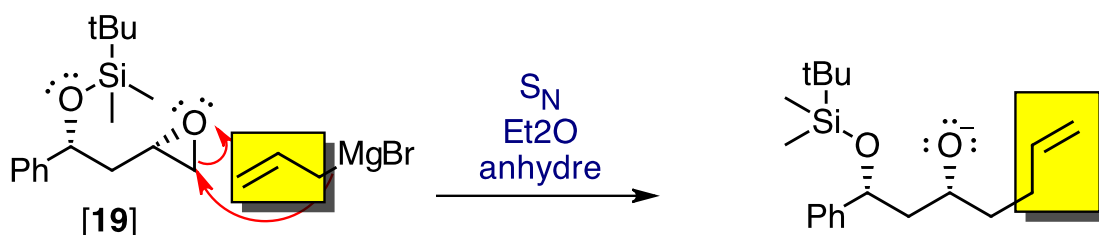


4) Repérer dans la molécule [20] le groupe alkyle de l'organomagnésien. Proposer alors un mécanisme qui illustre l'attaque nucléophile de l'organomagnésien sur le composé [19]. De quelle étape est suivie la réaction de l'organomagnésien ?

On reconnaît bien le groupe allyle de l'organomagnésien dans [20] :

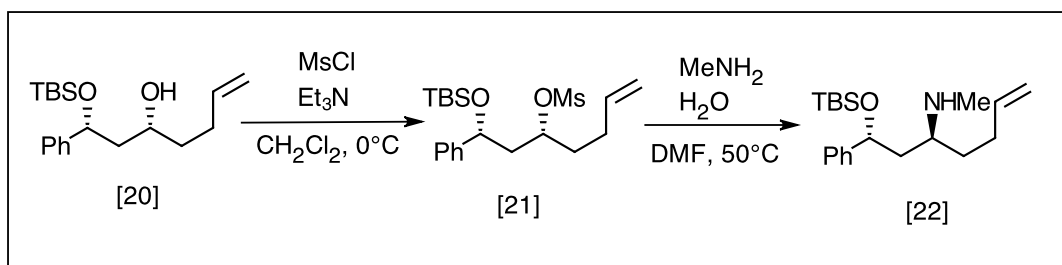


A lieu alors une **substitution nucléophile** sur l'atome de carbone le moins encombré, qui est en même temps le plus électrophile. On a ouverture du cycle et obtention d'un anion alcoolate : l'ouverture du cycle est rendue facile par la rupture de la liaison C-O : il y avait une forte tension de cycle dans ce petit cycle en C3 et le cycle étant peu stable, la rupture de la liaison C-O est ici facile, contrairement à ce que nous avons pu dire dans le cas général.

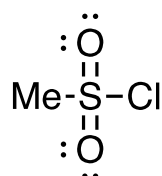


Cette réaction de l'organomagnésien est bien entendu suivie **d'une hydrolyse acide** pour obtenir [20].

Le passage de [20] à [22] peut se résumer ainsi :



MsCl désigne le chlorure de mésyle :



5) Pourquoi ne peut-on pas passer directement de [20] à [22] en utilisant l'amine MeNH_2 ?

Pour deux raisons :

- la première, c'est que le **groupe OH est un mauvais groupe partant**, sous la forme HO^- . Donc on ne peut pas travailler en milieu basique car le nucléofuge n'est pas bon.

- La seconde est que le milieu acide est dans ce cas préférable, mais alors l'amine RNH₂, qui est une base, sera aussi protonée, et il n'y aura donc plus de doublet libre porté par N, donc plus de propriétés nucléophiles...

Conclusion : **la transformation « directe » R-OH en R-NH₂ n'est jamais possible.**

6) Quel est alors l'intérêt de passer par l'intermédiaire [21] ?

Cela permet de convertir **le groupe OH en un bon groupe partant**, sous la forme d'un mésylate.

Le groupe OMe est un bon groupe partant en effet.

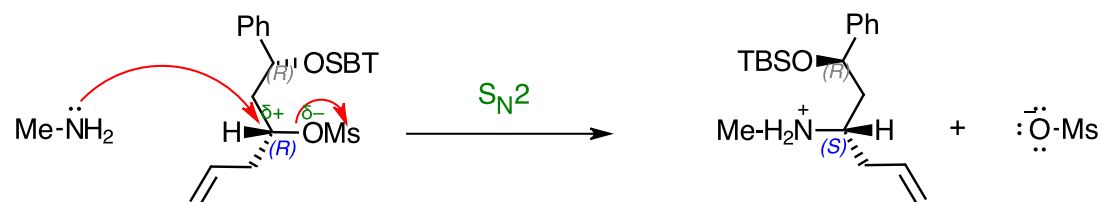
7) Nommer la réaction permettant le passage de [21] à [22]. Détailler le mécanisme réactionnel sachant qu'une dernière étape est la déprotonation d'un ion ammonium conduisant à l'amine [22].

