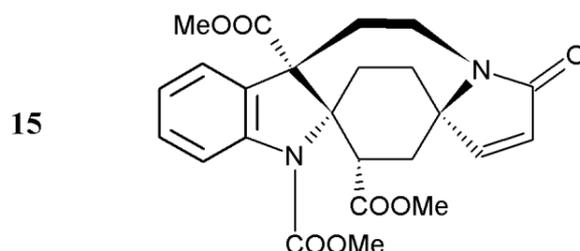


### 3. Piste Noire - Problème 3 : Quelques étapes de la synthèse d'un alcaloïde

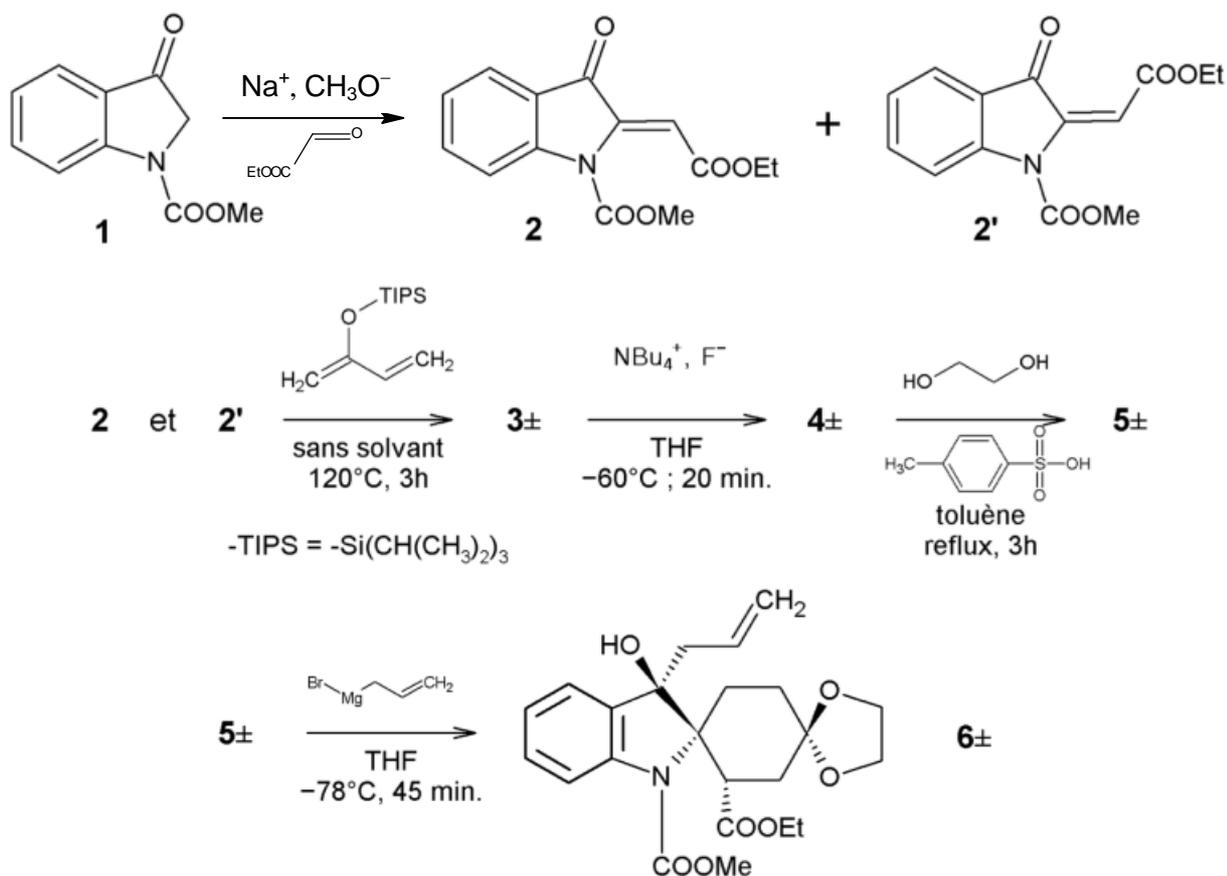
L'objectif de ce problème est l'étude de la synthèse de l'alcaloïde **15**. Ce composé possède des propriétés pharmaceutiques intéressantes, et la construction de sa structure complexe représente un défi pour les chimistes spécialistes de synthèse en chimie organique. En effet, le contrôle de la stéréochimie de chaque étape, en particulier sur les trois carbones quaternaires (quatre substituants hors atomes d'hydrogène) présents dans la structure, est important et sera étudié attentivement dans la suite.



