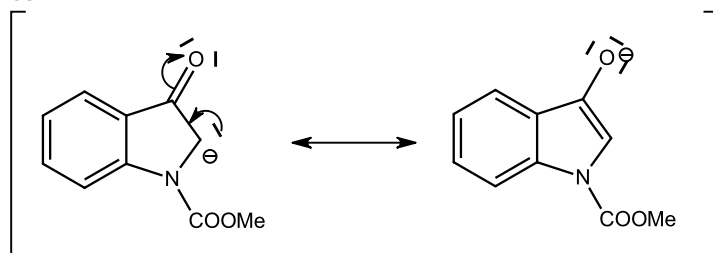


# PCSI option PC 2020/2021

## Corrigé du Devoir Surveillé de chimie n°6 (partie 2)

### Quelques étapes de la synthèse d'un alcaloïde

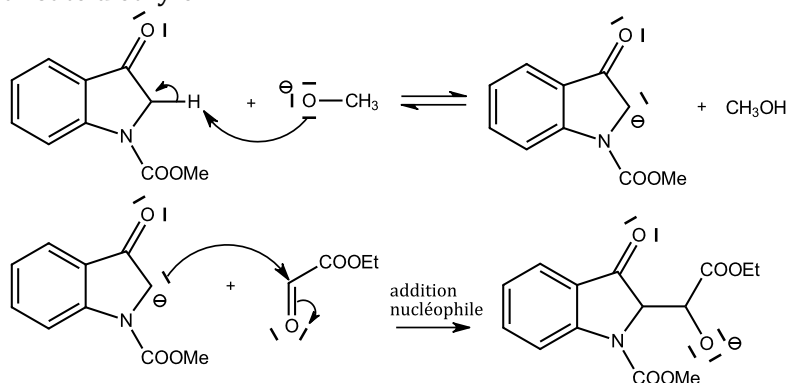
1) La charge négative de **1'** est délocalisée sur deux atomes, comme le montrent les formules mésomères :



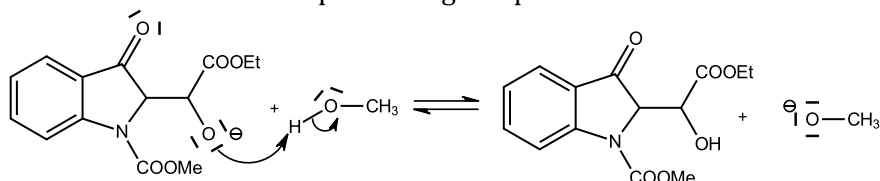
**1'** : base conjuguée de **1**

Cet effet rend cette base beaucoup moins forte qu'un carbanion ordinaire, ce qui permet d'interpréter, au moins en partie, que son acide conjugué **1** soit bien plus acide qu'un alcane ordinaire.

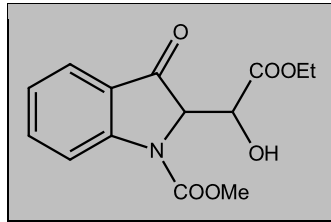
2) Comme indiqué à la question précédente, le méthanolate de sodium permet la déprotonation de **1** pour former **1'**, qui réalise ensuite une **addition nucléophile** sur la fonction aldéhyde du 2-oxoéthanoate d'éthyle :



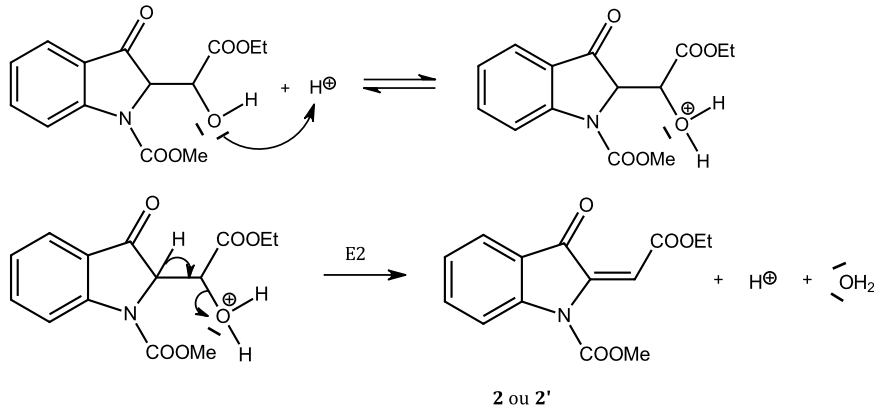
Une reprotonation de l'alcoolate par échange de proton avec le solvant donne alors :



Le produit formé lors de cette étape est donc :

