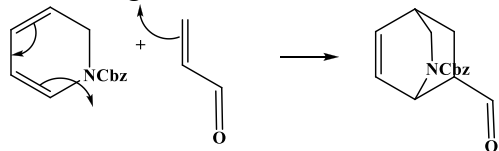


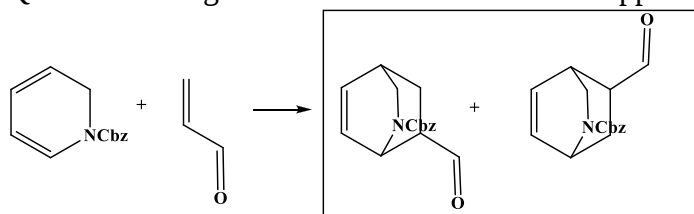
ENS , PC , 2017

Synthèse de la (+) gelsemine

Q1. Il s'agit d'une réaction de Diels Alder :



Q2. Les deux régioisomères résultent des deux approches possibles :



Q3. Pour répondre précisément à cette question il est impératif de présenter correctement la démarche :

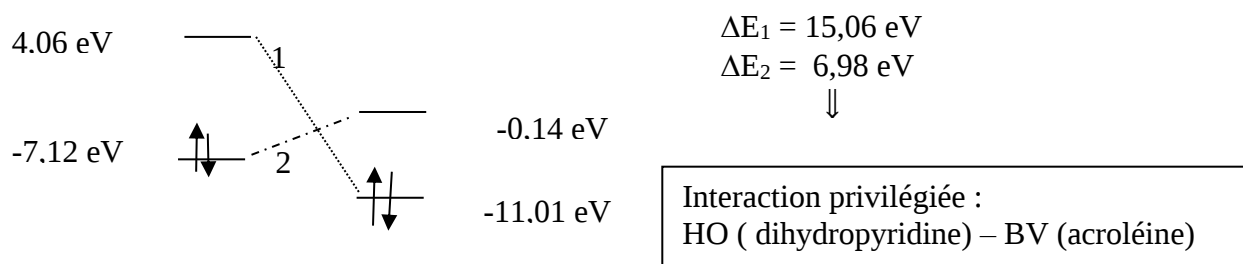
①- Identifier les orbitales frontalières des deux réactifs : il suffit de revenir à leur définition .

HO : orbitale occupée de plus haute énergie et BV : orbitale vacante de plus basse énergie .

Pour l'acroléine , HO : Orbitale n° 2 BV : orbitale n°3

Pour la dihydropyridine , HO : orbitale n° 3 BV : orbitale n°4

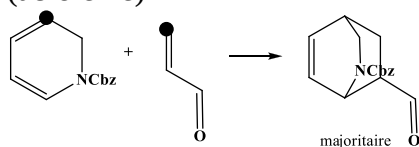
2- Déterminer l'interaction HO-BV privilégiée ; il s'agit de l'interaction impliquant les orbitales frontalières HO et BV le plus proches en énergie .



3- Recherche du recouvrement maximal pour l'interaction privilégiée .

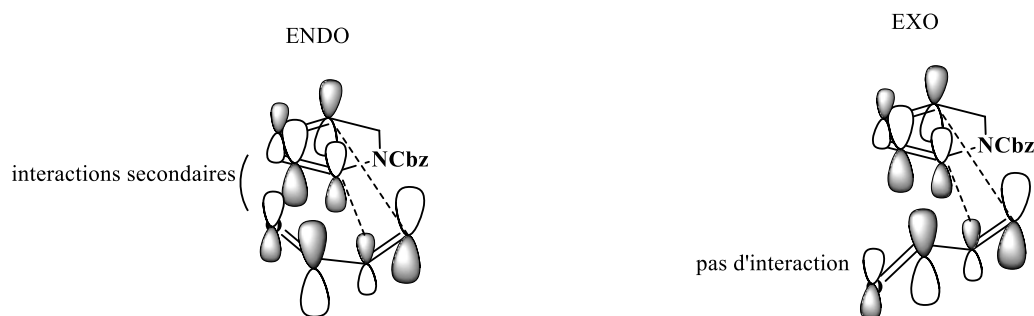
Une liaison se forme préférentiellement entre les sites de la HO de la dihydropyridine et de la BV de l'acroléine associés aux plus gros coefficientsles sites choisis doivent être impliqués dans les doubles liaisons à partir des quelles on forme le cycle .

