



Devoir surveillé de chimie n°6

Classe de PCSI 7 option PC

Durée de l'épreuve : 2 heures

On rappelle que **la rédaction et la présentation doivent être soignées**, les réponses doivent être **justifiées** (avec concision) et les principaux résultats doivent être **encadrés**. Des points seront retirés en cas de non respect de ces consignes.

Usage des calculatrices : interdit

Alcaloïdes : biosynthèse et synthèse totale

Les alcaloïdes sont des substances naturelles azotées basiques comportant systématiquement, à quelques exceptions près, un hétérocycle azoté. Métabolites secondaires produits à partir d'amino-acides 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 leur biosynthèse ainsi que la synthèse totale de deux composés de cette famille : l'allosédamine et la fawcettimine.

I) De la lysine aux pipéridines substituées

La lysine [1] est un acide α -aminé naturel dont la transformation en Δ^1 -pipéridine [4], constitue le point de départ de la biosynthèse de certains alcaloïdes. Les premières étapes de cette transformation sont habituellement représentées par le Schéma 1 suivant :

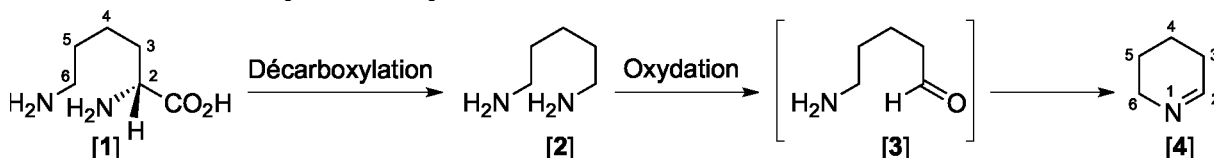
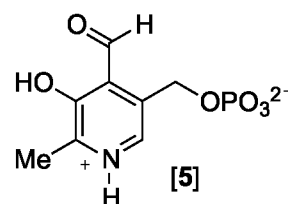


Schéma 1 – Formation de la Δ^1 -pipéridine [4] à partir de la lysine

La première étape de la biosynthèse de [4] est la décarboxylation de la lysine [1] catalysée par une enzyme (décarboxylase) associée au phosphate de pyridoxal [5] comme cofacteur. Ce cofacteur réagit tout d'abord avec la lysine [1] pour conduire intermédiairement à une imine [6].



De manière générale, les aldéhydes réagissent avec les amines primaires pour conduire à des produits de condensation de formule générale **A**, appelés imines, et de l'eau (Schéma 2). La formation des imines **A** est un processus équilibré renversable. Cet aspect est particulièrement important dans les transformations biosynthétiques étudiées.

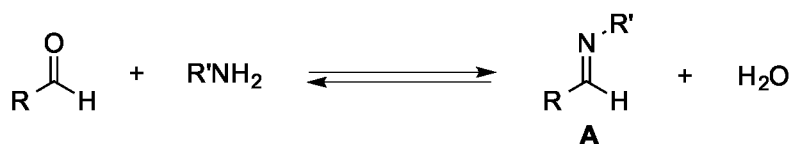


Schéma 2 – Formation d'une imine à partir d'un aldéhyde

Lorsque cette réaction est menée en milieu acide, on peut proposer un mécanisme s'apparentant à celui de l'acétalisation-rétoacétalisation, constitué de 5 actes élémentaires que l'on peut décrire de la manière suivante :

- activation de l'électrophilie du carbonyle par protonation ;
- addition nucléophile de l'amine sur le groupe ainsi activé ;
- réaction acido-basique intramoléculaire ;
- élimination de l'eau et formation d'un ion iminium ;
- déprotonation de l'iminium pour obtenir l'imine **A**.

1) À partir des réactifs du schéma 2, représenter les différentes étapes a) à e) de ce mécanisme en utilisant le symbolisme des flèches courbes.

Pour synthétiser des imines en laboratoire avec de bons rendements, une technique expérimentale, dans le cas où les composants sont peu volatils, consiste à chauffer un mélange d'aldéhyde et d'amine primaire en solution dans le benzène ou le toluène, en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS), en utilisant un montage à reflux équipé d'un séparateur de Dean-Stark.

- Dessiner le montage précédent et expliquer en quelques lignes son intérêt et son principe de fonctionnement.
Quel est l'intérêt de l'APTS ?
- Déterminer la configuration absolue de la lysine [1]. Cette molécule est-elle chirale ?
- Par application du schéma 2, indiquer la structure de l'imine [6] issue de la condensation du groupe amino de la lysine en position 2 et du phosphate de pyridoxal [5].