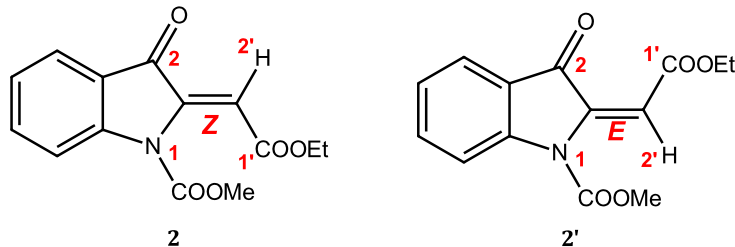


3) Le milieu acide permet la protonation du groupe hydroxyle, ce qui le transforme en bon nucléofuge. On peut alors envisager un mécanisme E1 ou E2 pour la déshydratation ; un carbocation au pied d'un groupe attracteur comme COOEt étant a priori peu stable, on privilégie le mécanisme E2.



A priori, la proportion de produits **2** ou **2'** est gouvernée par la **règle de Saystev**, qui énonce que, lors d'une réaction d'élimination par mécanisme E1 ou E2 pouvant conduire à des alcènes différents, l'alcène majoritairement obtenu est l'alcène le plus stable.

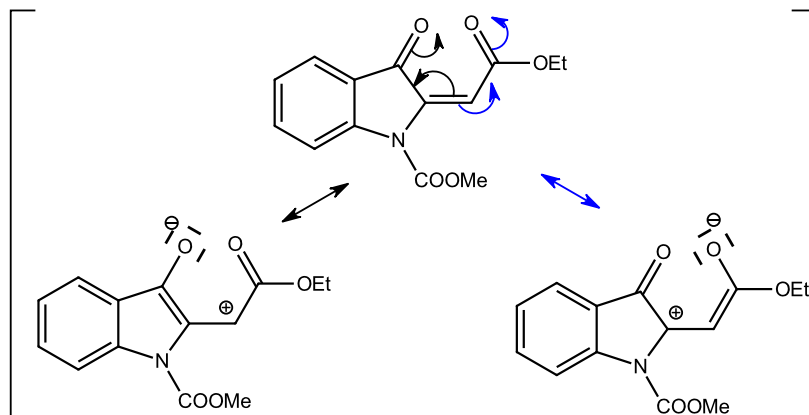
4) Les descripteurs *Z* ou *E* permettent de distinguer **2** et **2'** :



**2** et **2'** sont **de configurations différentes**, mais **ne sont pas énantiomères** (les configurations *Z* ou *E* restent inchangées quand on en prend l'image dans un miroir). Par conséquent :

**2 et 2' sont diastéréo-isomères.**

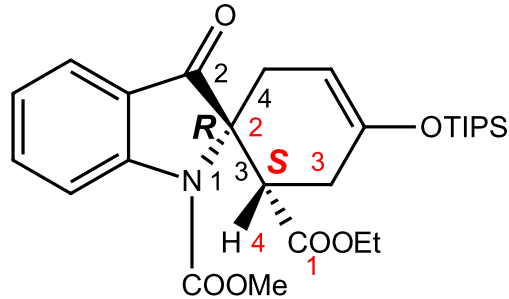
5) Le doublet pi de la liaison double C=C est conjugué avec ceux des liaisons C=O en alpha, comme on le montre sur les formules mésomères suivantes :



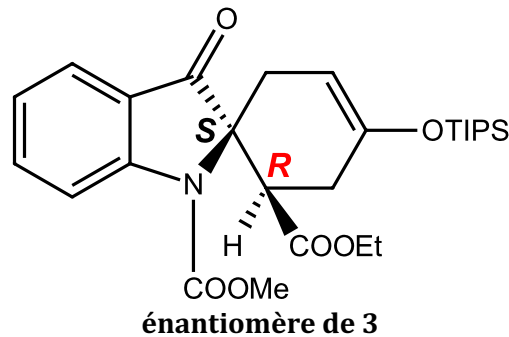
Par conséquent, la liaison double C=C possède un caractère partiel de liaison simple, ce qui permet d'interpréter pourquoi la rotation est plus facile qu'avec une liaison C=C ordinaire.

Ce caractère partiel de liaison simple devrait également se traduire dans le spectre infrarouge par un abaissement des nombres d'onde  $\nu_{C=C}$  et  $\nu_{C=O}$  des trois liaisons doubles conjuguées de quelques dizaines de  $\text{cm}^{-1}$  par rapport aux valeurs usuelles des tables.

