

PCSI option PC 2015/2016

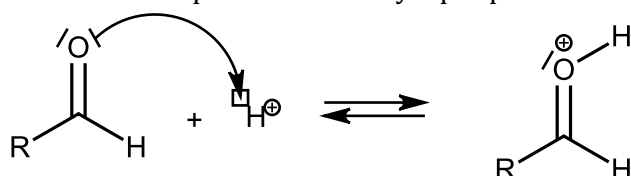
Corrigé du Devoir Surveillé de chimie n°6

Alcaloïdes : biosynthèse et synthèse totale

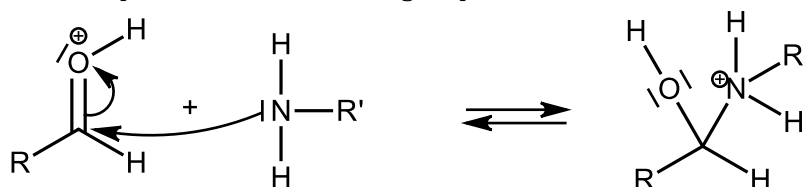
I) De la lysine aux pipéridines substituées

1) Mécanisme réactionnel de la formation d'une imine à partir d'un aldéhyde en catalyse acide :

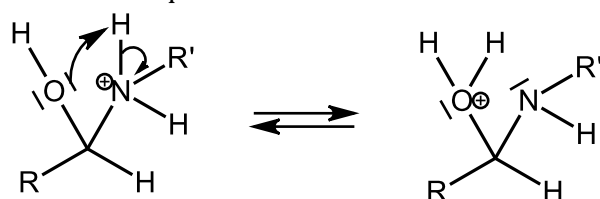
a) activation de l'électrophilie du carbonyle par protonation :



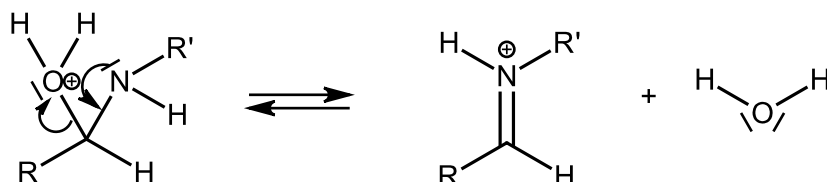
b) addition nucléophile de l'amine sur le groupe ainsi activé :



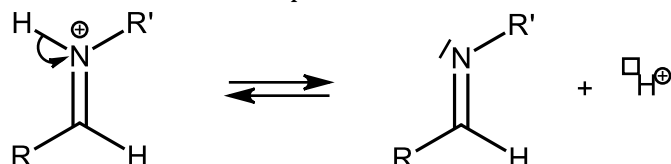
c) réaction acido-basique intramoléculaire :



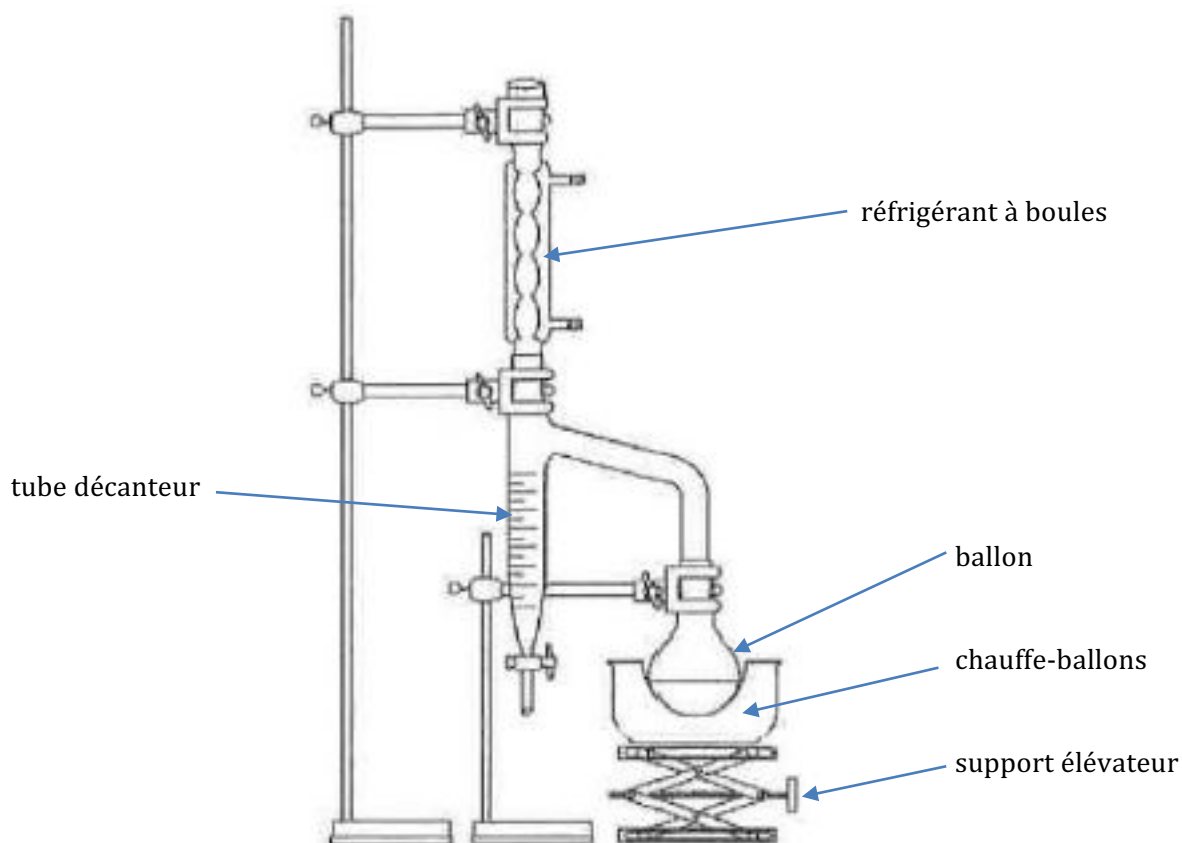
d) élimination de l'eau et formation d'un ion iminium :



