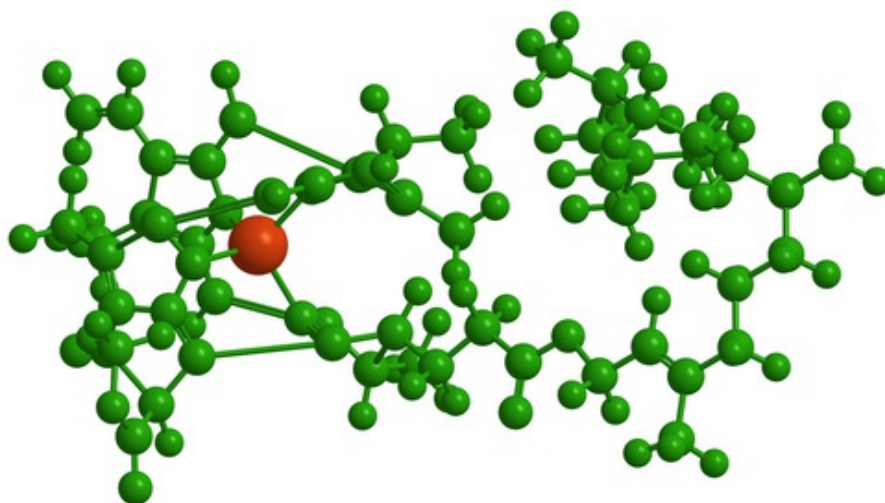




Pour s'entraîner avec des indications correspondant aux questions que vous devez vous poser.

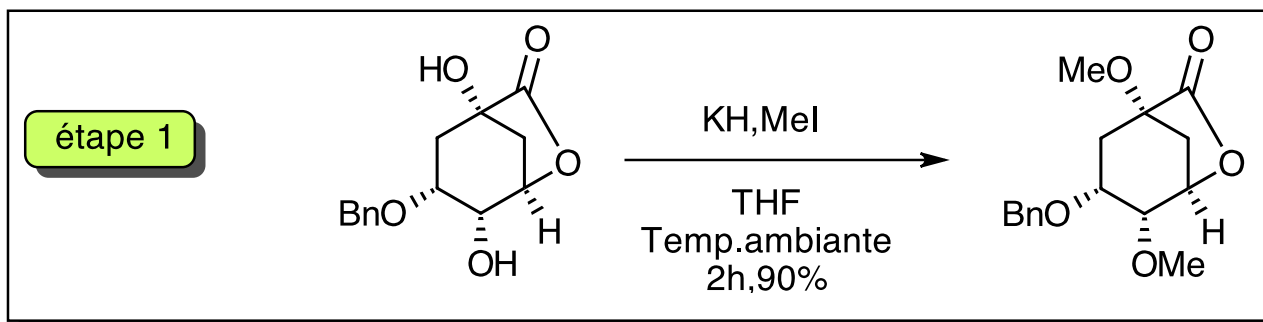


Devoir Surveillé n° 7 – option PC

S'entraîner

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

Les premières étapes de la synthèse d'une molécule qui s'appelle la réserpine sont décrites ci-dessous :

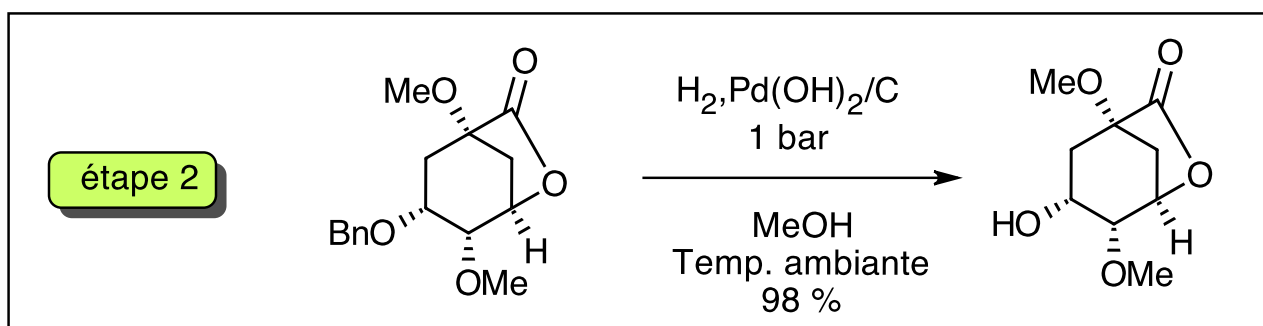


1) Comment s'appelle cette première étape ?