6) Descripteurs stéréochimiques des atomes asymétriques de la molécule **3** :

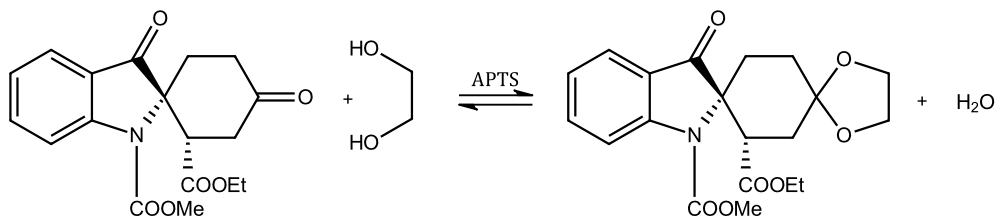


Les atomes asymétriques étant différemment substitués, l'inversion des deux configurations conduit à une molécule différente, l'énantiomère de **3** :

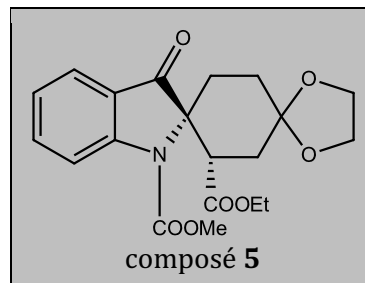


Il existe **deux autres stéréo-isomères de 3**, qui lui sont diastéréo-isomères : ce sont les molécules de stéréodescripteurs  $(R,R)$  et  $(S,S)$ , énantiomères entre elles.

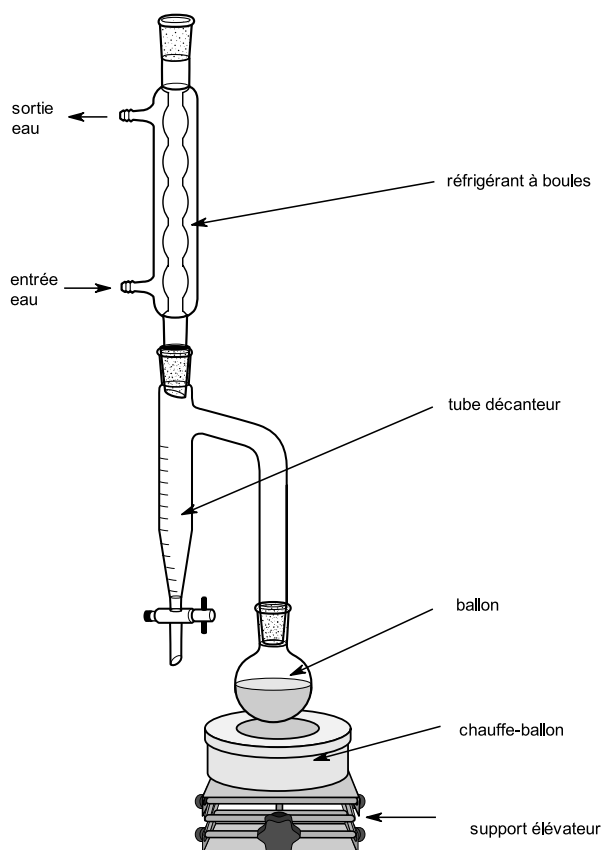
7) Les conditions indiquées sont celles de l'acétalisation acido-catalysée :



Le composé **5** est donc :



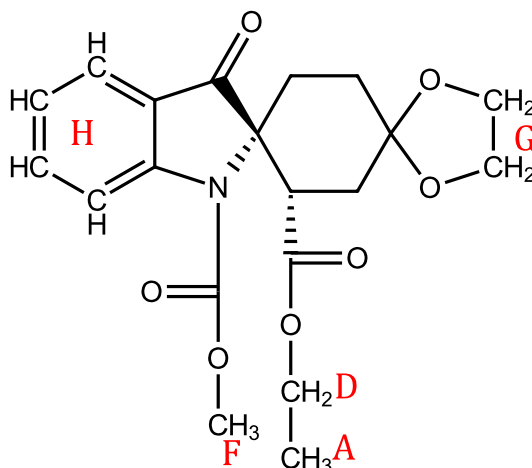
L'acétalisation est une réaction thermodynamiquement défavorable. Pour déplacer l'équilibre vers la formation de **5**, il faut **éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation**, c'est pourquoi on utilise un **montage de Dean-Stark** :



### Montage de Dean-Stark

Le tube décanteur est initialement rempli de toluène. Lors de l'ébullition du contenu du ballon, les vapeurs de toluène émises entraînent l'eau formée par la réaction dans la phase vapeur. Cette vapeur se liquéfie dans le réfrigérant à boules et l'eau, plus dense que le toluène, retombe dans le tube décanteur, où elle est recueillie. Le toluène, quant à lui, est recyclé dans le ballon par débordement du tube décanteur.