Dans tout ce problème, la notation  $N_{\pm}$  signifie que le composé  $N$  est un mélange de deux énantiomères. **Dans ce cas, la structure d'un seul des énantiomères peut être donnée, mais cette structure doit être cohérente avec celles présentées pour les questions précédentes et suivantes.** Certaines étapes sont suivies d'une hydrolyse non-présentée sur le schéma mais mentionnée dans le texte.

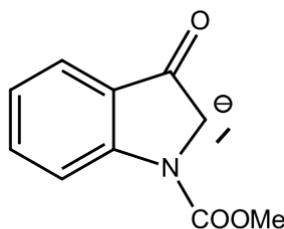
Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels. Les questions assorties d'un astérisque (\*) après leur numéro exigent des réponses pour lesquelles les formules des différentes espèces, réactifs ou intermédiaires, se conforment aux règles de représentation de Lewis et font apparaître les doublets non liants, les lacunes électroniques et les charges, ainsi que les formes mésomères s'il y a lieu. Certains groupes pourront être écrits sous forme abrégée si les notations sont clairement introduites ou si elles figurent dans l'énoncé.

La première partie d'une voie de synthèse du composé **15** est présentée sur la **Figure 1** ci-dessous.



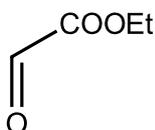
**Figure 1** : premières étapes de la synthèse

- 3.1** Le composé **1** possède une acidité bien plus forte qu'un alcane ordinaire, puisqu'en le traitant par le méthanolate de sodium dans le méthanol, on observe la formation partielle de sa base conjuguée **1'** (ci-dessous). Justifier cette relative acidité de **1**.



**1'** : base conjuguée de **1**

- 3.2** En solution dans le méthanol et en présence de méthanolate de sodium, **1** est mis en présence de 2-oxoéthanoate d'éthyle. Donner la structure du produit organique formé **1''** et, par analogie avec la réaction d'un organomagnésien, écrire le mécanisme de sa formation.



2-oxoéthanoate d'éthyle

**3.3** Le produit précédent est alors placé en milieu acide, et chauffé, permettant ainsi d'obtenir un mélange de **2** et de **2'**. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette étape.

Quelle règle, que l'on nommera et énoncera, gouverne *a priori* la proportion des produits **2** et **2'** obtenus ?

**3.4** Attribuer les descripteurs stéréochimiques permettant de distinguer **2** et **2'**. Quelle relation de stéréo-isomérisie y a-t-il entre ces deux molécules ?

**3.5** En réalité, on observe que les deux molécules **2** et **2'** peuvent s'interconvertir, c'est-à-dire qu'il s'établit un équilibre d'isomérisation entre elles. À l'aide de formules mésomères représentatives, interpréter pourquoi, dans le cas présent, une rotation est possible autour de la liaison double carbone-carbone. Quelles informations tirées du spectre infrarouge des molécules **2** et **2'** permettrait de confirmer cette interprétation ?