e) déprotonation de l'iminium pour obtenir l'imine A :



2) Le montage de Dean-Stark est le suivant :



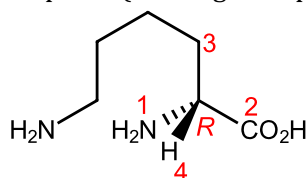
Le but du montage est de **distiller l'eau au fur et à mesure de sa formation**, afin de **déplacer l'équilibre** du schéma 2 dans le sens de la **formation de l'imine**.

Pour cela, on introduit l'aldéhyde et l'amine dans le ballon, on construit le montage, on ajoute le toluène par le haut du réfrigérant, ce qui remplit le tube décanteur, jusqu'à large débordement dans le ballon. On porte alors le mélange à ébullition : le toluène entraîne alors l'eau en phase vapeur. Les vapeurs de toluène et d'eau se recondensent dans le réfrigérant et retombent dans le tube décanteur. L'eau, plus dense que le toluène, descend dans le fond du tube, tandis que le toluène déborde pour être recyclé dans le ballon.

Ceci permet de récupérer l'eau produite par la réaction dans le tube décanteur. On peut suivre l'avancement de la réaction de formation de l'imine en mesurant en temps réel la quantité d'eau produite.

L'APTS est un acide organique : il permet de fournir des ions H^+ en milieu non aqueux, qui catalysent la réaction de formation de l'imine par **activation électrophile du carbonyle** (étape a) du mécanisme écrit à la question précédente).

3) Pour caractériser la configuration absolue de l'atome asymétrique, on détermine son stéréodescripteur (en rouge, les priorités des groupes) :

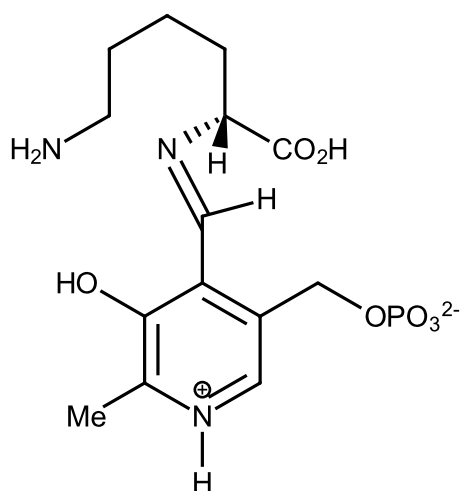


La molécule [1] est la (*R*)-lysine.

La lysine possède un atome asymétrique **et un seul**, par conséquent :