Le régioisomère majoritaire est celui pour lequel on observe une liaison entre C₅ (dihydropyridine) et C₁ (acroléine)



Q4. La formation préférentielle de (±)3a correspond à l'ENDO SELECTIVITE , caractéristique des réactions de Diels –Alder .

Cette sélectivité s'explique par l'existence d'interactions secondaires qui augmente le recouvrement des orbitales frontalières .

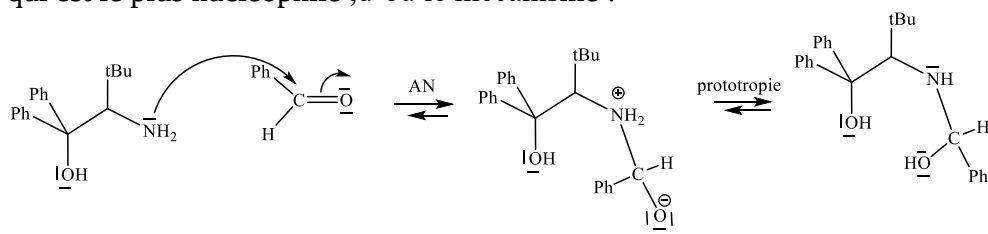


Q5. Les diastéréoisomères 3a et 3b peuvent être différenciés par leur spectre RMN¹H au niveau du signal du proton H₁ (axial ou équatorial). Le rapport des deux diastéréoisomères se déduit du rapport des intégrations des signaux .

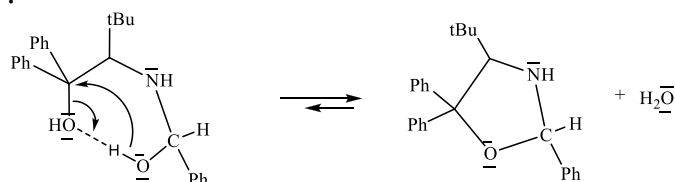
Q6. Par analogie à l'excès énantiomérique , l'excès diastéréoisomérique s'exprime en fonction des quantités des deux diastéréoisomères selon : $\frac{D_a - D_b}{D_a + D_b}$ soit $\frac{50D_b - D_b}{50D_b + D_b} = \frac{49}{51}$

Excès diastéréoisomérique : 96 % .

Q7. Le benzaldéhyde est un électrophile qui donne facilement des réactions d'addition nucléophile : on cherche dans l'autre réactif un site nucléophile . Des deux groupes hydroxyle et amino , c'est le site azoté qui est le plus nucléophile ,d'où le mécanisme :



La fonction étheroxyde finale résulte d'une déshydratation intramoléculaire ; à priori elle serait facilitée par un milieu acide qui protonerait un groupe hydroxyle pour le rendre meilleur groupe partant . Cependant ce milieu acide n'est pas indiqué . On peut proposer une déshydratation intramoléculaire assistée par liaison H .



Q8. Le composé 4 présente deux centres stéréogènes pour lesquels le classement CIP des substituants s'écrit

O > -NH > Ph > H et -NH > C (Ph , Ph , O) > tBu > H

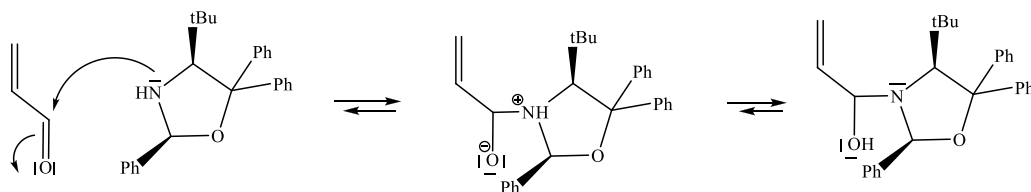
On en déduit une configuration **S** pour les deux .

En raison de la planéité du cycle , le composé 4 ne présente que deux stéréoisomères au total : le stéréoisomères CIS (groupes tBu et Ph) du même côté du plan moyen et TRANS (groupes tBu et Ph de part et d'autre du plan moyen) .

