

Synthèse de la (+)-Gelsemine

Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels ; les formules utilisées dans les réponses aux questions de cette partie portant un astérisque (*) après le numéro devront obligatoirement être des formules de Lewis et faire apparaître les doublets non liants et les formes mésomères des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu.

Des études récentes ont montré que la (+)-Gelsemine (Figure 1), un alcaloïde de structure complexe, était un antinociceptif efficace et spécifique pour lutter contre les douleurs chroniques.

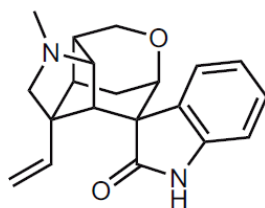


Figure 1 – Formule de la (+)-Gelsemine

Une stratégie de synthèse efficace de la (+)-Gelsemine a été décrite en 2015 par Qiu et al. Dans le journal Nature Communications (2015, 6, p. 7204). Ce sujet s'inspire de cette synthèse.

1.1 Synthèse énantiosélective d'un 2-azabicyclo[2.2.2]octane

L'acroléine **1** réagit avec la 1,2-dihydropyridine **2** pour conduire au 2-azabicyclo[2.2.2]octane **3** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (±)-**3a** et (±)-**3b** dans un rapport 50 : 1 (Figure 2 et Tableau 1 entrée 1)

Entrée	Catalyseur	Produits	Rendement	Rapport	3a	3b
				3a : 3b	ee (%)	ee (%)
1	Aucun	3a,b	75 %	50 : 1	0	0
2	4	3a	91 %	100 : 0	99 (<i>S</i>)	-

Tableau 1

OQ. 1. * Donner le nom et le mécanisme de cette réaction.

OQ. 2. Quels autres régioisomères aurait-on pu attendre ?

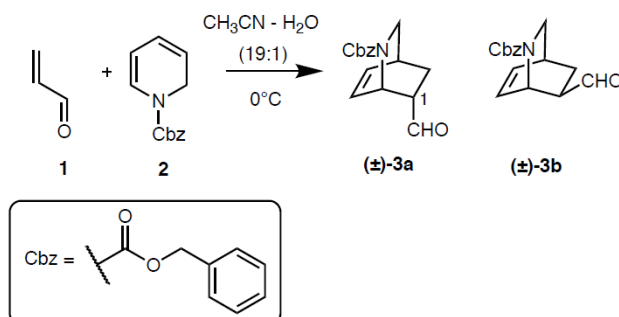
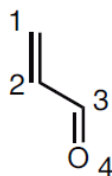
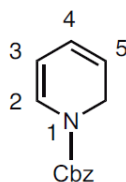


FIGURE 2



orbitale	1	2	3	4
énergie (eV)	-14,70	-11,01	-0,14	1,85
nombre d'électrons	2	2	0	0
C1	0,22	-0,59	-0,66	-0,42
C2	0,42	-0,58	0,25	0,65
C3	0,58	0,01	0,56	-0,59
O4	0,66	0,56	-0,44	0,25

TABLEAU 2 – Orbitales π de l'acroléine **1**



orbitale	1	2	3	4	5
énergie (eV)	-11,81	-9,89	-7,12	4,06	7,48
nombre d'électrons	2	2	2	0	0
N1	0,16	0,42	0,46	-0,22	-0,06
C2	0,28	0,14	-0,28	0,56	0,43
C3	0,33	-0,07	-0,41	-0,34	-0,65
C4	0,17	-0,36	0,18	-0,43	0,59
C5	0,21	-0,27	0,35	0,51	-0,37

TABLEAU 3 – Orbitales π de 1,2-dihydropyridine **2**

OQ. 3. Les tableaux 2 et 3 donnent les énergies des orbitales π de l'acroléine **1** et de la 1,2-dihydro-pyridine **2**, le nombre d'électrons dans chaque orbitale, ainsi que les coefficients des orbitales atomiques 2p dans les orbitales moléculaires. Donner une explication pour la régiosélectivité observée lors de la formation de ($\pm$)-**3a** et ($\pm$)-**3b**.

OQ. 4. Comment peut-on expliquer la formation préférentielle du diastéréoisomère ($\pm$)-**3a** ?

OQ. 5. Comment peut-on déterminer expérimentalement le rapport des deux diastéréoisomères ?

L'utilisation de l'oxazolidine **4** (0,1 équivalent) comme organocatalyseur chiral permet d'obtenir **3a** avec un excès énantiomérique > 99 % (Tableau 1 entrée 2). L'énantiomère dont le carbone C1 est de descripteur stéréochimique S est dans ce cas formé de manière préférentielle. Un intermédiaire chiral est formé avant que la réaction de cyclisation ait lieu.