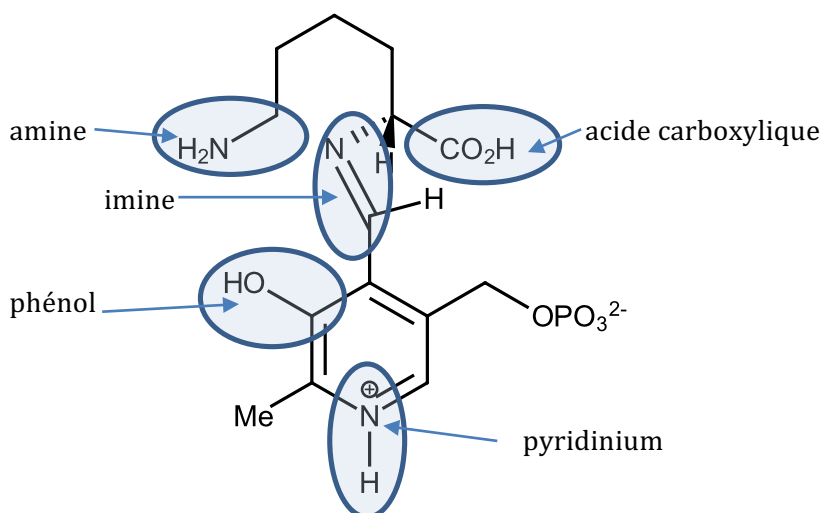
La (*R*)-lysine est chirale. Son énantiomère est la (*S*)-lysine.

4) En connectant la fonction aldéhyde et la fonction amine comme indiqué dans le schéma 2, on obtient :

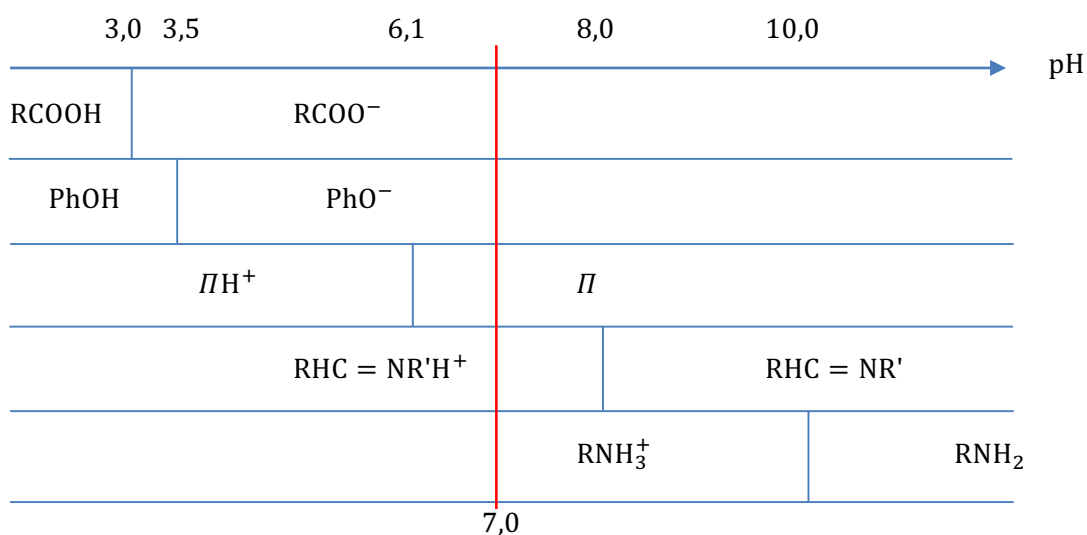


molécule [6] (avant transferts de protons)

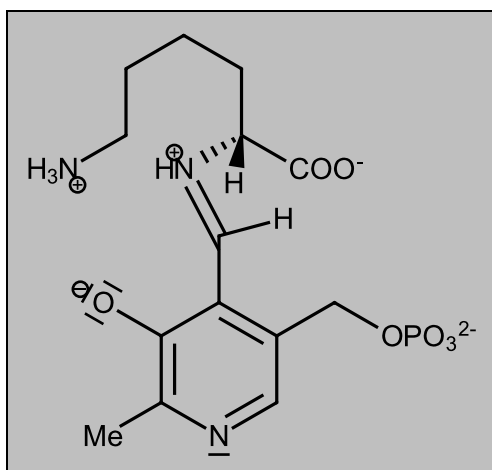
5) Identification des fonctions :



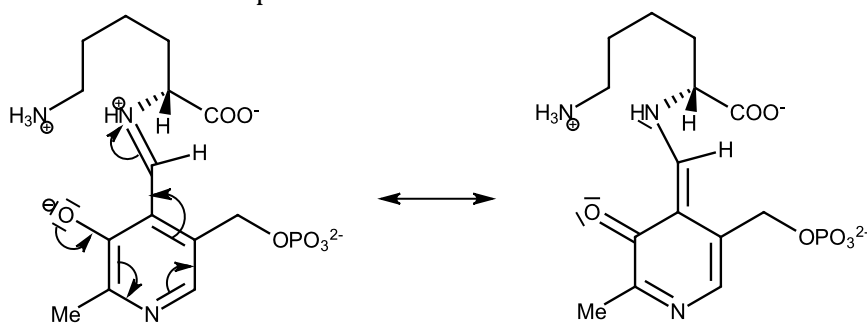
6) On trace le diagramme de prédominance correspondant à chaque fonction en fonction du pH, sachant que la frontière de prédominance d'un couple se situe pour $pH_{fr} = pK_a$, que la forme acide prédomine pour $pH < pK_a$ et que la forme basique prédomine pour $pH > pK_a$:



D'où la structure complète de [6] en milieu physiologique de pH voisin de 7 :



7) Comme dans tout ion phénolate, les doublets non liants portés par l'oxygène sont conjugués avec les liaisons pi du cycle aromatique. Mais ici, il y a également conjugaison avec la liaison double de la fonction iminium, ce qui permet d'écrire une formule mésomère supplémentaire, sans séparation de charges donc relativement représentative :



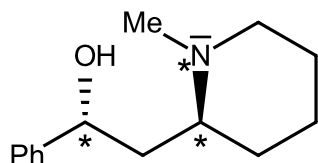
L'ion phénolate est donc fortement stabilisé par mésomérie ; il est donc de moindre basicité, d'où le pK_a plus bas que la valeur usuelle (3,5, contre environ 10 pour le couple $C_6H_5OH/C_6H_5O^-$).

II) Synthèse de l'allosédamine

8) Le (-) dans le nom (-)-allosédamine signifie que cette molécule est **lévogyre**, c'est-à-dire qu'elle dévie la direction de polarisation de la lumière polarisée rectilignement qui la traverse vers la gauche.

Pour mettre en évidence cette propriété, on réalise une solution de cette molécule dans un solvant et on mesure le pouvoir rotatoire de la solution dans un **polarimètre de Laurent**.

9) La (-)-allosédamine possède **3 atomes asymétriques**, notés par une étoile ci-dessous :



Il est impossible d'isoler la configuration absolue d'un atome d'azote à température ambiante. Elle s'inverse en effet en permanence (le doublet non liant et le groupe méthyle oscillent de part et d'autre du plan moyen du cycle). On ne considère donc pas l'azote dans le dénombrement des stéréoisomères.

La molécule possède deux atomes de carbone asymétriques, chacune pouvant exister dans l'une ou l'autre de ses configurations absolues. Comme les substituants des deux atomes asymétriques sont différents, il ne peut exister de composé méso. Il existe donc $2^2 = 4$ stéréoisomères distincts, la (-)-allosédamine étant l'un d'entre eux. En conclusion :

La (-)-allosédamine possède trois stéréo-isomères : son énantiomère et deux diastéréo-isomères.

10) On constate tout d'abord d'après la table des déplacements chimiques que les protons situés à deux liaisons d'un atome O dans un cycle possèdent un déblindage important : $3,8 < \delta < 5,3$ ppm pour CH-O (cyclique). C'est le cas des protons H-1 et H-3, tous les autres protons étant situés plus loin de l'oxygène, ou au voisinage d'un atome d'iode, ce qui conduit à des déplacements chimiques moins élevés. Par conséquent, **les signaux à 5,49 ppm et 4,65 ppm, intégrant chacun pour un proton, doivent correspondre l'un à H-1 et l'autre à H-3.**

On constate de plus que le proton H-1 est également situé au voisinage d'un groupe phényle, ce qui exerce un effet déblindant supplémentaire (ligne CH-Ar dans le tableau), ce qui laisserait penser que H-1 a un déplacement chimique supérieur à H-3. Mais comme H-3 n'est pas très loin d'un atome d'iode, il est difficile de conclure avec certitude. On va alors étudier la multiplicité des signaux.

H-1 ne peut coupler qu'avec les protons H-2 et H-2'. Comme l'un de ces deux atomes H est axial et l'autre équatorial, cela conduit à des constantes de couplage 3J différentes. Le signal de H-1 est donc un **doublet de doublets**. H-3, quant à lui, couple avec H-2, H-2', H-4 et H-4', avec des constantes de couplage toutes différentes, d'où un signal **multiplet** complexe.

On peut alors confirmer :

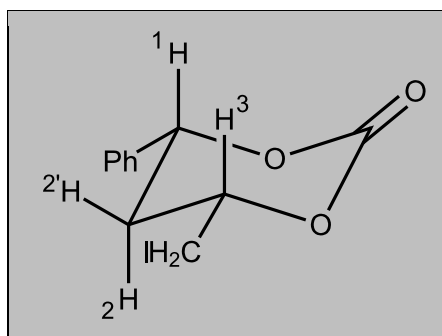
Le signal correspondant à H-1 est celui de déplacement chimique 5,49 pm.