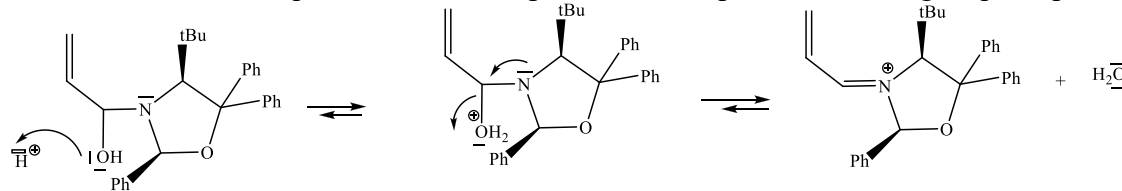
Le stéréoisomère représenté est le CIS donc il n'a qu'un stéréoisomère : le TRANS.

:

Q9. Conformément aux indications fournies , on forme un iminium à partir de l'acroléine et du composé 4 .



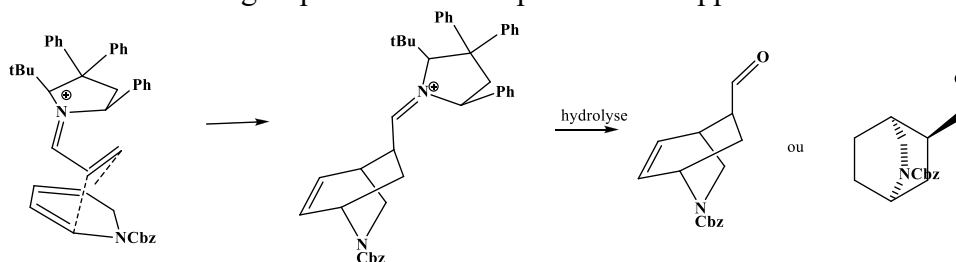
La fin du mécanisme qui doit illustrer la perte d'eau ne peut être envisagée qu'en présence d'acide



Cet iminium intervient comme diénophile dans la réaction de Diels Alder à la place de l'acroléine.

Q10. L'obtention d'un mélange racémique de 3a suppose que les deux approches « diène dessus » et « diène dessous » sont équiprobables .

L'introduction d'un catalyseur chiral encombré permet de défavoriser une approche , d'où l'obtention majoritaire d'un énantiomère . Les groupes tBu et Ph empêchent ici l'approche diène dessus :



Q11. L'énantiomère majoritaire est celui représenté ci-dessus .

Pour déterminer la pureté énantiomérique , il faut mettre en œuvre la méthode de résolution de Pasteur ainsi d'isoler les deux énantiomères et pouvoir mesurer leurs quantités .

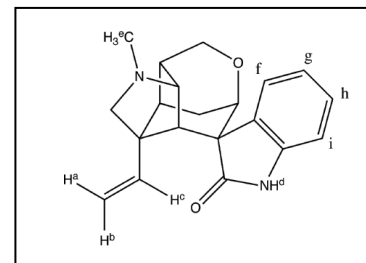
1.2 Synthèse de la (+) Gelsemine

Q12. L'attribution est basée sur les trois informations : intégration , multiplicité (couplage) et déplacement chimique .

L'indication « singulet large » est caractéristique d'un proton lié à un hétéroatome . Ici , il s'agit du proton lié à N .

Pour les protons éthyléniques

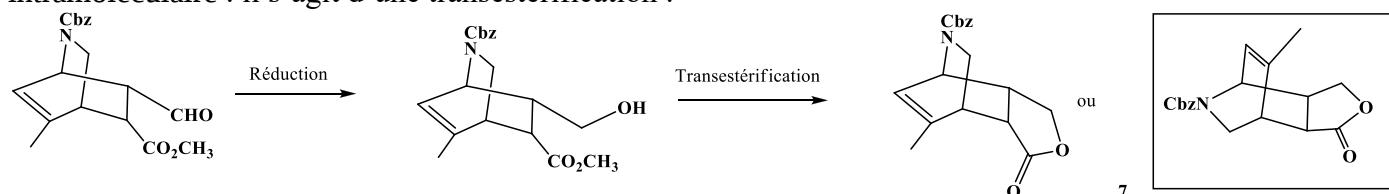
δ (ppm)	Attribution	Couplé(s) à	Multiplicité
7,46	1Hd	Non couplé	Singlet
7,43	1Hf (ou 1Hi)	1Hg (ou 1Hh)	Doublet
7,20	1Hh (ou 1Hg)	1Hg et 1Hi (ou 1Hh et 1Hf)	Triplet
7,02	1Hg (ou 1Hh)	1Hf et 1Hh (ou 1Hg et 1Hi)	Triplet
6,89	1Hi (ou 1Hf)	1Hh (ou 1Hg)	Doublet
6,25	1Hc	1Ha et 1Hb	Doublet dédoublé
5,11	1Hb	1Hc (et 1Ha)	Doublet (couplage avec Ha non visible)
4,96	1Ha	1Hc (et 1Hb)	Doublet (couplage avec Hb non visible)
2,27	3He	Non couplés	Singlet