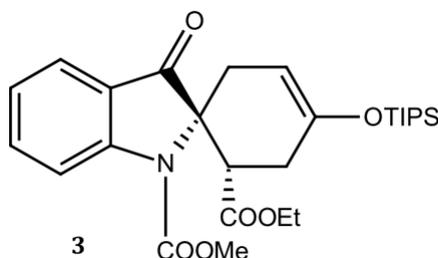
L'isomère **2** est le seul à réagir significativement dans les conditions aboutissant au composé **3**. On note  $\alpha$  la proportion de **2** parmi les deux isomères **2** et **2'**, c'est-à-dire :

$$\alpha = \frac{n(2)}{n(2) + n(2')}$$

Le mélange des composés **2** et **2'** est par la suite soumis à des conditions de réaction sans solvant, ce qui conduit à la formation du produit **3±** sous la forme d'un mélange de deux énantiomères. L'interprétation du spectre de RMN du proton de ces composés montre que la régiosélectivité de la transformation est due à un contrôle stérique.

**3.6** Préciser l'influence de la valeur de  $\alpha$  sur le rendement de l'étape **2** et **2'**  $\longrightarrow$  **3±**.

L'un des énantiomères du mélange **3±**, noté **3**, est représenté ci-dessous :



**3.7** Déterminer le descripteur stéréochimique des deux atomes de carbone asymétriques de **3** et dessiner l'énantiomère de cette molécule. Combien d'autres stéréo-isomères existe-t-il de cette molécule ?

Le composé **3±** est soumis aux conditions de réaction présentées sur la Figure 1, suivies par un lavage par une solution saline aqueuse concentrée et une purification. Le composé **4±** est alors obtenu. Cette étape de déprotection convertit un alcool protégé R-OTIPS en alcool libre R-OH.

**3.8** En vous aidant du **Document 1**, donner la structure du composé **4±**. Proposer une équation de la réaction chimique rendant compte de sa formation et, à partir des données, justifier le choix de l'ion fluorure pour cette déprotection.

Le composé **4±** est alors soumis aux conditions de réaction de la **Figure 1**. Après lavage par une solution saline aqueuse concentrée et purification, le composé **5±** est obtenu.

Les différents signaux relevés sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$  du composé  $5_{\pm}$ , effectué dans  $\text{CDCl}_3$ , sont rassemblés dans un tableau (**Figure 2**).

Référence du signal	Déplacement chimique (ppm)	Nature du signal et couplage éventuel (Hz)	Intégration
A	0,60	t (7,2)	3
B	1,81-2,16	m	5
C	2,68	t (13,6)	1
D	3,61-3,72	m	2
E	3,72-3,81	m	1
F	3,87	s	3
G	3,93-4,03	m	4
H	7,16-8,11	m	4

s=singulet ; t=triplet ; q=quadruplet ; m=multiplet (signal mal défini)

**Figure 2** : spectre RMN du composé **5**

**3.9** (\*) Donner la structure du composé  $5_{\pm}$  et écrire le mécanisme réactionnel de la transformation  $4_{\pm} \longrightarrow 5_{\pm}$ .

**3.10** Préciser les propriétés que doit respecter le solvant dans cette transformation.

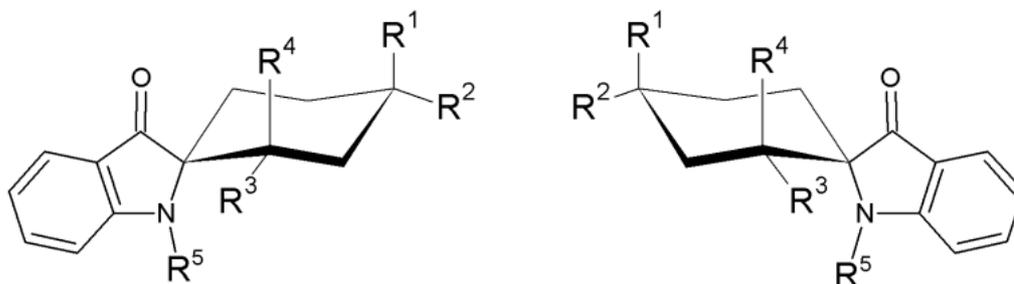
**3.11** Reproduire la structure du composé  $5_{\pm}$  et attribuer les signaux A, D, F et H. Proposer une attribution pour les signaux E et G.