L'une des constantes de couplage du signal de H-1 vaut 11,9 Hz. Or, d'après les informations fournies, seuls les couplages entre protons tous les deux axiaux peuvent donner des constantes 3J aussi élevées ($^3J = 10 - 12$ Hz entre protons axiaux). On en déduit que H-1 est nécessairement **en position axiale**. Son couplage avec le proton H-2, axial également, donne la constante $^3J = 11,9$ Hz, et son couplage avec le proton H-2', équatorial, donne la constante $^3J = 2,9$ Hz, qui est bien dans l'intervalle indiqué : $^3J = 2 - 5,5$ Hz.

H-1 occupant la position axiale sur l'atome C1, on en déduit :

Le groupe phényle est en position équatoriale.

11) Représentation de [17] en conformation chaise **B** :



À la question précédente, on a déjà établi que **le signal correspondant à H-3 était celui de déplacement chimique 4,65 ppm.**

Les protons 4 et 4' du groupe CH₂I correspondent dans la table en annexe à la fois au motif CH₂-I et au motif CH₂-C-O (cyclique) alors que les protons 2 et 2' cumulent deux déblindages de type CH₂-C-O (cyclique). On s'attend donc à des déplacements chimiques plus élevés pour 4 et 4' que pour 2 et 2'. Ces derniers devraient donc correspondre aux signaux à 2,04 et 2,65 ppm.

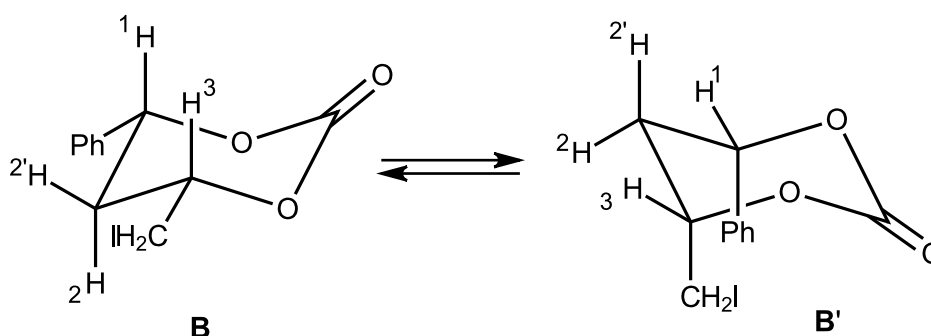
On va le confirmer grâce à l'étude des signaux et des constantes de couplage :

- D'une part H-2 et H-2' couplent l'un avec l'autre avec une constante $^2J = 12 - 15$ Hz ; cela se retrouve bien avec les signaux à 2,04 et 2,65 ppm, qui possèdent une constante de couplage commune valant 14,3 Hz.

- D'autre part, comme on l'a établi à la question précédente, H-2 est un proton axial, qui couple avec les deux protons axiaux H-1 et H-3 avec des constantes de couplage $^3J = 10 - 12$ Hz. On sait par ailleurs que la constante de couplage avec H-1 vaut $^3J = 11,9$ Hz d'après le signal de H-1. Cela semble correspondre à la valeur 11,7 ppm relevée dans le signal à 2,04 ppm. Si on admet que cette valeur est sensiblement la même pour le couplage avec H-3, alors cela explique que le couplage de H-2 avec H-1 et H-3 donne un signal **triplet (dédoublé** par le couplage avec H-2') : **le signal à 2,04 ppm correspond donc au proton axial H-2.**

- De même, H-2' est équatorial, couple avec H-1 et H-3 avec des constantes de couplage $^3J = 2 - 5,5$ Hz ; on retrouve la valeur 2,9 Hz du signal de H-1. Si le couplage avec H-3 donne la même constante de couplage, alors on obtient un **triplet**, lui aussi **dédoublé** par le couplage avec H-2 : le signal à 2,65 ppm correspond donc au **proton équatorial H-2'.**

12) L'interconversion des chaises de **B** en **B'** s'écrit :

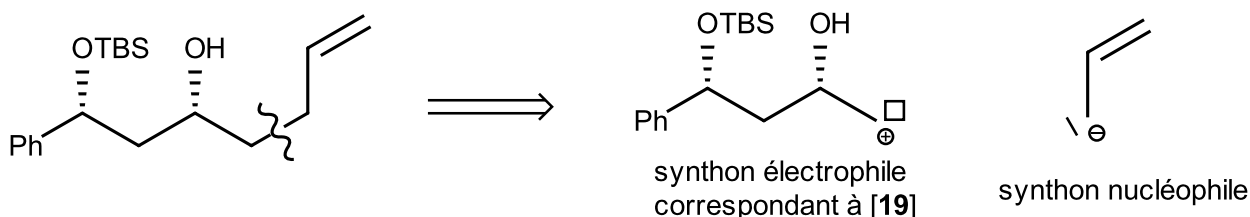


B' est beaucoup moins stable que **B** en raison de la proximité des groupes phényle (Ph) et iodométhyle (CH₂I), tous deux en position axiale, en situation de forte **répulsion stérique**.