On donne les différents pK_a compris entre 1 et 14 pour les différentes fonctions contenues dans l'imine [6] :

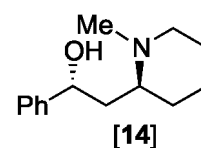
couple	pK_a
acide carboxylique/carboxylate	≈ 3
phénol/phénolate	$\approx 3,5$
pyridinium/pyridine	6,1
iminium/imine	≈ 8
ammonium/amine	≈ 10

- Retrouver chacune des fonctions apparaissant dans le tableau précédent sur la structure de [6] écrite à la question précédente.
- Lorsque l'imine [6] est placée dans un milieu de pH physiologique (voisin de 7), déterminer sous quelle forme acide ou basique se trouvera chacune des fonctions et écrire la structure complète de [6] à ce pH.
- Comment peut-on expliquer la valeur aussi basse du pK_a du couple phénol/phénolate dans cette molécule par rapport à la valeur habituelle ?

Au sein du site actif de l'enzyme, l'imine [6] formée subit une décarboxylation conduisant à un anion intermédiaire [7]. À partir de l'intermédiaire [7], deux voies de biosynthèse sont envisageables pour accéder au 5-aminopentanal [3] qui se cyclise ensuite spontanément en Δ^1 -pipéridéine [4]. Ces étapes ne seront pas étudiées dans ce devoir.

II) Synthèse de l'allosédamine

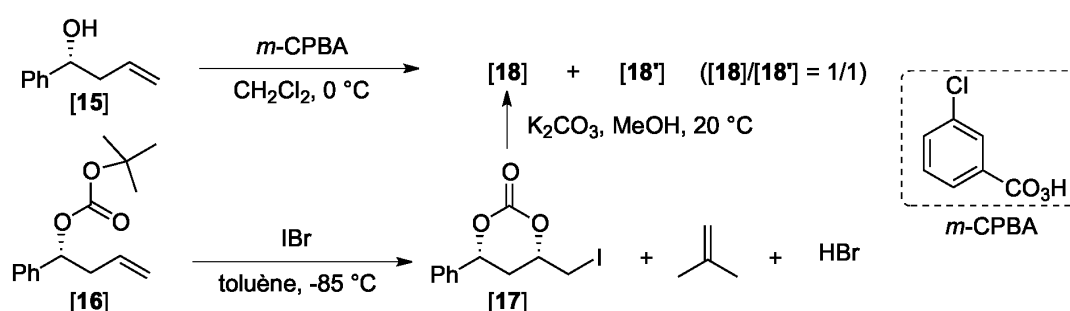
La (-)-allosédamine [14] appartient à la famille des alcaloïdes de *lobelia inflata* extraits d'une plante (« tabac indien ») poussant sur le continent nord-américain et utilisée par les populations locales, au dix-neuvième siècle, pour traiter les problèmes respiratoires malgré sa toxicité à dose élevée. 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.



(-)-Allosédamine

- 8) Quelle est la signification du (-) dans le nom : (-)-allosédamine ? Comment peut-on mettre en évidence cette propriété (schéma de l'appareil non demandé) ?
- 9) Combien la (-)-allosédamine possède-t-elle d'atomes asymétriques ? Combien possède-t-elle de stéréo-isomères ?

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.



Dans le spectre de RMN du proton du composé [17] (enregistré à 200 MHz dans $CDCl_3$), les signaux suivants sont observés :

Déplacement chimique	Multiplicité du signal observé, constantes de couplage	Intégration
7,48 – 7,28 ppm	multiplet	5H
5,49 ppm	doulet de doublets, $J = 11,9$ Hz et $J = 2,9$ Hz	1H
4,65 ppm	multiplet	1H
3,47 ppm	doulet de doublets, $J = 10,7$ Hz et $J = 4,4$ Hz	1H
3,33 ppm	doulet de doublets, $J = 10,7$ Hz et $J = 7,3$ Hz	1H
2,65 ppm	doulet de triplets, $J = 14,3$ Hz et $J = 2,9$ Hz	1H
2,04 ppm	doulet de triplets, $J = 14,3$ Hz et $J = 11,7$ Hz	1H

Ces caractéristiques spectrales permettent d'attribuer les orientations relatives des substituants présents sur le cycle à six chaînons **B** du composé [17] représenté en Figure 1 dans sa conformation chaise la plus stable en respectant la numérotation des atomes. Pour l'analyse du spectre, vous disposez des tables de déplacement chimiques en annexe et des valeurs représentatives données dans la Figure 1.