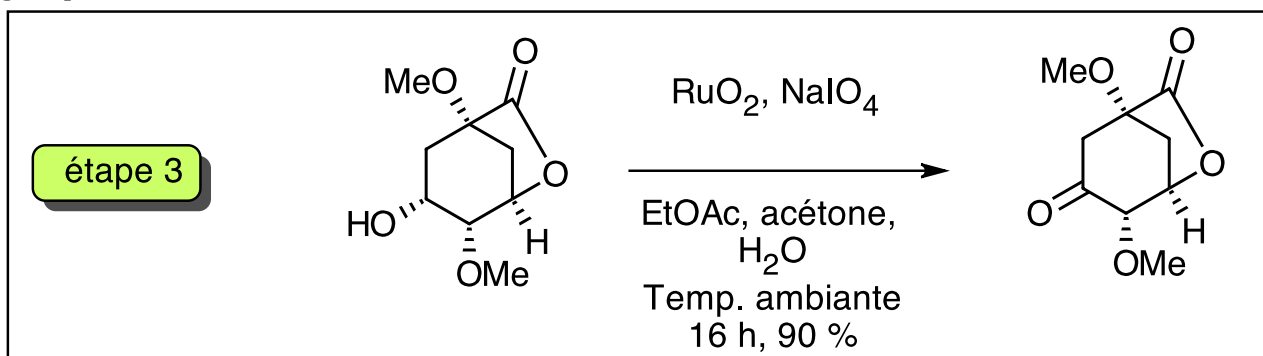
Regardez quelle fonction a été modifiée et qu'est-elle devenue ?
 Quelle est la fonction créée ?
 Qu'est-ce que « KH » ? C'est K^+ et H^- : H^- est l'ion hydrure, et c'est une base forte.
 Qu'est-ce que MeI : c'est $\text{CH}_3\text{-I}$, qui subit des $\text{S}_\text{N}2$ facilement.
 Finalement, vous avez dû reconnaître le nom d'une synthèse aussi connue par les chimistes qu'une marque de rasoir 😊...

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

Poursuivons...



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.



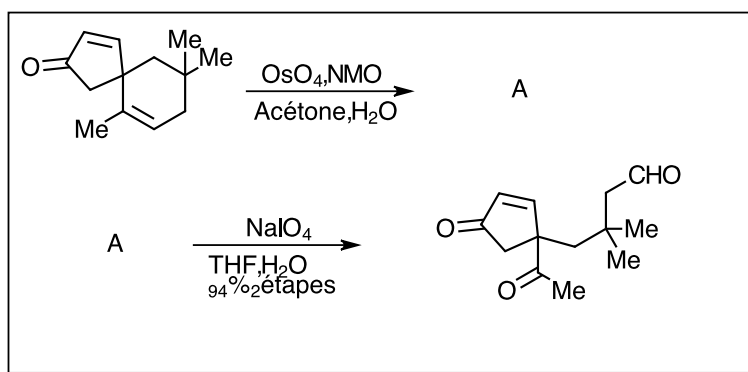
3) Quelle est la nature de la transformation ? Citez un autre réactif qui aurait permis la même transformation.



Regardez quelle fonction a été modifiée et qu'est-elle devenue ?
Quelle est la fonction créée ?
Reconnaitre alors la nature de la réaction : addition ? substitution ?
élimination ? oxydation ? réduction ?
Vous devez citer le nom d'un réactif utilisé en TP lundi dernier
(surtout si vous avez synthétisé le camphre)

Dans une autre synthèse, la synthèse de la quadronne 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.