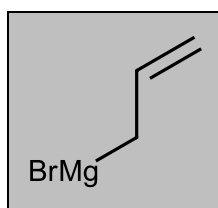
13) [18] et [18'] possèdent deux atomes asymétriques. La configuration absolue de l'atome asymétrique de la fonction époxyde est inversée entre les deux molécules : [18] et [18'] sont donc des stéréo-isomères de configuration. Cependant, comme l'autre atome asymétrique est identique, [18] et [18'] **ne sont pas énantiomères**. Par conséquent :

[18] et [18'] sont diastéréo-isomères.

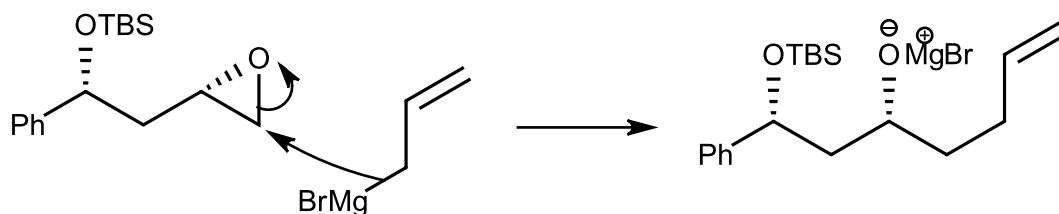
14) On détermine par analyse rétrosynthétique quelle liaison carbone-carbone de [20] il a fallu former à partir de [19] :



L'organomagnésien correspondant à ce synthon nucléophile est donc le bromure (ou chlorure, ou iodure) de prop-2-énylmagnésium :



15) Mécanisme réactionnel S_N2 conduisant à l'ouverture de l'époxyde :

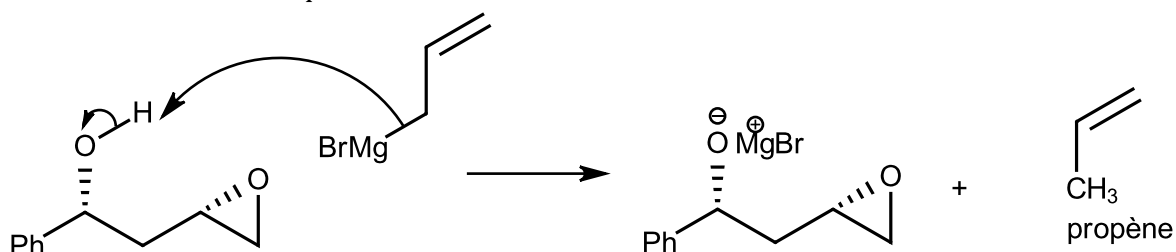


Une hydrolyse acide permet alors de reprotonner l'alcoolate et d'éliminer les ions Mg^{2+} et Br^- , ce qui conduit à [20].

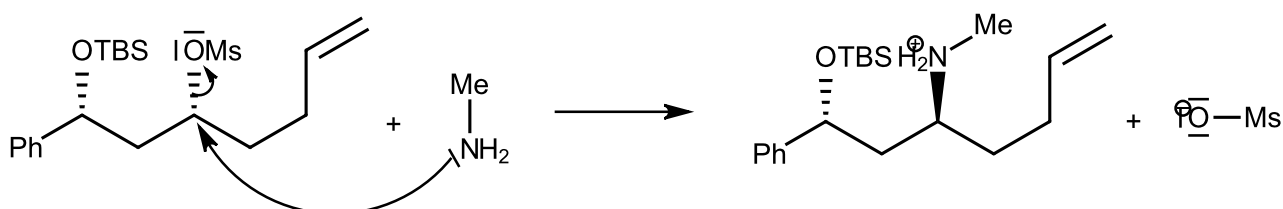
16) Le mécanisme précédent est possible car il conduit à l'ouverture de l'époxyde, qui est un cycle à trois atomes extrêmement tendu.

17) [18] possède un groupe hydroxyle relativement acide (pK_a entre 15 et 19), totalement incompatible avec un organomagnésien qui est une base très forte (pK_a de l'ordre de 50 pour un couple alcane/carbanion).