Q13. Pour les protons du noyau phényle , par exemple , H_g , on a un couplage avec H_f et H_h ; l'allure du signal dépend des valeurs relatives des constante de couplage : si elles sont différentes , on observera un dd ; si elles sont égales on observera un triplet.

Q14 et Q15. La réaction de Diels Alder entre 5Z et 6 conduit à un cycloadduit ENDO pour lequel la stéréochimie du diénophile (Z) doit être conservée .

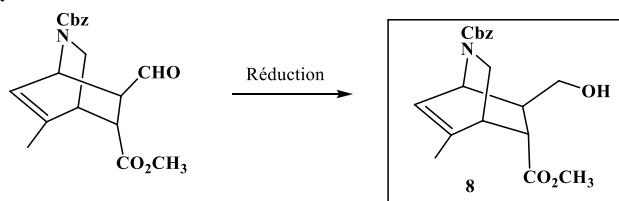
$NaBH_4$ est un agent réducteur doux : il ne réduit que la fonction aldéhyde ; cette réaction conduit à un groupe hydroxyle pour lequel on aurait un proton échangeable ... Ainsi il faut envisager une réaction intramoléculaire : il s'agit d'une transestérification .



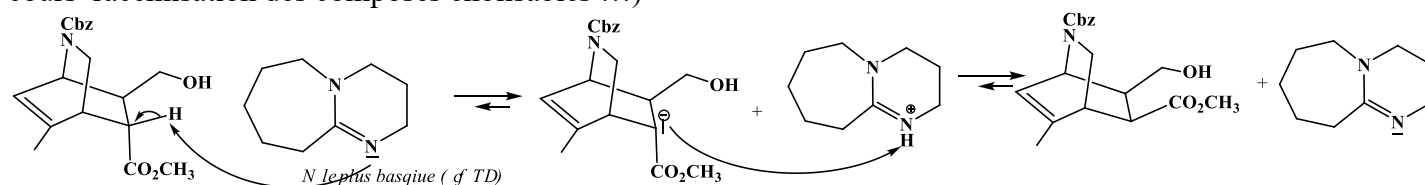
Ecriture des mécanismes classiques ...

Q16. $LiAlH_4$ est un réducteur plus fort que $NaBH_4$ et non chimiosélectif : il aurait réduit non seulement la fonction aldéhyde mais aussi la fonction ester .

Q17. La réaction de Diels Alder conservant la stéréochimie du diénophile , à partir du diénophile en configuration E , on obtient :

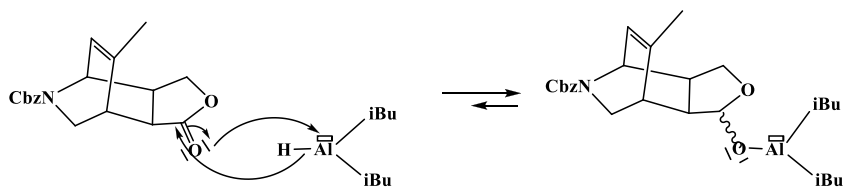


Q18. Par action de la base DBU , on forme l'énolate en alpha de l'ester , qui permet l'isomérisation (cf cours racémisation des composés énolisables ...)



Le groupe ester se retrouvant du même côté que l'alcool , il se produit la réaction de transestérification comme dans le cas précédent. Le caractère intramoléculaire de cette réaction la rend quantitative et permet ainsi de déplacer l'équilibre d'isomérisation vers la droite .

Q19. Le composé 9 résulte d'el'addition nucléophile de l'hydrure sur le groupe carbonyle de la lactone :



Le traitement aqueux permet d'obtenir le composé 9 par réaction de type acide base .

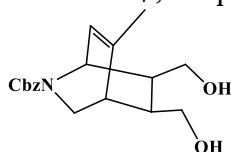
La réaction n'est pas stéréosélective : l'hydrure se fixe selon les deux faces du groupe ester .