Après avoir obtenu le mésylate, il y a une substitution nucléophile entre [21] et l'amine.

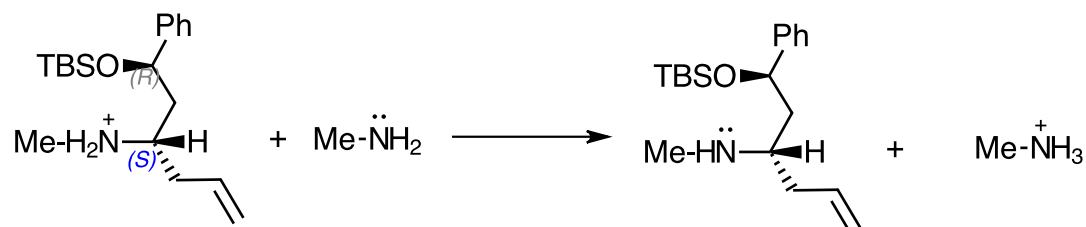
Le dérivé qui s'apparente désormais à un dérivé RX peut subir une substitution par un mécanisme S_N1 ou S_N2.

Comme dans le produit [22], il y a une inversion de configuration que l'on peut noter, nous allons donc proposer le mécanisme de type S_N2, en une étape.

Proposons donc ce mécanisme :



Puis une réaction acide/base, où la base st par exemple l'amine en excès, permet d'obtenir [22] :



III. Synthèse totale de la fawcettimine

La fawcettimine [29], isolée pour la première fois en 1959, appartient à la famille des alcaloïdes de *lycopodium* qui possèdent des structures polycycliques originales, et sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Ces alcaloïdes sont en partie issus du métabolisme de la lysine. Ainsi, la fawcettimine [29] possède une structure tétracyclique et un motif carbinolamine qui est en équilibre avec une forme ouverte dicéto-amine tricyclique [30] (Schéma 6).

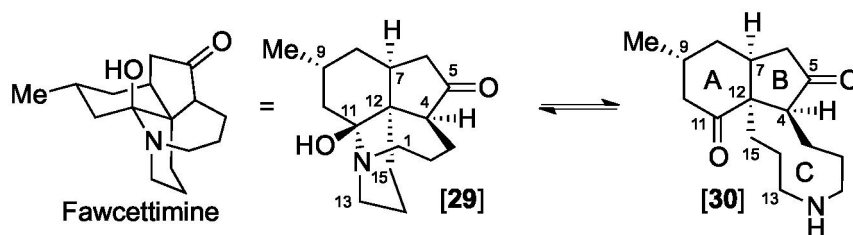


Schéma 6 - Équilibre de la fawcettimine avec sa forme ouverte

Dans cette partie, une synthèse totale de la fawcettimine est étudiée (G. Pan et R. M. Williams, 2012). Elle débute par l'élaboration du cycle B de [30] à partir du bromocétal [31] selon le Schéma 7.

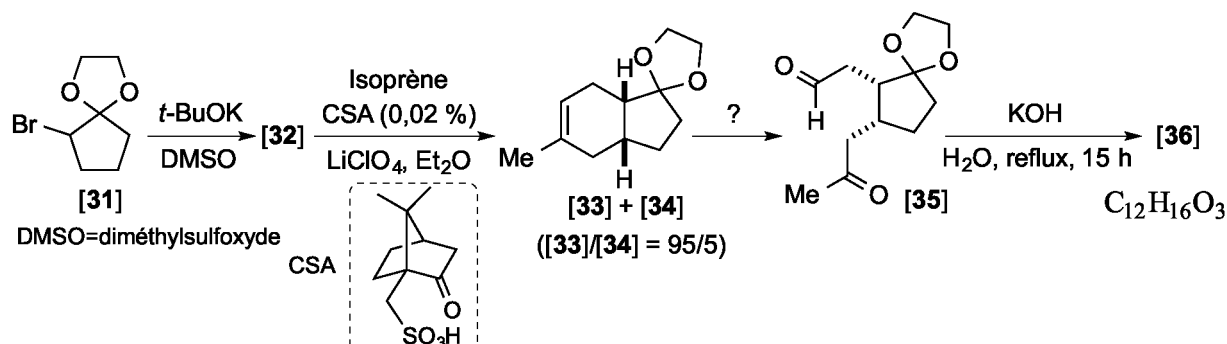
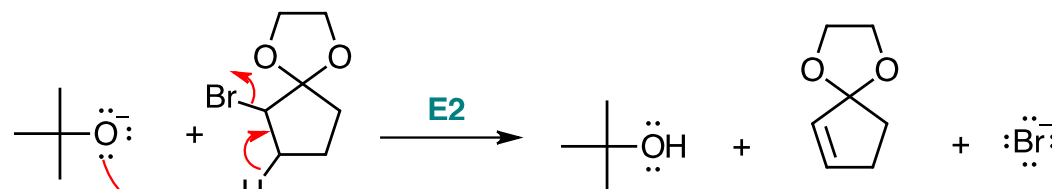