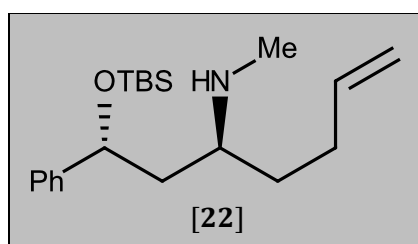
La mise en présence de [18] avec l'organomagnésien aurait donc détruit un équivalent de celui-ci selon la réaction acido-basique :



18) L'atome de carbone portant le groupe mésylate, bon nucléofuge, étant secondaire et la méthanimine étant un assez bon nucléophile dans le DMF, on prévoit le déroulement d'un **mécanisme S_N2** , ce qui entraîne une **inversion de Walden** :

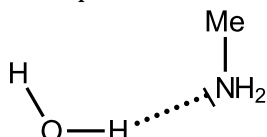


Une déprotonation conduit alors à [22] :



19) Un solvant non protogène est un solvant qui **n'est pas donneur de liaison hydrogène** (il ne possède pas de liaison O – H ni de liaison N – H).

C'est un solvant favorable au mécanisme S_N2 souhaité ici. En effet, un solvant protogène solvaterait la méthanimine par liaison hydrogène, par exemple avec l'eau :



Ceci **diminuerait la nucléophilie de la méthanimine**, donc la vitesse du mécanisme S_N2

(éventuellement, d'autres mécanismes pourraient alors devenir concurrents, comme le mécanisme S_N1 , qui conduirait à une perte de stéréospécificité).

III) Synthèse totale de la fawcettimine

20) Par analyse de la formule topologique fournie, on trouve :

La fawcettimine a pour formule brute $C_{16}H_{25}O_2N$.

21) Une molécule saturée comportant 16 atomes de carbone et un atome d'azote comporterait $2 \times 16 + 2 + 1 = 35$ atomes d'hydrogène. Il y a donc un déficit de 10 atomes H par rapport à la saturation, d'où, en divisant par 2 :

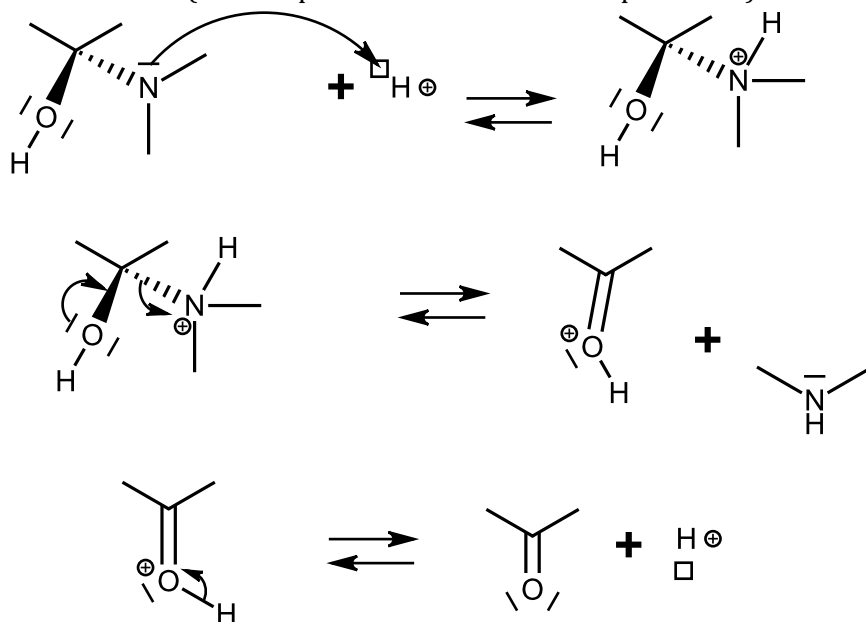
Le degré d'insaturation de la fawcettimine est : $DI = 5$.

Comme on le voit sur la structure fournie, et conformément à ce qui est indiqué dans le texte de l'énoncé, la molécule est **tétracyclique** (comporte 4 cycles). Elle possède de plus **une liaison double** (fonction cétone sur l'atome de carbone n°5). Ceci correspond donc bien à un degré d'insaturation de $4 + 1 = 5$.

22) L'atome de carbone numéro 11 de [29] est lié à un atome N et un groupe OH. Cette fonction, appelée carbinolamine, ou hémiaminal, est l'équivalent azoté des hémiacétals. Cette fonction est convertie dans [30] en une fonction cétone et une fonction amine, avec ouverture du cycle.

La réaction s'apparente à une rétrohémiacétalisation, fréquente dans la chimie des sucres.

Mécanisme réactionnel (seule la partie fonctionnelle est représentée) :

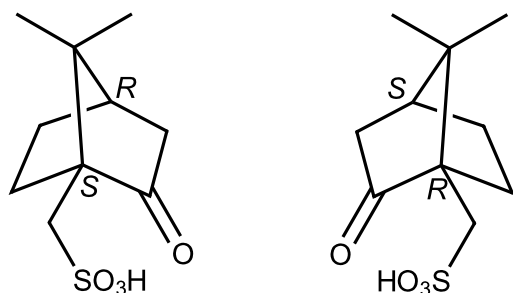


23) Le CSA possède deux atomes asymétriques différemment substitués. Ce n'est donc pas un composé méso. L'image du CSA dans un miroir, qui possède des configurations absolues inversées pour les deux atomes asymétriques, est donc une molécule différente du CSA :

Le CSA est chiral.