Il y a racémisation au niveau du carbone de l'ester mais il y a dans la molécule d'autres centres stéréogènes dont le descripteur stéréochimique n'est pas modifié :

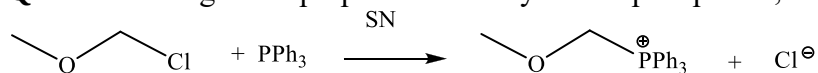
les stéréoisomères formés sont diastéréoisomères

Q20. La réaction entre une espèce nucléophile (H^- ici) suit un mécanisme général Addition nucléophile / Elimination . En se plaçant à -78°C , on empêche la réaction d'élimination qui conduirait à l'ouverture du composé représenté ci-dessus .

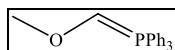
Cette réaction aurait été observée en présence de LiAlH_4 , ce qui aurait conduit après traitement aqueux à :



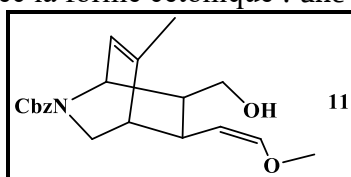
Q21. Par analogie à la préparation d'un ylure de phosphore , on peut proposer :



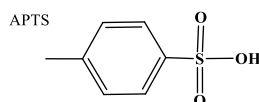
Q22. L'amidure est une base forte : par réaction acide base sur le phosphonium , on forme un **ylure de phosphore** .



Q23. L'hémiacétal 9 est en équilibre avec la forme cétonique : une réaction de Wittig se produit et conduit à



Q24 . Intérêt de cette question ?!

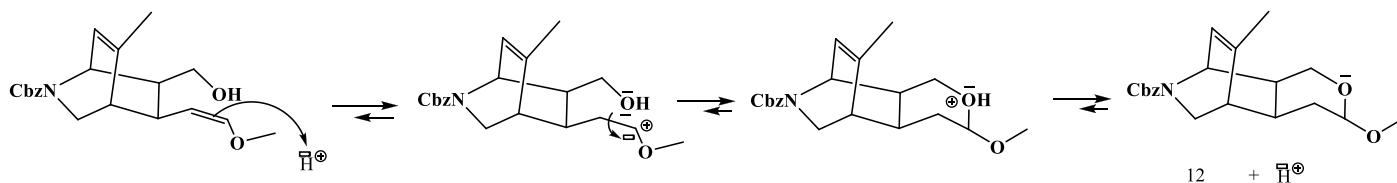


Q25. On raisonne sur la stabilité des bases conjuguées ...

Q26. La transformation de 11 à 12 est à comparer à la protection d'un alcool par le DHP ..

En milieu acide (APTS) , l'addition électrophile de H^+ sur la double liaison conduit à un carbocation .

On forme préférentiellement **le carbocation le plus stable** , c'est-à-dire celui en alpha de l'oxygène : il est stabilisé par l'effet + M de l'oxygène . C'est à ce niveau que l'on observe la régiosélectivité de la réaction . Ensuite , il se produit l'addition nucléophile du groupe hydroxyle sur ce carbocation .

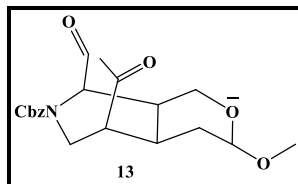


Q27. Pour l'ozone on compte $3 \times 6 = 18$ électrons de valence, soit 9 doublets à répartir de façon à respecter la règle de l'octet pour les oxygène :



Q28. L'existence de charges nettes est à l'origine du moment dipolaire de l'ozone, cependant compte tenu des deux formes mésomères analogues ayant la même contribution à la molécule réelle, la charge « moins » est répartie sur 2 sites, ce qui justifie la faible valeur du moment dipolaire.