8) Attribution des signaux :



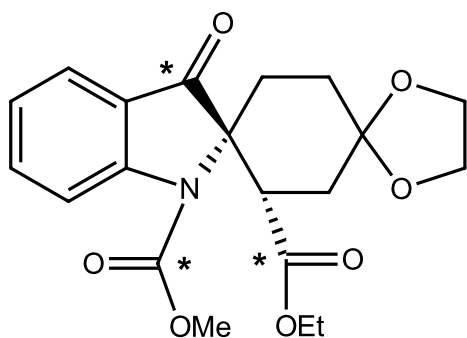
**Signaux A et D** : groupe de protons couplant ensemble car A (intégration 3H) est un triplet et D (intégration 2H) un quadruplet, et la constante de couplage est identique. Les déplacements chimiques sont conformes à la table, qui prévoit 0,5-1,0 ppm pour des protons sans déblindage particulier (0,60 ppm pour A) et 3,5-4,0 ppm pour des protons en alpha d'un atome O (les protons D sortent entre 3,61 et 3,72 ppm).

**Signal F** : singulet d'intégration 3H, dont le déplacement chimique de 3,87 ppm correspond de nouveau à des protons en alpha d'un atome O (intervalle 3,5-4,0 ppm).

**Signal G** : intégration de 4H, de déplacement chimique 3,93-4,03 ppm. Seuls les protons du cycle dioxolane, à nouveau en alpha d'un atome O (et en bêta d'un deuxième...) peuvent présenter un tel déplacement chimique. Les quatre protons ne sont pas isochrones car les deux faces de la molécule ne sont pas équivalentes, d'où un couplage complexe (multiplet).

**Signal H** : intégration de 4H, dont le déplacement chimique 7,16-8,11 ppm ne peut correspondre qu'aux protons aromatiques (table : 6,5-8,0 ppm). Les protons ne sont pas isochrones et le couplage est complexe (multiplet).

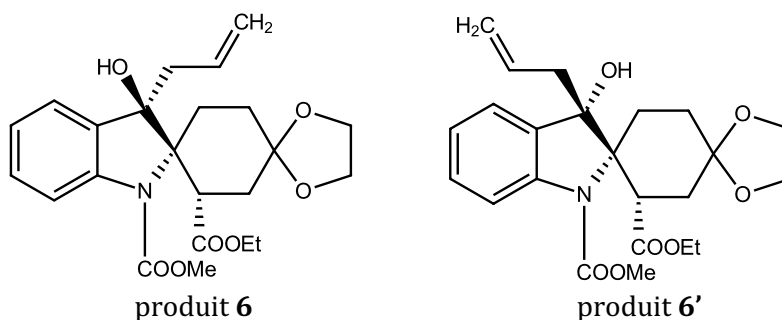
9) Les organomagnésiens sont susceptibles de réaliser des additions nucléophiles sur les liaisons doubles C=O, en raison du caractère électrophile de l'atome de carbone de ces groupes. Il y a ainsi trois sites potentiels de réactivité dans **5**, marqués ci-dessous d'un astérisque :



En analysant la molécule **6**, on voit que le groupe carboné s'est greffé sur le groupe carbonyle de la fonction cétone du cycle, et non pas sur les fonctions ester extracycliques. On sait, en outre, que l'addition nucléophile d'un organomagnésien sur un groupe carbonyle n'est pas réversible : elle se réalise donc **sous contrôle cinétique**. Ainsi, l'obtention de **6** plutôt que des produits issus de la réaction sur les fonctions ester est due à une raison cinétique : on peut conclure que **la fonction cétone est plus électrophile que les fonctions ester**.

Lorsqu'on est sous contrôle cinétique, **travailler à basse température permet d'augmenter la sélectivité pour la réaction la plus facile**. On peut penser qu'à  $-78^{\circ}\text{C}$ , l'addition nucléophile sur les groupes ester est bloquée cinétiquement : l'addition sur la fonction cétone est alors quasi-exclusive.

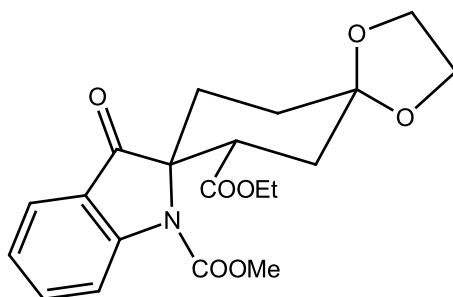
10) Lors de l'addition nucléophile de l'organomagnésien, un nouvel atome asymétrique est créé. Il y a donc a priori deux produits possibles, selon la configuration obtenue pour cet atome :