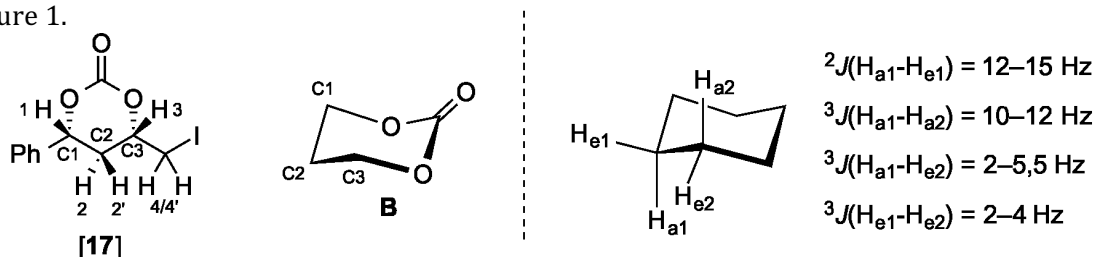
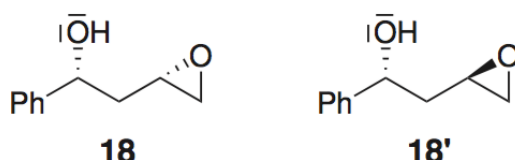


Figure 1 – Représentation du cycle B de [17] et valeurs représentatives des constantes de couplage entre des protons en position équatoriale/axiale portés par le même carbone (2J) ou par deux carbones voisins (3J) sur un cyclohexane en conformation chaise.

- 10) À l'aide de la table des J données en Figure 1 et de la table de déplacements chimiques fournie en annexe, attribuer le déplacement chimique du signal correspondant à H-1 et en déduire la position équatoriale ou axiale du groupe phényle sur la conformation chaise privilégiée de [17].
- 11) Positionner sur une représentation dans l'espace de [17], dessiné dans sa conformation **B**, les protons H-1, H-2, H-2' et H-3, le groupe phényle et le groupe iodométhyle. Attribuer les déplacements chimiques des signaux correspondant à H-2, H-2' et H-3.
- 12) Effectuer l'interconversion chaise-chaise de **B** pour dessiner l'autre conformère chaise **B'** de [17]. Pour quelle raison **B'** est-il beaucoup moins stable que **B** (localiser la principale répulsion stérique) ?

La synthèse décrite au schéma 3 conduit à la formation des deux produits suivants :



- 13) Quelle relation d'isomérisie existe-t-il entre ces deux molécules [18] et [18'] ?

La fin de la synthèse de la (-)-allosédamine est résumée sur le Schéma 4.

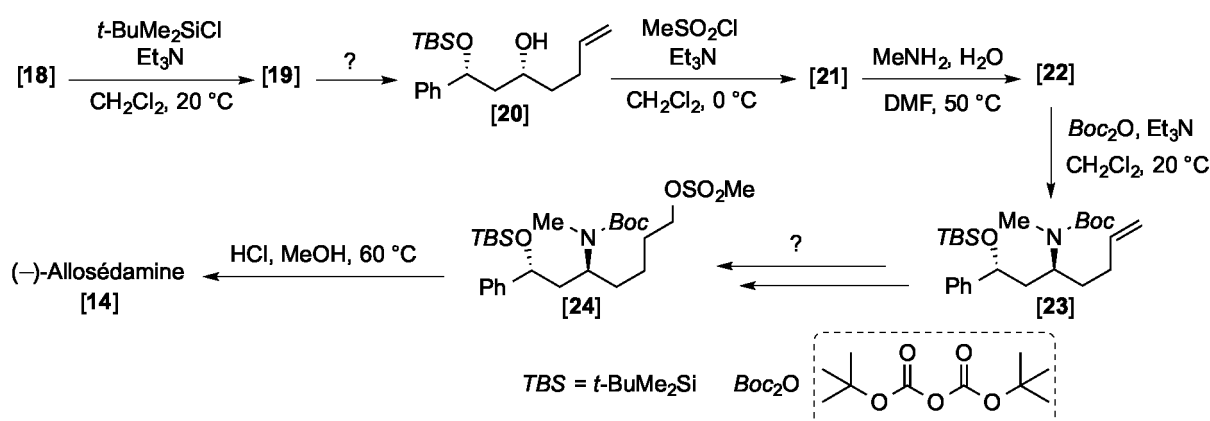
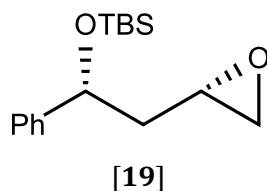