Du bromure d'allylmagnésium est, par la suite, ajouté à une solution de composé **5** dans tétrahydrofurane anhydre (THF) à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Après réaction, le milieu réactionnel est traité par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , puis purifié. Cette transformation est diastéréosélective et aboutit au produit  $6_{\pm}$ .

**3.12** Justifier la chimiosélectivité de la transformation  $5_{\pm} \longrightarrow 6_{\pm}$ . Pourquoi a-t-on travaillé à une température aussi basse de  $-78^{\circ}\text{C}$  ?

**3.13** La réaction est qualifiée de diastéréosélective. Expliquer ce que cela signifie dans le cas présent.

La structure spatiale la plus stable des deux énantiomères du composé  $5_{\pm}$  peut être représentée, selon l'énantiomère retenu, sous l'une des formes présentées sur la Figure 3.

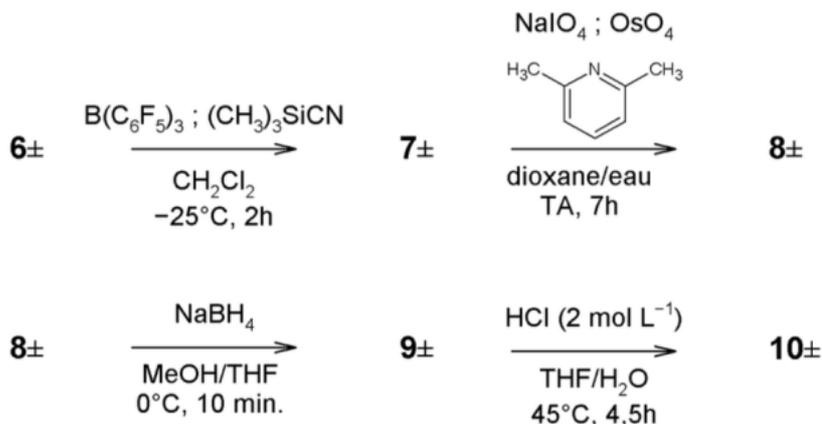


**Figure 3** : représentations abrégées de la structure spatiale des énantiomères du composé **5**

**3.14** (\*) Recopier la structure spatiale cohérente avec l'énantiomère retenu du composé  $5_{\pm}$  en précisant les groupes  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$ . Proposer un mécanisme réactionnel décrivant la transformation  $5_{\pm} \longrightarrow 6_{\pm}$  en faisant apparaître clairement les aspects stéréochimiques.

**3.15** Justifier le fait que le composé  $6_{\pm}$  est toujours présent sous la forme d'un mélange racémique.

La suite de la synthèse est représentée sur la **Figure 4** ci-dessous :



**Figure 4** : étapes intermédiaires de la synthèse de l'alkaloïde

Le composé **7±** est formé par réaction du composé **6±** avec  $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$  et  $(\text{CH}_3)_3\text{Si-CN}$  (noté dans la suite TMS-CN), suivie d'une hydrolyse par une solution saline aqueuse concentrée. Cette transformation est stéréospécifique.

**3.16** Donner une structure de Lewis de  $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$  faisant apparaître d'éventuels doublets non-liants et lacunes électroniques. En déduire la réactivité de cette molécule et préciser le rôle des atomes de fluor.

**3.17** (\*) Justifier le fait que TMS-CN peut être considéré comme un donneur d'ions cyanure,  $\text{CN}^-$ . Proposer alors un mécanisme réactionnel pour la transformation  $\text{6±} \longrightarrow \text{7±}$  en tenant compte de la stéréochimie de la transformation et donner la structure du composé **7±**.