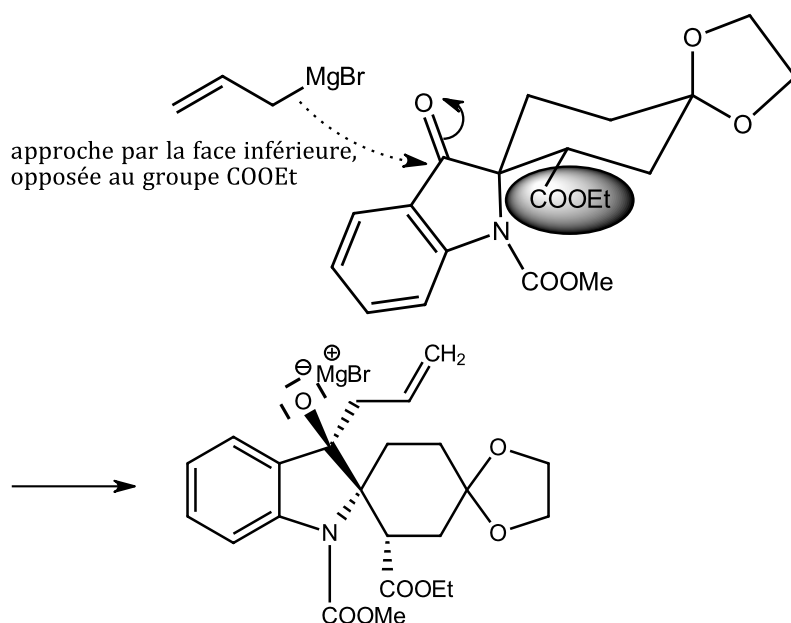
Ces deux produits diffèrent par la configuration d'un atome asymétrique, mais les autres sont les mêmes : ces molécules ne sont donc pas des énantiomères mais des **diastéréo-isomères**.

L'énoncé indique qu'on obtient le produit **6** et non pas son diastéréo-isomère **6'**, c'est pourquoi la réaction est qualifiée de **diastéréosélective**.

11) Le cycle étant représenté comme l'indique l'énoncé, le groupe COOEt se trouve en position équatoriale :

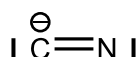


Le cycle aromatique et la fonction cétone étant, selon cette perspective, dans le plan de la feuille, on voit que le groupe COOEt est dirigé « au-dessus » de ce plan. La face « arrière » de la fonction cétone semble donc plus dégagée pour l'approche de l'organomagnésien, ce qui explique l'obtention privilégiée de **6** par rapport à **6'** :



Lors de l'hydrolyse au chlorure d'ammonium (acide faible), une protonation de l'alcoolate conduit à **6**.

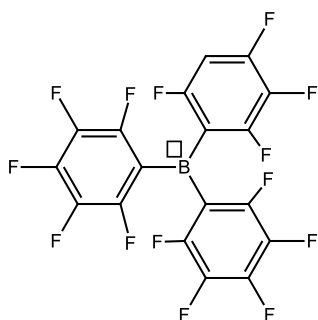
**12)** Une seule structure de Lewis permet de respecter l'octet sur tous les atomes :



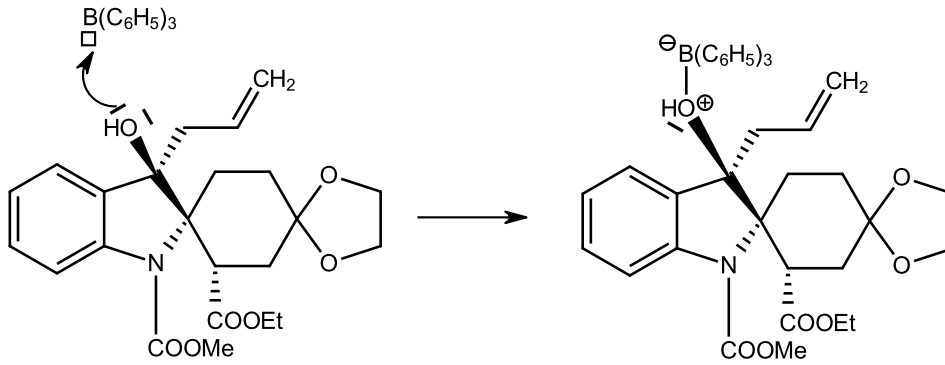
On constate que, bien que moins électronégatif, c'est l'atome de carbone qui porte la charge formelle négative. L'ion cyanure est donc un nucléophile carboné.

**13)** Le groupe hydroxyle est un **très mauvais nucléofuge**, et l'atome de carbone qui le porte est **tertiaire** : il est donc a priori impossible d'envisager une substitution nucléophile directe de ce groupe par mécanisme  $S_N2$ .