Schéma 7 - Construction du cycle B de la fawcettimine

- 8) *t*-BuOK est une base très forte. Indiquer quel type réaction permet de passer de [31] à [32]. Donner la structure de [32].

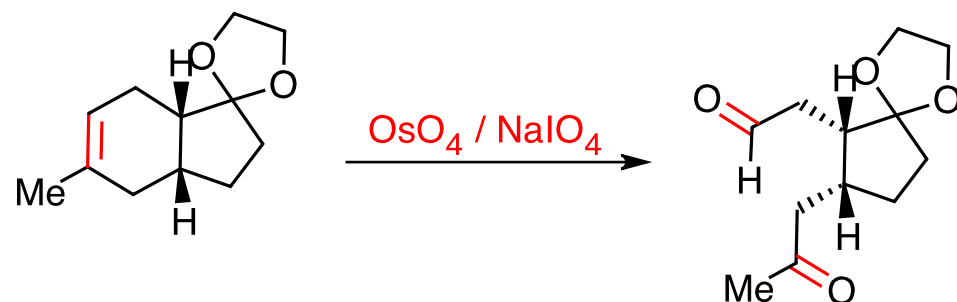
t-BuOK est une base très forte, il y a une réaction de β -élimination :



- 9) Comment peut-on transformer [33] et [34] en [35] ?

Il y a une ouverture du cycle après rupture de la double liaison C=C : on pense à

une oxydation de Lemieux-Johnson.



Le bicycle A-B de [30] est ensuite élaboré à partir de [36] en accord avec le Schéma 8.

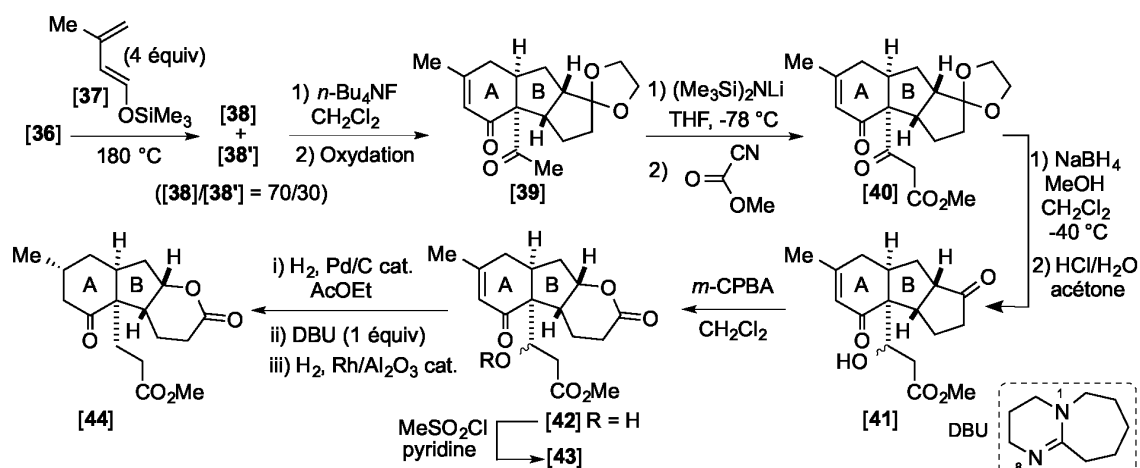
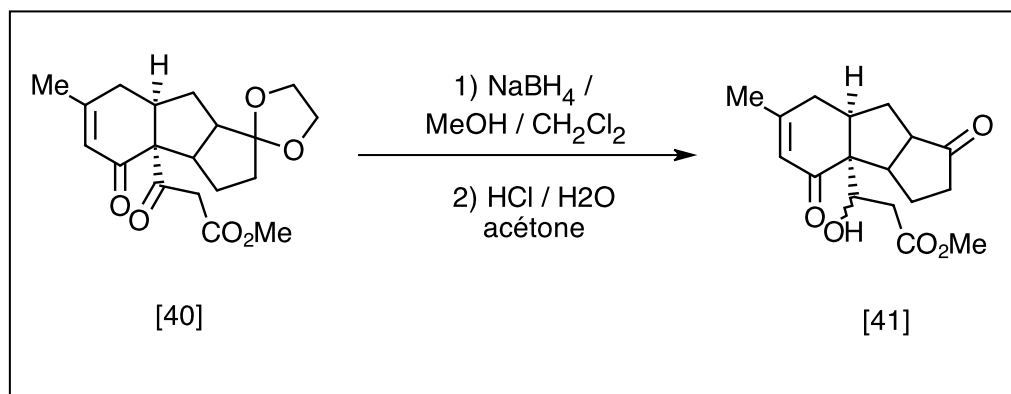