POUR répondre aux questions suivantes :

Examinez les deux formules topologiques.
Qu'est-ce qui a changé ? Qu'a-t-on ouvert ?

Quels sont les réactifs ?

OsO₄/NMO doit vous faire penser à une réaction vue dans le chapitre Oxydation des alcènes. Il n'y a rien d'autres donc ce n'est pas une oxydation clivante.

Par contre, ensuite, on utilise NaIO₄, oxydant fort, et vous avez obtenu deux groupements carbonyle.

A examiner par vous.

Vous ne pouvez pas là proposer une oxydation de Lemieux-Johnson car ce n'est pas ensemble que OsO₄ ET NaIO₄ sont utilisés...

- 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.



Récitez votre table de conjugaison chimique...

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

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

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'acides aminés 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 acide aminé, 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.

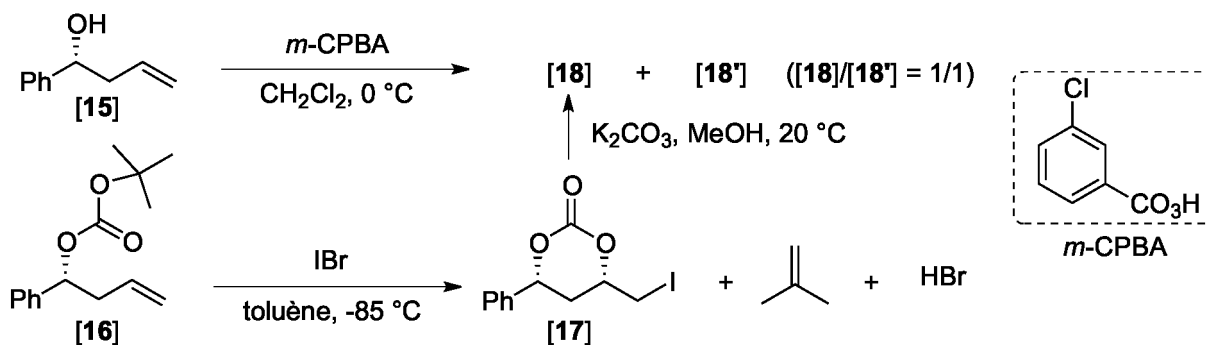
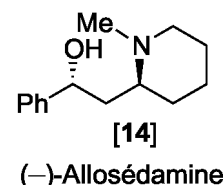
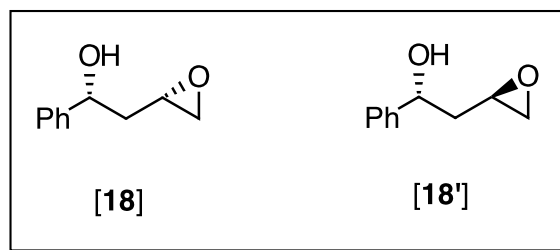


Schéma 3 – Début de la synthèse de la (-)-allosédamine


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 *mé*ta-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 stéréoisométrie entre [18] et [18'].



Non pas d'aide : vous devez dire s'ils sont donc énantiomères ou diastéréoisomères.
Il faut bien le justifier cependant.