$B(C_6F_5)_3$  est un acide de Lewis puissant, car c'est un composé lacunaire et que les atomes de fluor exercent un effet inductif attracteur qui appauvrit l'atome de bore en densité électronique :

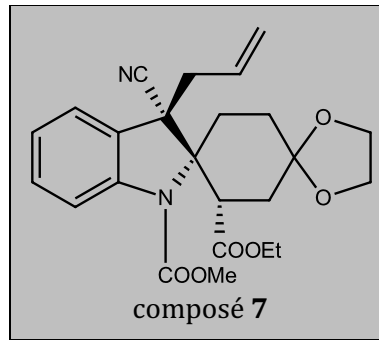


On peut alors penser que l'atome d'oxygène du groupe OH, qui est un site basique au sens de Lewis, viendrait se lier au bore, ce qui créerait un bon nucléofuge :

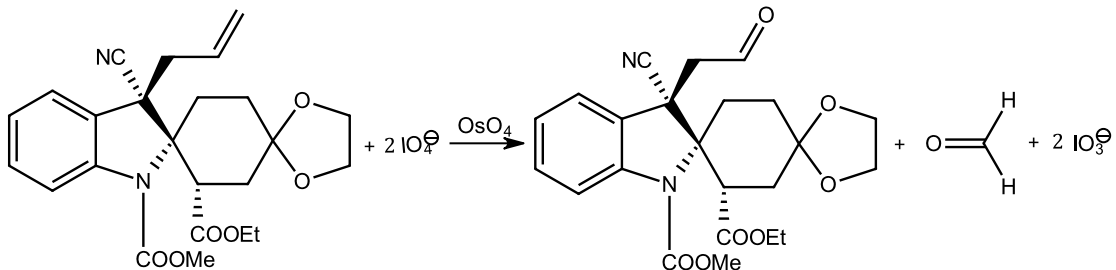


La substitution par l'ion cyanure pourrait alors se produire, par un mécanisme sans doute intermédiaire entre  $S_N1$  et  $S_N2$ , en raison du caractère tertiaire de l'atome de carbone substitué.

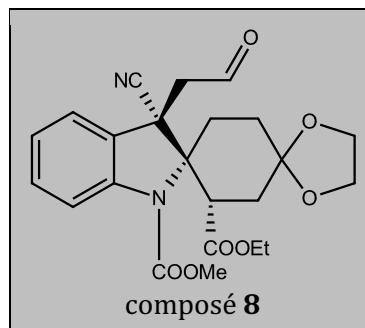
**14)** Si le mécanisme est majoritairement  $S_N2$ , il se produit une **inversion de Walden** de l'atome asymétrique. Le produit **7** est donc :



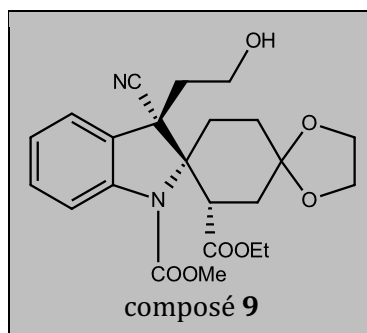
**15)** Le réactif  $\text{NaIO}_4$  en présence de  $\text{OsO}_4$  est le **réactif de Lemieux-Johnson**. Il réalise la coupure oxydante de la fonction alcène, selon l'équation :



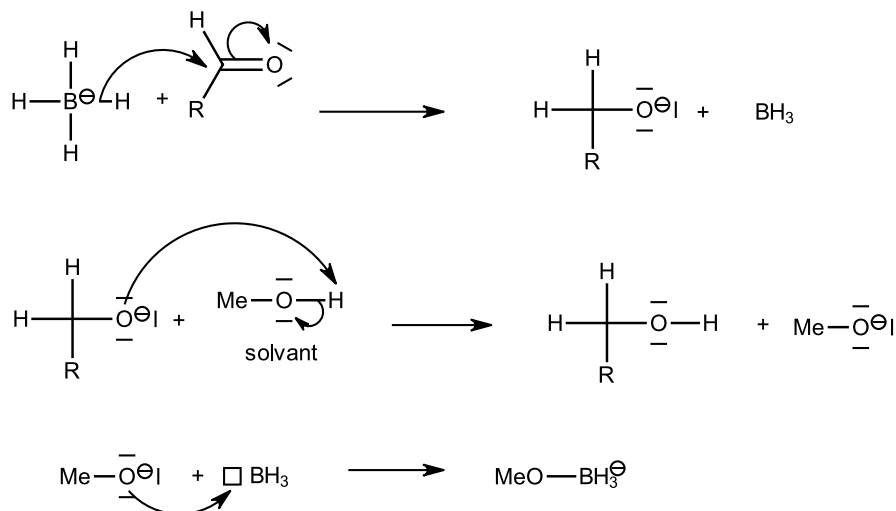
Le composé **8** est donc :



**16)** Le réactif  $\text{NaBH}_4$  réalise la **réduction** des groupes carbonyles (ici aldéhyde) en alcool (ici primaire). On obtient donc :

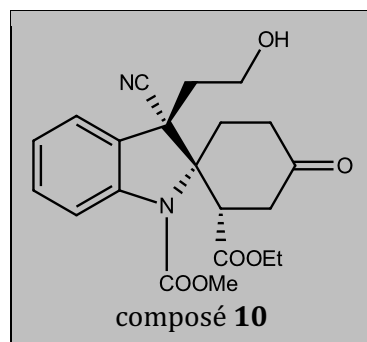


En notant R – CHO l'aldéhyde **9**, le mécanisme peut être schématisé par les trois étapes suivantes (qui sont probablement partiellement concertées) :