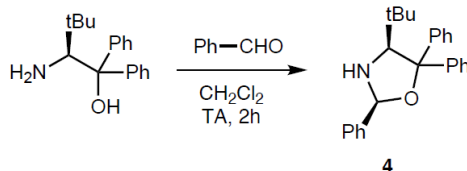


FIGURE 3

OQ. 7. * La synthèse de l'oxazolidine 4 est présentée sur la Figure 3. Proposer un mécanisme pour cette réaction. La stéréochimie obtenue ne sera pas justifiée.

OQ. 8. Donner les descripteurs stéréochimiques des différents centres stéréogènes présents dans 4. Combien de stéréoisomères possède 4 ?

OQ. 9. Les amines secondaires (R_1R_2NH) peuvent réagir avec des dérivés carbonyles ($R_3R_4C=O$) pour former des iminiums ($R_1R_2N^+=CR_3R_4$). Proposer un mécanisme qui explique comment l'organocatalyseur 4 intervient dans la formation de 3a. Ici seul le mécanisme est demandé, la justification de la stéréochimie observée ne l'est pas.

OQ. 10. Expliquer pourquoi l'emploi d'un catalyseur chiral permet de rendre la réaction énantiosélective.

OQ. 11. Donner la structure de l'énantiomère obtenu lors de la formation de 3a catalysée par l'organocatalyseur 4. Comment peut-on déterminer la pureté énantiomérique de 3a ?

1.2 Synthèse totale de la (+)-Gelsemine

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton de la (+)-Gelsemine est décrit ci-dessous : RMN 1H (400 MHz, solvant $CDCl_3$) δ **7,46** (s large, 1H), **7,43** (d, 1H, $3J = 7,6$ Hz), **7,20** (t, 1H, $3J = 7,6$ Hz), **7,02** (t, 1H, $3J = 7,6$ Hz), **6,89** (d, 1H, $3J = 7,6$ Hz), **6,25** (dd, 1H, $3J = 18,0$ Hz; $11,2$ Hz), **5,11** (d, 1H, $3J = 11,2$ Hz), **4,96** (d, 1H, $3J = 18,0$ Hz), 4,12 (d, 1H, $3J = 10,8$ Hz), 3,92 (d, 1H, $3J = 9,6$ Hz), 3,84 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,78 (d, 1H, $3J = 8,0$ Hz), 2,45 (d, 1H, $3J = 8,4$ Hz), 2,36 - 2,29 (m, 2H), **2,27** (s, 3H), 2,04 - 2,00 (m, 2H).

Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au tétraméthylsilane (s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; dd : doublet de doublet ; m : multiplet). Des tables de déplacements chimiques et de constantes de couplage sont données à la fin de la partie 1.

OQ. 12. Attribuer les signaux indiqués en gras.

OQ. 13. Pourquoi les signaux à 7,20 et 7,02 ppm apparaissent-ils sous forme de triplet et non sous forme de doublet de doublet comme on pourrait l'attendre ?

La synthèse totale de la (+)-Gelsemine commence par la préparation de l'intermédiaire 9 par la séquence réactionnelle présentée sur la Figure 4. Dans un premier temps le composé 5-Z réagit avec la 1,2-dihydropyridine 6 en présence de quantité catalytique d'oxazolidine 4. Le produit de la réaction est directement traité avec un équivalent de tétrahydruroborate de sodium ($NaBH_4$) pour donner le produit 7 de formule moléculaire $C_{18}H_{19}NO_4$ avec un rendement de 77 %. L'ajout de D_2O lors de l'analyse par RMN (dans $CDCl_3$) montre que le composé 7 ne possède pas de proton échangeable. La réaction de 6 avec le stéréoisomère 5-E conduit après traitement avec $NaBH_4$ au produit 8 de formule moléculaire $C_{19}H_{23}NO_5$. Le traitement de 8 avec une base encombrée comme le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) au reflux du toluène conduit à 7 de manière quantitative. Le composé 7 réagit ensuite avec un équivalent d'hydruure de diisobutylaluminium (Dibal-H) dans le dichlorométhane à -78 °C pour conduire après traitement aqueux à l'hémiacétal 9 sous forme d'un mélange de deux stéréoisomères non-séparables avec un rendement de 90 %.

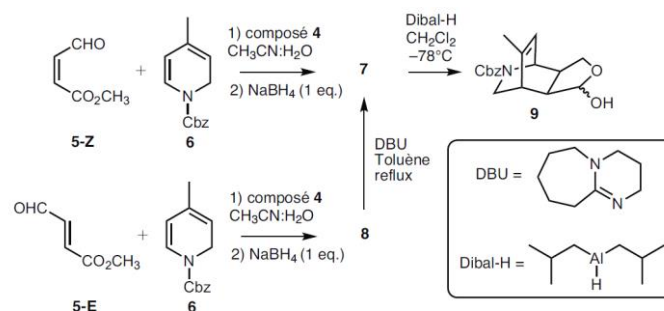


FIGURE 4

OQ. 14. Donner la structure du composé 7.