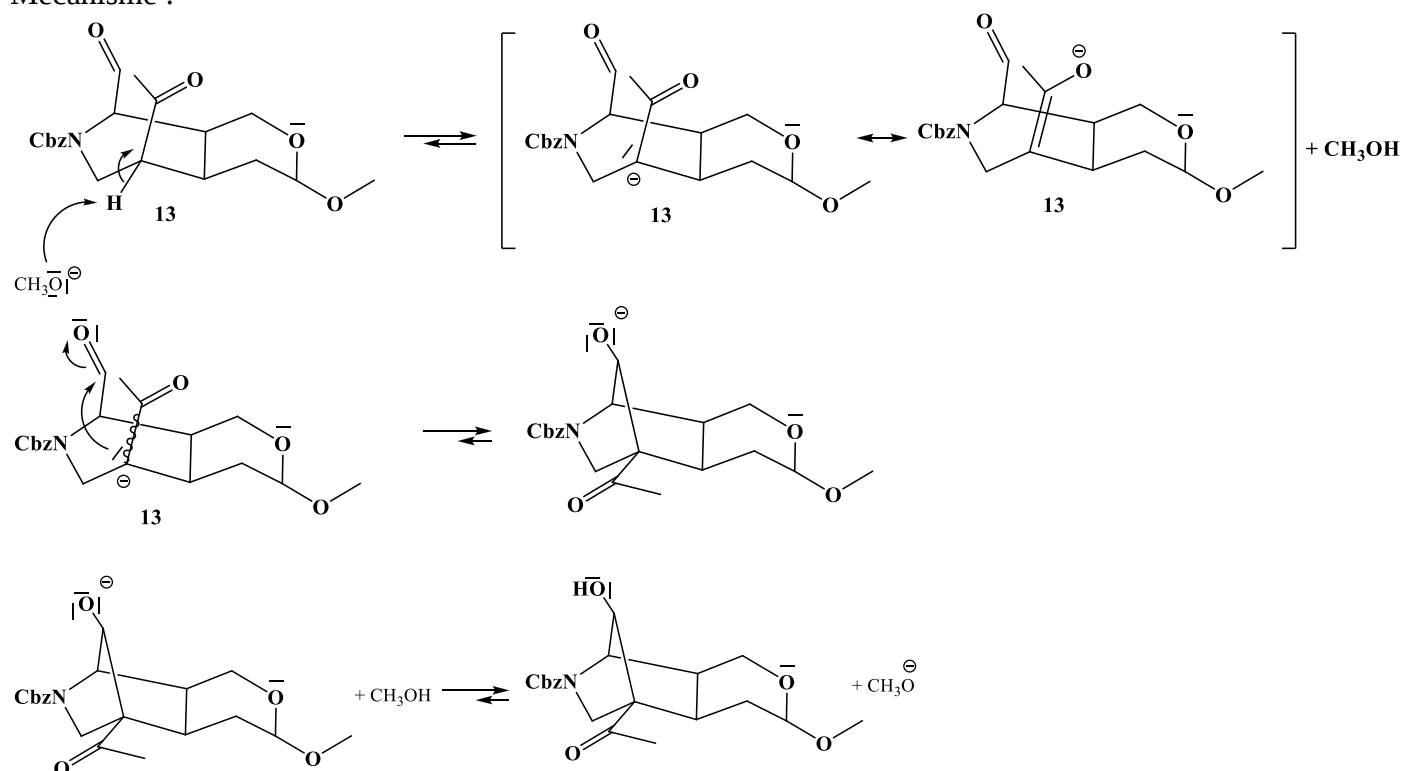
Q29. L'action de l'ozone est analogue au clivage oxydatif de Lemieux Jonshon, le composé 13 admet la formule suivante :



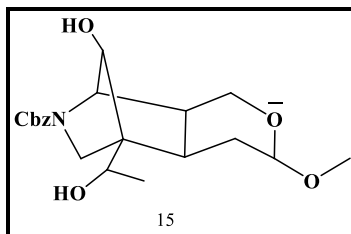
Q30. Le méthanolate de sodium est une base forte et le composé 13 présente des H à caractère acide en alpha des groupes carbonyle qui viennent d'être générés : toutes les conditions sont réunies pour réaliser une aldolisation.

La formule du composé 14 montre que cette aldolisation croisée correspond à l'addition nucléophile de l'énolate de la cétone sur l'aldéhyde.