Schéma 4 - Fin de la synthèse de la (-)-allosédamine

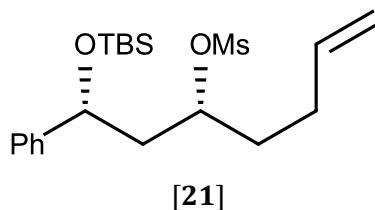
Le composé [19] possède la structure suivante :



Le groupe noté TBS est un groupe protecteur de la fonction alcool de [18], permettant ensuite de réaliser la transformation de [19] en [20] par synthèse magnésienne.

- 14) Par analyse rétrosynthétique, déterminer la nature de l'organomagnésien à faire réagir avec [19] pour obtenir [20] (après hydrolyse acide).
- 15) Proposer un mécanisme réactionnel pour la réaction précédente entre votre organomagnésien et [19], sachant qu'il s'agit d'une unique étape S_N2 , conduisant à l'ouverture du cycle et à la formation d'un alcoolate.
- 16) En principe, un alcoolate est un très mauvais nucléofuge. Pour quelle raison le mécanisme S_N2 fonctionne-t-il malgré tout ici ?
- 17) Pourquoi la protection [18] → [19] était-elle nécessaire lors de cette séquence ?

On donne la structure de la molécule [21] :



- 18) L'ion mésylate MsO^- est un bon nucléofuge et la méthylamine MeNH_2 est un assez bon nucléophile, notamment en solution dans le DMF. En déduire la nature du produit [22], écrire le mécanisme réactionnel et justifier la stéréochimie.
- 19) Le DMF est un solvant aprotique (ou non protogène). Que signifie ce terme ? Pourquoi ce solvant est-il favorable à la réaction précédente ?

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).

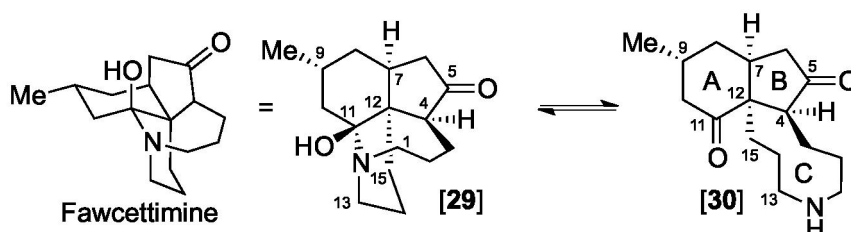


Schéma 6 – Équilibre de la fawcettimine avec sa forme ouverte

- 20) Déterminer la formule brute de la fawcettimine.
- 21) En déduire son degré d'insaturation, puis vérifier ce nombre en faisant le lien avec le nombre de cycles et de liaisons doubles présents dans la molécule.
- 22) À quelle réaction classique de la chimie des sucres s'apparente le passage de [29] à [30] ? En proposer un mécanisme réactionnel en milieu acide (première étape : protonation de l'azote...).

Une synthèse totale de la fawcettimine a été proposée par G. Pan et R. M. Williams en 2012. On peut la représenter sur les schémas 7 et 8 donnés ci-après.