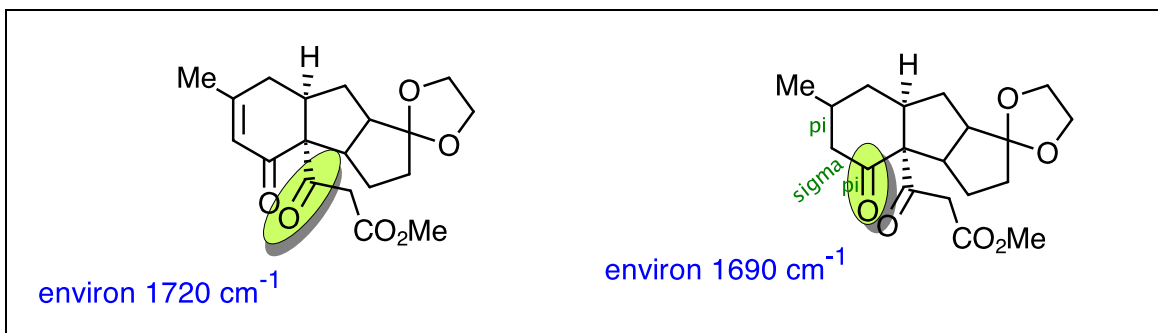
Schéma 8 - Construction du bicycle A-B de la fawcettimine

Intéressons-nous au passage de [40] à [41]. Il est représenté ci-dessous et repris ci-dessous, sans les lettres A et B désignant les cycles, et deux atomes d'hydrogène, allégeant l'écriture :

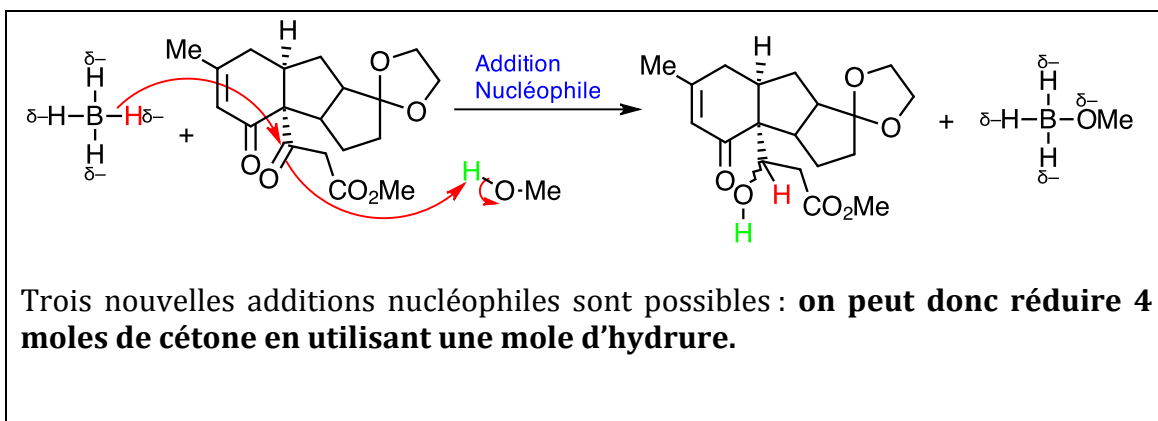


- 10) La molécule [40] possède 2 fonctions cétones. Peut-on distinguer ces deux fonctions en spectroscopie infra-rouge ?

L'une est conjuguée, et cela diminue la force de cette liaison, engendrant un déplacement du nombre d'onde s d'environ 30 cm^{-1} vers les valeurs plus faibles.



11) Ecrire le schéma réactionnel montrant la réduction de la cétone [40] en alcool [41].



Données :

Numéros atomiques de H : 1

de C : 6

de O : 8

FIN DU CORRIGE