Le composé **7±** est placé dans les conditions du schéma de réaction présenté sur la Figure 4, puis est hydrolysé par une solution de thiosulfate de sodium. Après purification, le composé **8±** est isolé. Ce composé est ensuite soumis à l'action de tétrahydruroborate de sodium, suivie d'une hydrolyse par une solution de chlorure d'ammonium. Le composé **9±** est par la suite isolé.

**3.18** En vous aidant du **Document 2**, donner la structure du composé **8±**. Préciser le rôle des principales espèces ajoutées dans le milieu.

**3.19** Préciser la chimiosélectivité de la transformation conduisant au produit **9±** et en déduire la structure de ce composé.

Le composé **9±** est par la suite dissous dans du THF, et de l'acide chlorhydrique ( $2 \text{ mol.L}^{-1}$ ) est ajouté. Après réaction et hydrolyse par une solution de sulfate de sodium, le composé **10±** est obtenu.

**3.20** Donner la structure du produit **10±**.

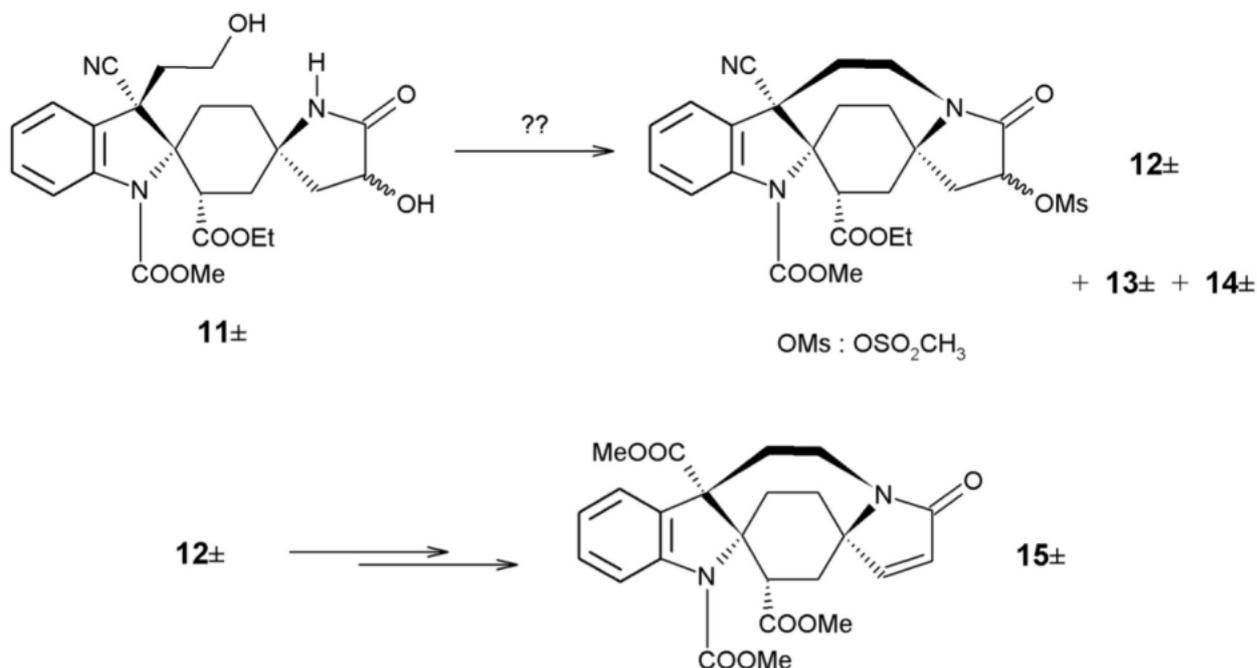
**3.21** Discuter, du point de vue de la stratégie de synthèse, l'intérêt de la conversion  $\text{4±} \longrightarrow \text{5±}$ , ainsi que l'ordre des étapes conduisant du composé **6±** au composé **10±**.

Le composé **10±** est soumis à plusieurs étapes de conversion (non étudiées dans ce problème) qui aboutissent au composé **11±**. La suite de la synthèse est décrite sur la Figure 5.