OQ. 15. * Proposer une séquence mécanistique expliquant la formation du composé 7 à partir des composés 6 et 5-Z. En s'appuyant sur la partie 1.1, justifier la stéréochimie du produit obtenu.

OQ. 16. Pourquoi les auteurs ont préféré utiliser NaBH_4 plutôt que le tétrahydroaluminate de lithium (LiAlH_4) ?

OQ. 17. Donner la structure du composé 8. Justifier.

OQ. 18. * Donner le mécanisme de la transformation de 8 en 7.

OQ. 19. * Une molécule de Dibal-H fournit un équivalent d'hydruure H^- . Proposer un mécanisme pour la formation du composé 9. Pourquoi obtient-on deux stéréoisomères lors de cette réaction ? Quelle relation de stéréoisomérisme relie ces deux stéréoisomères ?

OQ. 20. Pourquoi la transformation de 7 en 9 est-elle réalisée à -78°C ? Aurait-on pu utiliser LiAlH_4 pour effectuer cette réaction ? Si non, quel(s) composé(s) aurait-on obtenu(s) ?

L'intermédiaire 9 réagit ensuite avec le chlorure de phosphonium 10 préalablement traité avec un équivalent de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium ($[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{N}^-$, K^+ ou KHMDS; base forte et encombrée) dans le tétrahydrofurane (THF) à 0°C . Le composé 11 obtenu, de formule moléculaire $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, est ensuite traité avec une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique (APTS) dans le méthanol pour conduire au composé 12.

OQ. 21. Proposer une méthode de synthèse du chlorure de phosphonium 10.

O. 22. Donner la structure et nommer le composé intermédiaire formé par action du bis(triméthylsilyl)-amidure de potassium sur le composé 10.

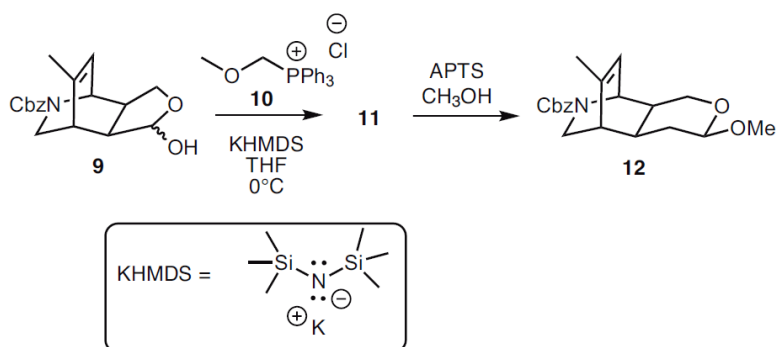


FIGURE 5

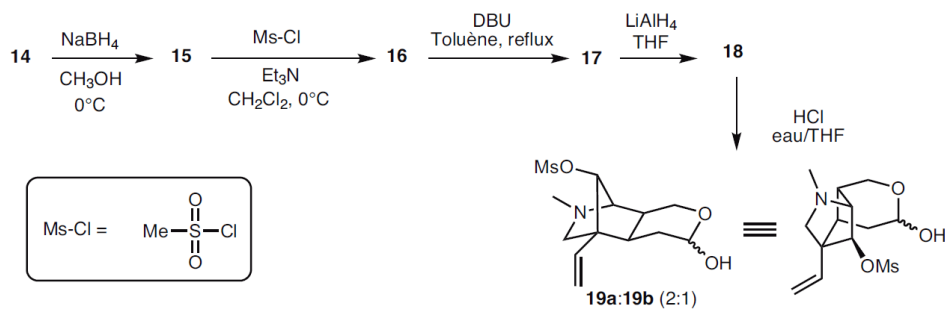


FIGURE 7

OQ. 31. Donner la structure du composé 15.

OQ. 32. Le chlorure de méthanesulfonyle (Ms-Cl) peut être synthétisé à partir de l'acide méthanesulfonique en utilisant des conditions analogues à celles utilisées lors de la synthèse des chlorures d'acyle à partir des acides carboxyliques. Proposer des conditions expérimentales pour l'obtention du chlorure de méthanesulfonyle et donner l'équation bilan de la réaction envisagée.

OQ. 33. * Donner la structure du composé 16 et proposer un mécanisme pour sa formation. Quel est le rôle de la triéthylamine ?

OQ. 34. * Donner la structure du composé 17 et le mécanisme de sa formation. Expliquer la régiosélectivité observée.