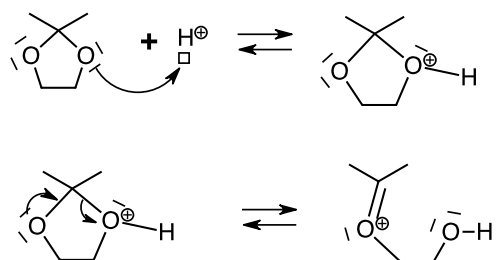


$\text{MeOBH}_3^-$  peut alors céder trois autres hydrures  $\text{H}^-$  et on obtient finalement  $(\text{MeO})_4\text{B}^-$ .

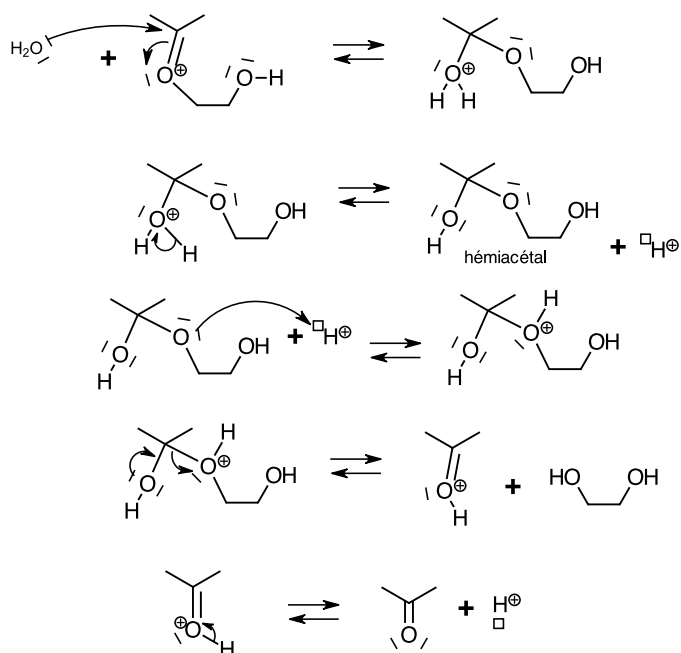
**17)** Le passage de **9** à **10** est une hydrolyse acide prolongée. Elle conduit à l'hydrolyse de l'acétal, ce qui régénère la fonction cétone. La structure de **10** est donc :



Le mécanisme de la rétroacétalisation est le suivant (on ne note que la transformation de la fonction acétal en cétone, le reste de la molécule n'étant pas concerné) :







**18)** La transformation de la fonction cétone en dioxolane lors de l'étape **4** → **5** a permis de la **protéger**, notamment :

- contre l'action de l'organomagnésien, lors de l'étape **5** → **6** ;
- contre la réduction par  $\text{NaBH}_4$ , lors de l'étape **8** → **9**.

Les acétals sont en effet des fonctions très stables, et inerte vis-à-vis des nucléophiles forts et des réducteurs.

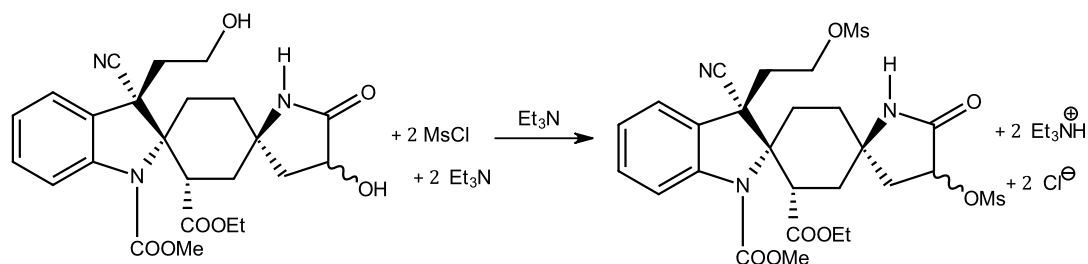
En milieu aqueux acide (étape **9** → **10**), les acétals sont en revanche facilement hydrolysés, ce qui régénère la fonction cétone : c'est l'étape de **déprotection**.

**19)** En comparant les structures de **11** et **12**, on constate :

- que le groupe hydroxyle de droite a été remplacé par un groupe mésylate ;
- que l'autre groupe hydroxyle a été substitué par l'atome d'azote du cycle de droite, ce qui a provoqué la fermeture du cycle.

Il apparaît donc judicieux de traiter **11** par deux équivalents de chlorure de mésyle  $\text{MsCl}$  dans la triéthylamine, ce qui convertira **les deux** groupes hydroxyle en groupes mésylate. Le groupe mésylate étant un bon nucléofuge, on pourra alors ensuite envisager sa substitution, pour la fermeture du pont.