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

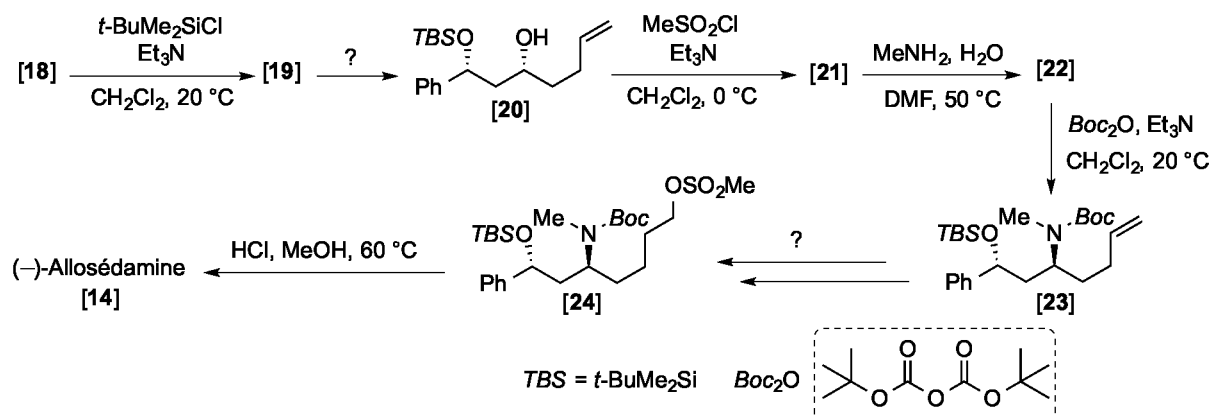


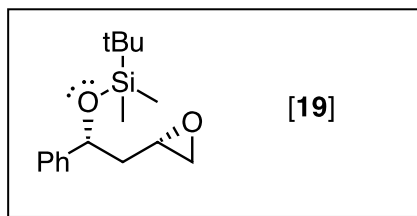
Schéma 4 - Fin de la synthèse de la (-)-allosédamine

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].

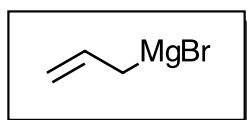
L'alcool [20] traité par le chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine conduit au composé [21] (C₂₀H₃₄O₄SSi) qui est ensuite chauffé avec une solution aqueuse de méthylamine dans le diméthylformamide (DMF) pour obtenir l'amine [22]. Après traitement de [22] par le dicarbonate de di-*tert*-butyle (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 :



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



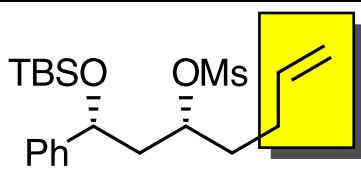
- 2) Rappeler brièvement l'équation de la réaction de formation de ce réactif, en précisant bien l'état physique des réactifs.

	<p>Pas d'aide...</p>
--	----------------------

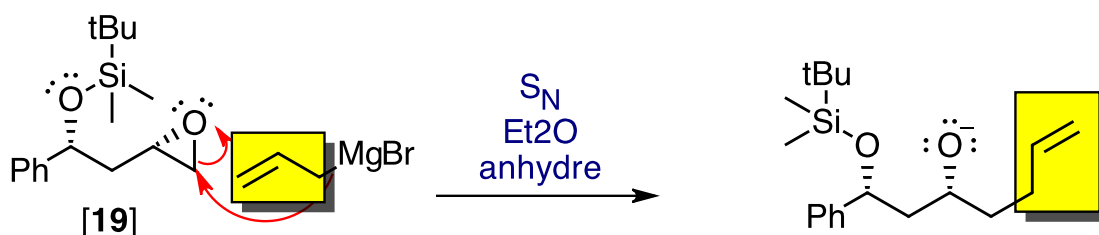
- 3) Repérer dans la molécule [20] le groupe alkyle de l'organomagnésien. Proposer alors un mécanisme qui illustre l'attaque nucléophile de l'organomagnésien sur le composé [19]. De quelle étape est suivie la réaction de l'organomagnésien ?

	<p>Pas facile, elle ne serait pas dans le devoir de jeudi</p> <p>Je vous laisse la réponse ...</p>
--	--

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

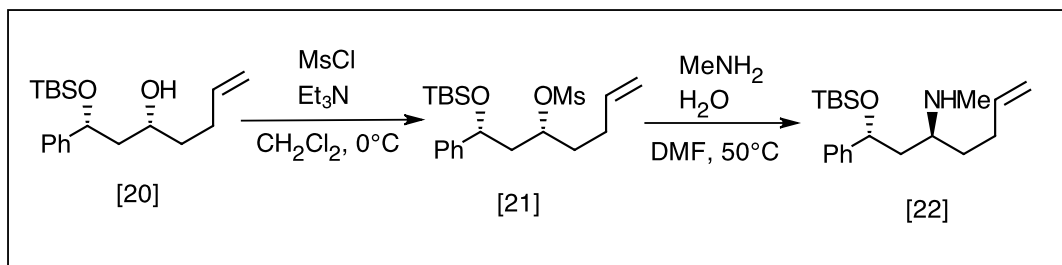


A lieu alors une **substitution nucléophile** sur l'atome de carbone le moins encombré, qui est en même temps le plus électrophile. On a ouverture du cycle et obtention d'un anion alcoolate : l'ouverture du cycle est rendue facile par la rupture de la liaison C-O : il y avait une forte tension de cycle 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.