OQ. 35. Donner la structure du composé 18. * Proposer un mécanisme pour sa formation.

OQ. 36. Donner le mécanisme de formation de 19.

Le composé 19 réagit ensuite avec l'oxindole 20 au reflux du méthanol en présence de quantité catalytique de pipéridine (amine secondaire cyclique) pour conduire au produit de condensation 21 sous forme d'un mélange de quatre stéréoisomères inséparables (rendement 85 %). Le composé 21 est ensuite traité avec un équivalent de diisopropylamidure de lithium (LDA), une base forte et encombrée, puis avec du chlorure de diéthylaluminium (Et_2AlCl) dans le toluène à 90°C , pour conduire au composé 22 sous forme d'un seul isomère avec un rendement de 32 %. Le clivage du groupement protecteur méthoxyméthyle (MOM = $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) conduit finalement à la (+)-Gelsemine.

OQ. 37. Sachant que la formation de 21 implique plusieurs étapes élémentaires, proposer un mécanisme expliquant sa formation. Détailler les différentes étapes impliquées dans ce mécanisme. Expliquer pourquoi l'on obtient quatre stéréoisomères.

OQ. 38. Donner la structure de 22 et le mécanisme de sa formation. Quelles sont les conditions stéréochimiques à remplir pour que cette réaction ait lieu ? Quel autre isomère aurait-on pu attendre lors de cette réaction ? Expliquer pourquoi ce dernier ne se forme pas. Expliquer le faible rendement observé.

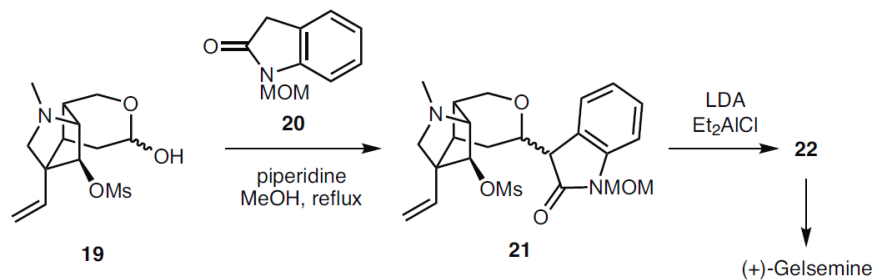


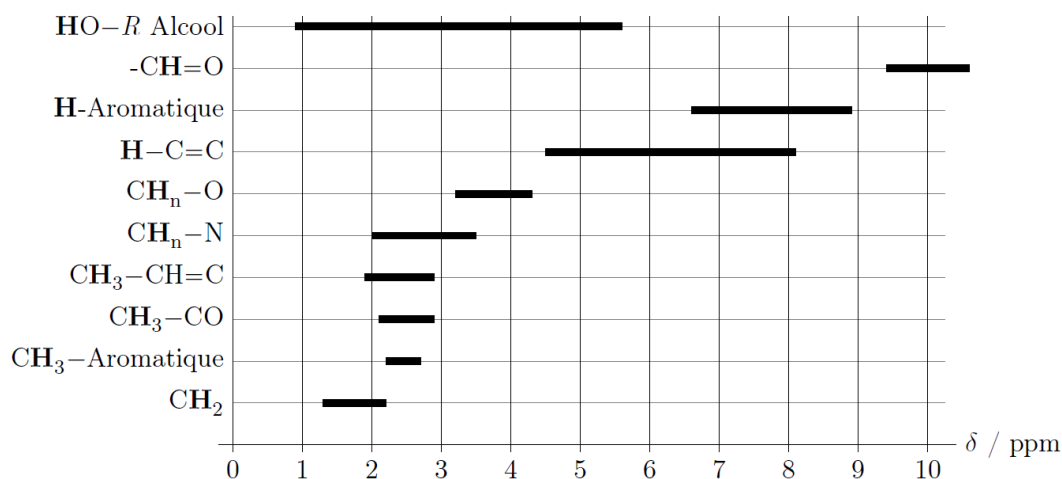
FIGURE 8

OQ. 39. La transformation de 21 en 22 n'a pas lieu si la réaction est effectuée en absence de Et_2AlCl . Donner la structure de Lewis de Et_2AlCl (l'aluminium est de numéro atomique $Z(\text{Al}) = 13$). En déduire ses propriétés et son rôle dans la formation de 22.

OQ. 40. Donner la structure de la (-)-Gelsemine. Comment peut-on adapter la synthèse de la (+)-Gelsemine pour obtenir la (-)-Gelsemine ?

Annexe

Sélection de déplacements chimiques en RMN ^1H par rapport au tétraméthylsilane :



Constantes de couplage vicinal ($^3J_{\text{HH}}$) (en Hz)