Mécanisme :

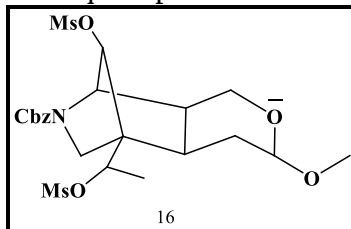


Q31. A nouveau réduction de la cétone :



Q32. L'équation bilan s'écrit $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} + \text{SOCl}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl} + \text{SO}_2(\text{g}) + \text{HCl}(\text{g})$

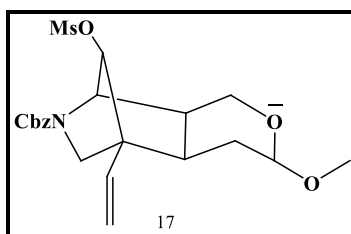
Q33. On forme les deux esters méthanesulfonique à partir des deux groupes hydroxyles :



Mécanisme ... via le sulfolène

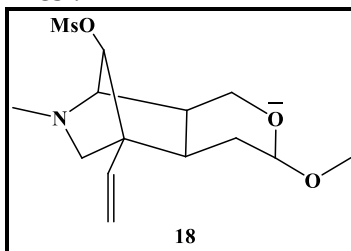
Et_3N intervient en tant que base d'abord pour créer $^-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ puis pour déprotoner l'oxygène de l'alcool .

Q34. En présence de DBU base et à haute température , la réaction qui se produit est une réaction d'élimination. :



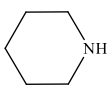
On ne peut pas former de double liaison en tête de pont , d'où la régiosélectivité observée .

Q35. Conformément aux indications fournies :

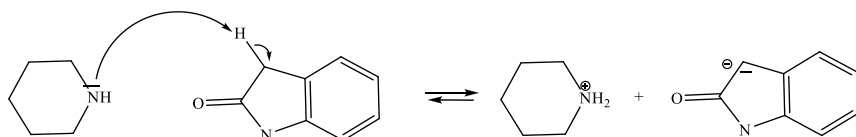


Q36. La transformation du composé 18 en composé 19 consiste à convertir un acétal en hémiacétal en milieu acide aqueux : le mécanisme s'identifie au mécanisme inverse de la réaction d'acétalisation .

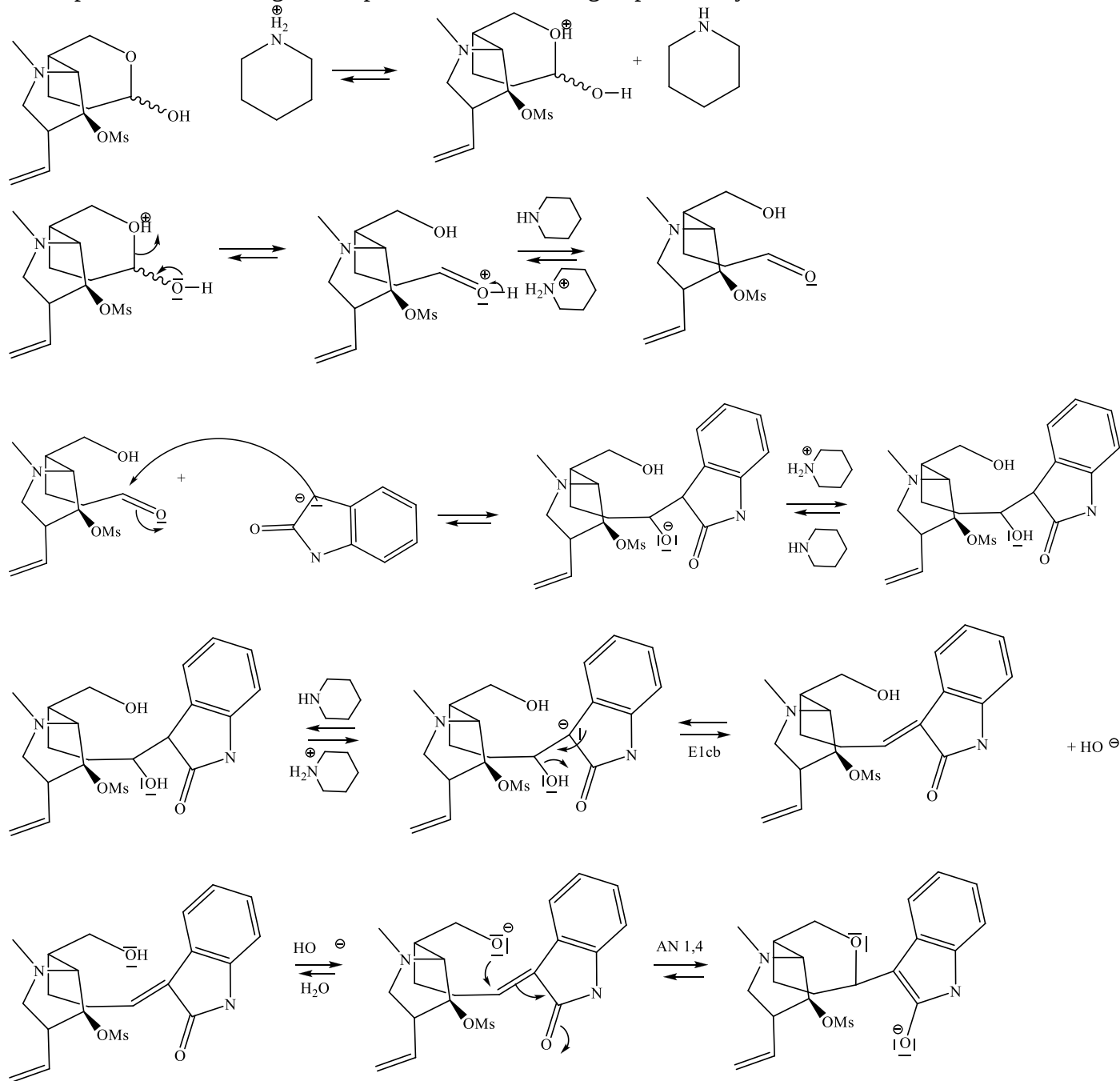
Q37. La piperidine admet pour formule :