### Première étape :

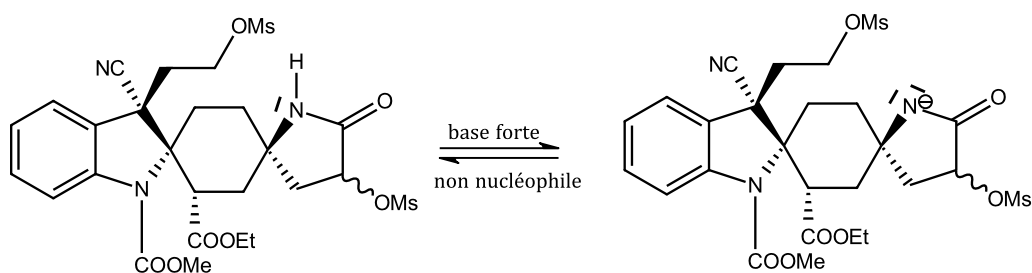


### Deuxième étape :

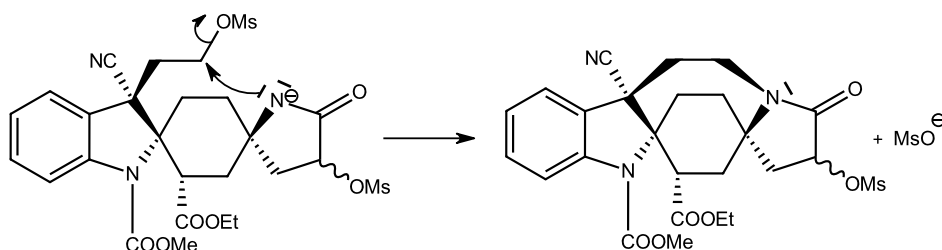
On peut maintenant proposer de traiter le produit par une base assez forte, qui pourra déprotonner l'atome d'azote du cycle de droite et activer ainsi sa nucléophilie.

La base doit être bien choisie : assez forte pour déprotonner l'amine ( $\text{p}K_a$  du couple amine/amidure  $\approx 35$ ), mais peu nucléophile pour ne pas réaliser d'additions nucléophile non désirées, ou de substitution directe des groupes mésylate...

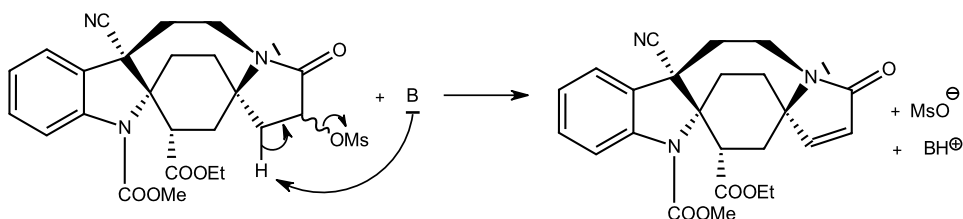
Le LDA (diisopropylamidure de lithium) pourrait peut-être convenir.



L'amidure devrait alors se cycliser **spontanément**, car l'atome d'azote est maintenant fortement nucléophile et se trouve à proximité d'un atome de carbone primaire portant un bon nucléofuge. On prévoit un mécanisme  $S_N2$  intramoléculaire :



**20)** Le groupe mésylate étant un bon nucléofuge et le DBU une base assez forte, il devrait se produire un **mécanisme E2** (on note B la base « DBU », le doublet non liant étant porté par l'un des atomes d'azote) :



La problématique est la même qu'à la question précédente : le DBU a été choisi car c'est une base de force adéquate qui est **très peu nucléophile** ; ceci est nécessaire afin d'éviter de substituer le mésylate ou de réaliser des additions nucléophiles sur les groupes carbonyle de la molécule.

**21)** Pour séparer les énantiomères d'un mélange racémique, il est nécessaire de les associer temporairement avec un réactif auxiliaire chiral, afin de créer des situations de diastéréo-isomérisie.

On peut ainsi proposer :

- de faire passer le mélange racémique sur une **colonne chirale** ; les interactions avec la surface de la colonne seront ainsi diastéréo-isomères, donc différentes, et on peut espérer observer des temps d'élution différents ;
- de faire agir une **enzyme chirale**, qui pourrait, par exemple, s'associer à l'énantiomère non voulu et provoquer sa dégradation ;
- d'associer **15** avec un acide carboxylique chiral, afin de créer des carboxylates d'ammonium diastéréo-isomères, qu'on pourrait alors séparer en jouant, par exemple, sur leur différence de solubilité (*méthode inspirée du dédoublement de l'acide tartrique par Pasteur, avec utilisation de la cinchonine, voir approche documentaire...*).