Le composé **11±** est converti en deux étapes (hors hydrolyses éventuelles) en **12±**.

Dans les meilleures conditions étudiées, le rendement est de 49 %, en raison de la formation deux produits secondaires principaux notés **13±** et **14±**.

Dans la plupart des conditions étudiées lors de l'élaboration de la synthèse, le composé **13±** était prédominant par rapport au composé **12±**. Le composé **14±** ne sera pas étudié dans ce problème.



**Figure 5** : dernières étapes de la synthèse de l'alkaloïde **15**

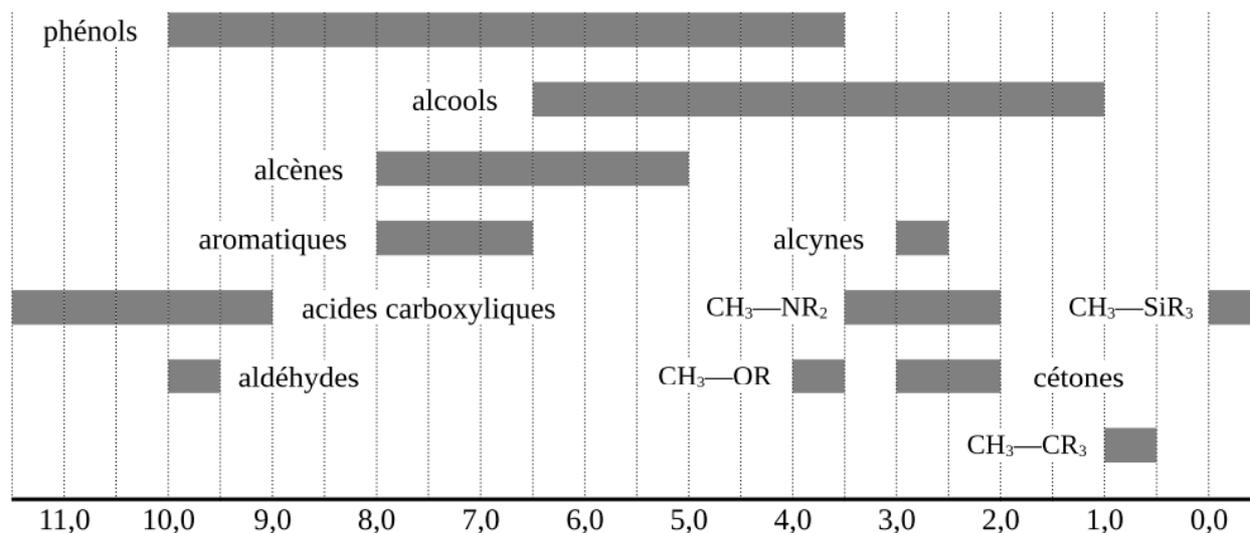
- 3.22** Proposer des réactifs permettant de préparer le composé **12±**. Si la proposition envisagée comporte plus de deux étapes, les décrire.
- 3.23** Sachant que le composé **13±** se forme par des mécanismes réactionnels très proches de ceux conduisant à la formation du produit **12±**, proposer une structure pour le composé **13±**.

Un composé comprenant un groupe nitrile ( $\text{R-CN}$ ) peut être hydrolysé sans autre modification de la chaîne carbonée en acide carboxylique ( $\text{R-COOH}$ ) dans des conditions que l'on notera « hydrolyse nitrile » et que l'on n'explicitera pas. Cette « hydrolyse nitrile » n'affecte pas d'autres groupes caractéristiques présents dans les différents intermédiaires de cette synthèse.

- 3.24** Proposer une voie de synthèse, utilisant en particulier les conditions « hydrolyse nitrile », permettant de préparer le composé **15±** à partir du composé **12±**.
- 3.25** Le composé **15±** est ici obtenu sous forme d'un mélange racémique. Expliquer le principe d'une procédure permettant de l'obtenir sous forme énantiomériquement pure.