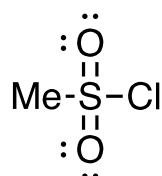


Cette réaction de l'organomagnésien est bien entendu suivie **d'une hydrolyse acide** pour obtenir [20].

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



MsCl désigne le chlorure de mésyle :



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



Pas facile, elle ne serait pas dans le devoir de jeudi

Je vous laisse la réponse ...

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 RNH_2 , 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.**

5) 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.

6) 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].



Examinez les deux formules topologiques.

Qu'est-ce qui a changé ? On a remplacé un groupe par un autre. La configuration du C a changé.

Un groupe prend la place d'un autre. En PCSI, ça s'appelle une :

- a- substitution
- b- élimination
- c- oxydation
- d- réduction

Tout ce qui précède a converti un OH en BGP
L'amine MeNH_2 est nucléophile car l'atome d'azote porte un doublet libre.

Vous voyez ???

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).

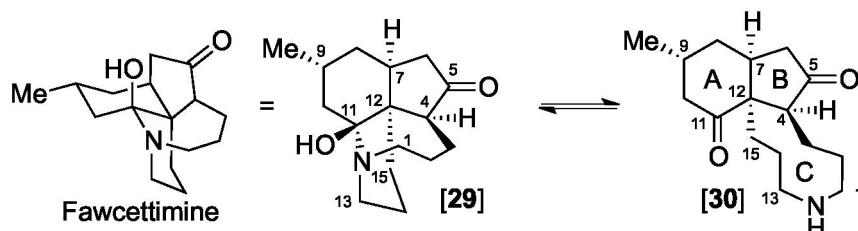


Schéma 6 - Équilibre de la fawcettimine avec sa forme ouverte

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.

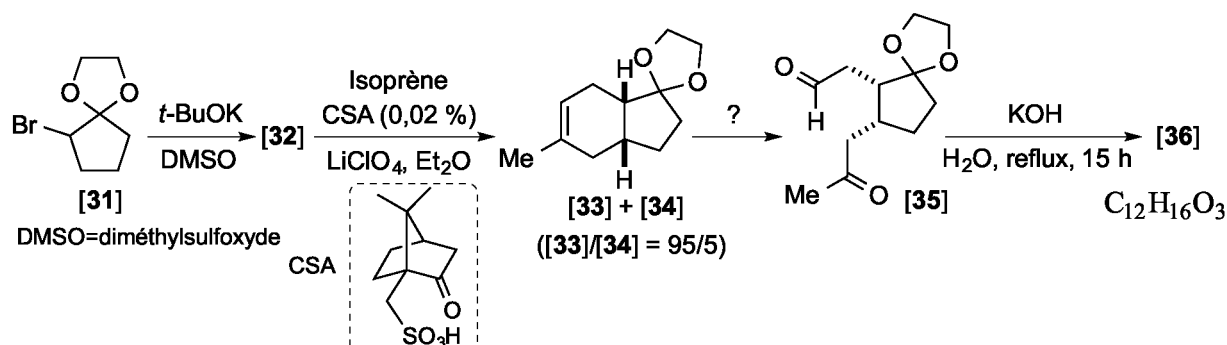


Schéma 7 - Construction du cycle B de la fawcettimine

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



OK, il y a une base forte. *t*BuOK, c'est K⁺ et *t*BuO⁻ ; regardez dans le cours : *t*BuO⁻ est une base très forte très encombrée (c'est l'anion alcoolate de *t*BuOH, le 2-méthylpropan-2-ol).

Elle est opposée à quoi ?

A une molécule avec « deux yeux ronds » : on n'en a pas vu en cours. A cette molécule qui porte un atome de brome.