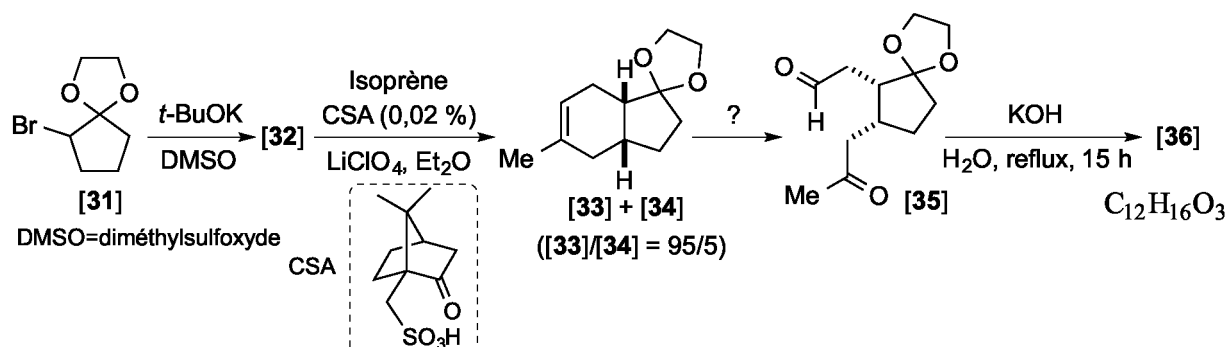


Schéma 7 – Construction du cycle B de la fawcettimine

- 23) L'acide camphre-10-sulfonique, noté CSA, est-il chiral ? Combien possède-t-il de stéréoisomères ?

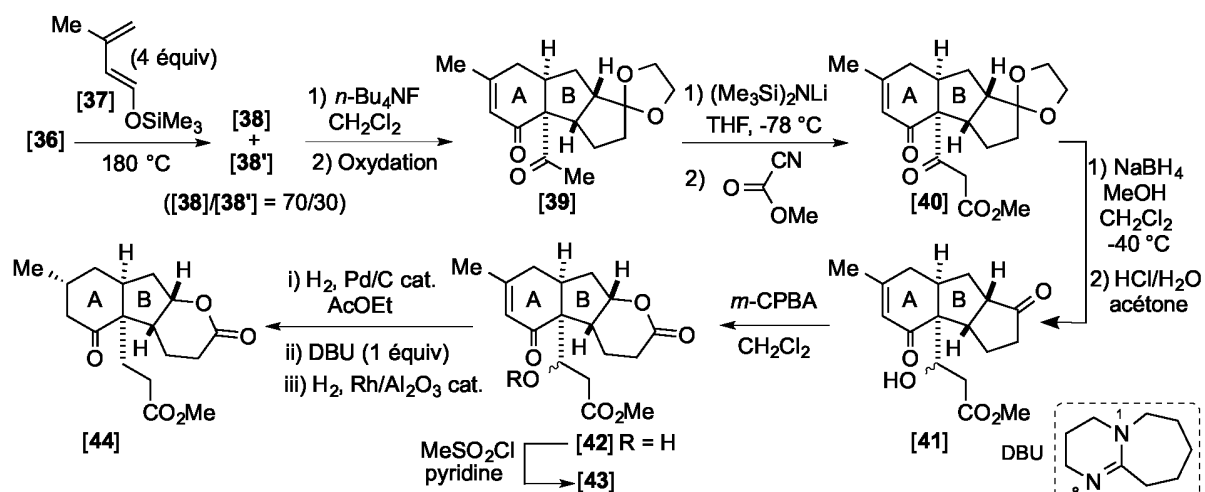


Schéma 8 – Construction du bicyclic A-B de la fawcettimine

On s'intéresse uniquement au passage de [40] à [41].

- 24) La molécule [40] possède deux fonctions cétone. Laquelle est la plus réactive vis-à-vis d'une attaque nucléophile ? Comment peut-on distinguer ces deux fonctions en spectroscopie infrarouge ?
- 25) Étape 1 : action de NaBH_4 . On précise que le borohydrure de sodium NaBH_4 peut être modélisé comme un fournisseur d'ion hydruure H^- nucléophile, qui agit sur les groupes carbonyle comme le ferait un organomagnésien. Écrire le mécanisme de cette étape.
- 26) Étape 2 : hydrolyse acide. Que se passe-t-il lors de cette étape ? Quel sous-produit organique obtient-on (mécanisme non demandé) ? Pourquoi a-t-on ajouté de l'acétone, et non pas de l'acide chlorhydrique aqueux seul ?
- 27) Que se serait-il passé si on avait inversé l'ordre des étapes 1 et 2 ?

ANNEXE : Table de spectroscopie RMN ^1H

Substituant	Déplacement chimique (en ppm)
C=C-H	4,5 – 7,0
CH ₂ -C=C	2,1 – 2,6
CH-C=C	2,4 – 2,9
Ar-H	6,5 – 8,2
CH-Ar	2,4 – 2,6
CH ₂ -I	2,1 – 3,5
CH ₂ -C-O (cyclique)	1,5 – 1,7
CH-O (cyclique)	3,8 – 5,3
C ₆ H ₅ -CH-O	4,4 – 4,9
CH ₃ -CO-	2,1 – 2,3