## Données

### 1. RMN $^1\text{H}$ : déplacements chimiques (en ppm par rapport au signal du TMS)



### 2. Valeurs typiques de $\text{pK}_a$

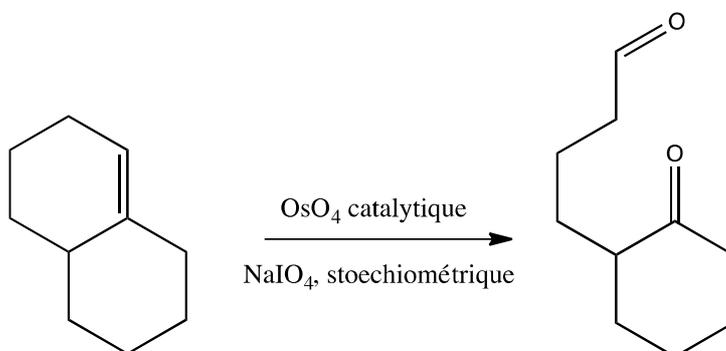
Fonction acide du couple acide/base	Valeurs typiques (extrapolées si > 14)
Acide carboxylique	3,0 – 5,0
Phénol	8,0 – 10,5
Ammonium	9,0 – 11,0
Thiol	10,0 – 13,0
Alcool	16,0 – 18,0
Amine	25,0 – 40,0
Alcane	40,0 – 55,0

## Document 1 : Quelques énergies moyennes de liaison

	C–H	O–Si	Si–Si	O–H	Si–F
$\langle E_{\text{liaison}} \rangle$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	413	398	222	366	610

## Document 2 : Oxydation de Lemieux-Johnson

- L'oxydation de Lemieux Johnson est la **séquence dihydroxylation – clivage** sur les alcènes, mise au point en 1956 par les chimistes canadiens et américains Raymond Lemieux et W.S. Johnson. Cette séquence conduit à une coupure oxydante de l'alcène de départ en dérivés carbonylés.
- La première étape est l'oxydation ménagée de l'alcène en diol (syn-dihydroxylation) par OsO<sub>4</sub> catalytique en présence de NaIO<sub>4</sub> stoechiométrique qui joue le rôle de co-oxydant. Cette étape est suivie *in situ* du clivage du diol vicinal obtenu par NaIO<sub>4</sub>.
- Exemple :



## Document 3 : Réduction des dérivés carbonylés

Il est possible de réaliser la réduction d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) pour obtenir un alcool (primaire dans le cas d'un aldéhyde, secondaire dans le cas d'une cétone) en utilisant un **donneur d'hydrure**.

 **LOI : RÉDUCTION DES CARBONYLES PAR UN DONNEUR D'HYDRURE**

Les groupements carbonylés (aldéhyde ou cétone) peuvent être réduits en alcool (primaires pour les aldéhydes, secondaires pour les cétones) par action d'un donneur d'hydrure, comme par exemple le tétrahydroborate de sodium NaBH<sub>4</sub> ou le tétrahydroaluminat de lithium LiAlH<sub>4</sub> :

On peut proposer un mécanisme simplifié en assimilant le donneur d'hydrure à un anion hydrure H<sup>-</sup>.

D'autres fonction peuvent, a priori, être réduites en présence de donneur(s) d'hydrure(s) : on peut citer les fonctions acide carboxylique, ester, etc. Afin de réaliser une réduction de manière chimiosélective, il est possible de jouer sur la force du caractère réducteur de l'hydrure en choisissant la nature du donneur d'hydrure. Par exemple, le **tétrahydroborate de sodium NaBH<sub>4</sub>** est un réducteur capable de ne réduire que les composés carbonylés, tandis que le **tétrahydroaluminat de lithium LiAlH<sub>4</sub>** est un réducteur capable de réduire les composés carbonylés et les dérivés d'acide carboxylique (acides carboxyliques, esters, nitriles, etc.).