Donc cette molécule à lunettes est un dérivé RX...

RX et base forte donc...répondez bien sinon vous êtes éliminé(e)...

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

	<p>Là encore, que s'est-il passé ?</p> <p>Un cycle a été ouvert. Une double liaison a été cassée. En fait :</p> <p>C=C est devenue C=O et O=C</p> <p>Répondez le mieux possible maintenant...en citant bien le(s) réactif(s)</p>
--	--

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

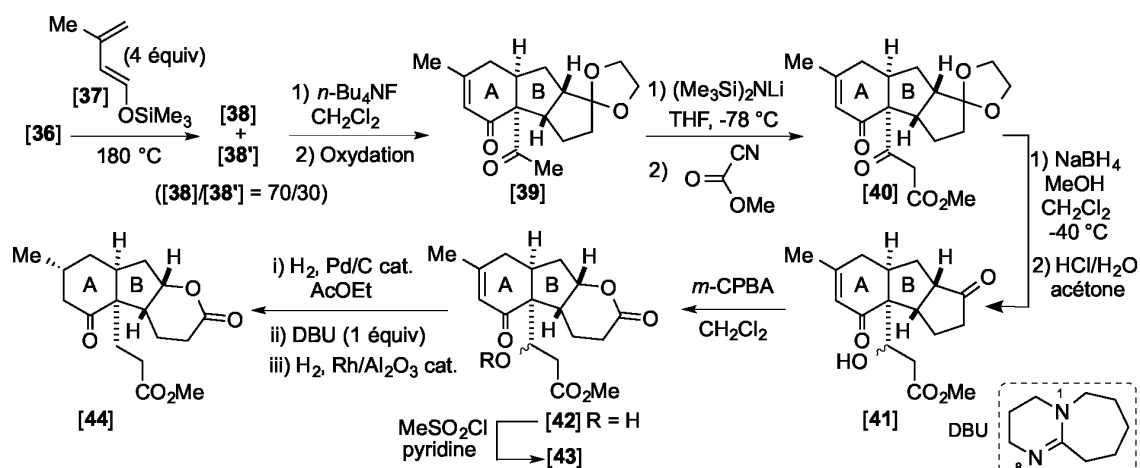
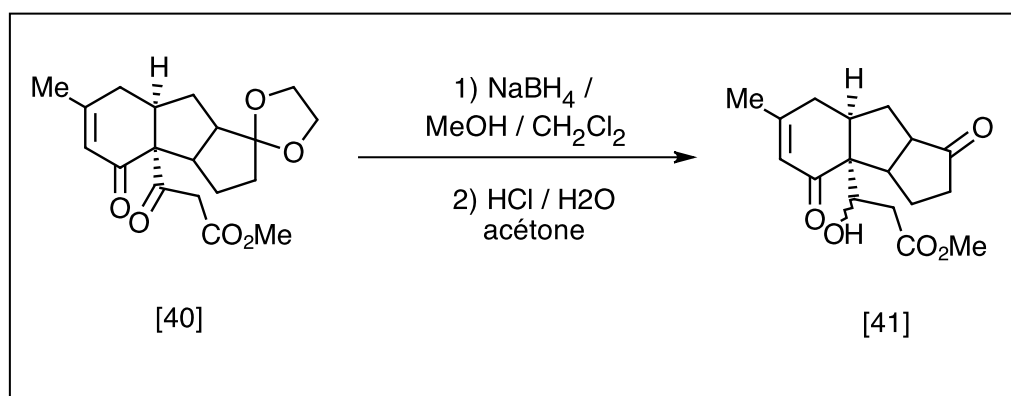


Schéma 8 - Construction du bicyclic A-B de la fawcettimine

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 :



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



Récitez votre table de conjugaison chimique...

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



Occupez-vous uniquement de la réduction de la cétone en alcool, et pas du tout de l'autre modification de la molécule.

C'est dans le cours et dans le compte-rendu de TP de lundi.

Données :

Numéros atomiques de H : 1

de C : 6

de O : 8

FIN DU CORRIGE