En raison du **pont** (groupe $C(CH_3)_2$) qui unit les deux atomes asymétriques du cycle à 6 atomes, il est impossible d'inverser la configuration absolue d'un des atomes asymétriques sans inverser l'autre. Les deux configurations sont liées par le pont. Par conséquent, le seul stéréo-isomère envisageable pour le CSA est son énantiomère :

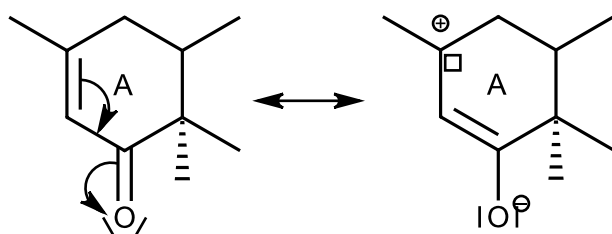
Le CSA ne possède qu'un seul stéréo-isomère, qui est son énantiomère.



CSA

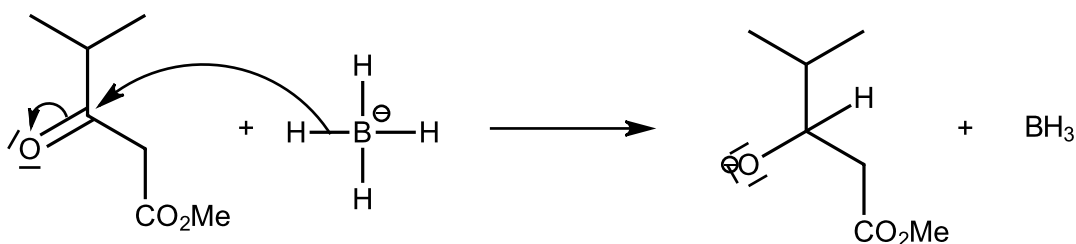
énantiomère du CSA

24) Visiblement, lors du passage de [40] à [41], seule la fonction cétone extérieure au cycle a réagi, alors que celle faisant partie du cycle A est inchangée. La fonction incluse dans le cycle A est donc moins réactive, ce que l'on pourrait interpréter par le fait qu'elle est stabilisée par mésomérie, étant conjuguée avec une liaison double C = C :



La conséquence de cette conjugaison est visible en spectroscopie infrarouge : la liaison C = O conjuguée possède un léger caractère de liaison simple, elle résonne donc à un nombre de vibration plus bas qu'une liaison C = O non conjuguée (abaissement de quelques dizaines de cm^{-1} de la bande $\nu_{\text{C=O}}$).

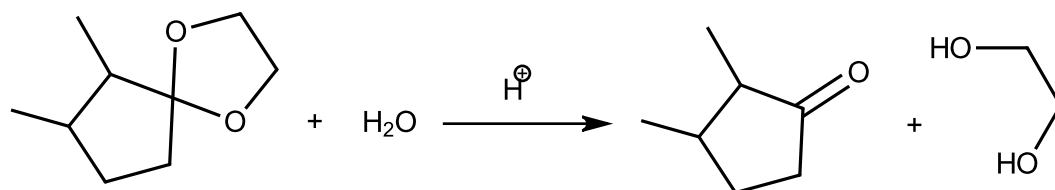
25) Étape d'addition nucléophile de l'ion hydruure (seule la partie inférieure de la molécule est représentée) :



L'ion alcoolate est alors reprotonné par le solvant éthanol (étape non demandée).

Le bilan de cette réaction consiste en une réduction de la fonction cétone en alcool secondaire.

26) L'hydrolyse acide a pour objectif d'hydrolyser le groupe dioxolane en cétone, selon la réaction de rétroacétalisation suivante (seule la partie droite de la molécule est représentée) :



Le sous-produit organique est l'éthane-1,2-diol.

[40] et [41] sont probablement très peu solubles dans l'eau, car ce sont de grandes molécules organiques ne possédant pas ou peu de groupes hydrophiles. C'est pourquoi on choisit généralement

un mélange d'eau et d'acétone comme solvant pour ce type d'hydrolyse (permet d'avoir les molécules organiques, l'eau et les ions H^+ dans une seule et même phase).

27) Si on avait transformé le dioxolane en cétone avant l'action de $NaBH_4$, ce dernier aurait pu aussi bien réagir avec la fonction cétone ainsi démasquée. Or on veut que cette fonction cétone soit présente dans [41].