En tant que base , elle réagit sur MOM pour former un enolate :



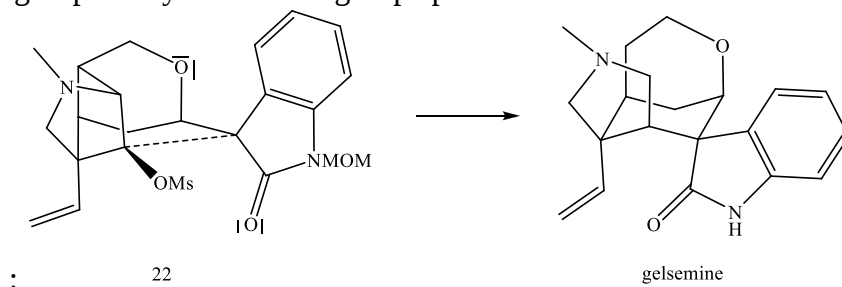
Le composé 19 est un hémiacétal, en équilibre avec la forme carbonylée, on envisage l'addition nucléophile du carbanion généré à partir du MOM sur le groupe carbonyle :



Et enfin par hydrolyse, on génère le produit 21.

A l'issue de cette séquence on a formé 2 carbone stéréogènes et aucune des étapes n'est stéréosélective : on obtient 4 stéréoisomères.

Q38. La transformation de 21 à 22 doit permettre de former le squelette de la gelsemine, ce qui suppose une S_N impliquant le groupe mésylate comme groupe partant et un énolate comme nucléophile

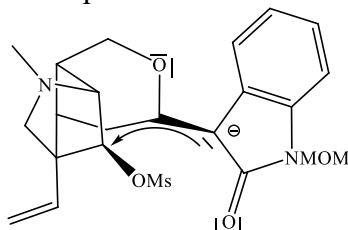


:

22

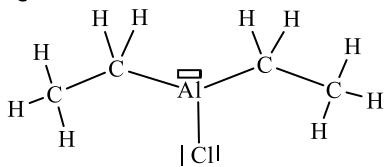
gelsemine

Or pour un mécanisme de type S_N2 , le nucléophile doit arriver à l'opposé du nucléofuge, ce qui suppose



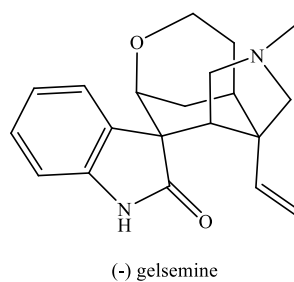
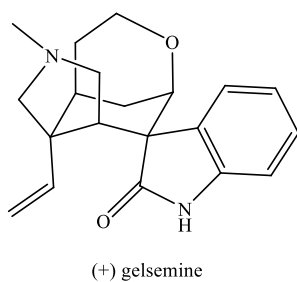
Le fort encombrement stérique est à l'origine du faible rendement.

Q39. EtAlCl_2 est **un acide de Lewis**, la lacune étant portée par l'aluminium.



Cet acide de Lewis permet de piéger l'énolate et ainsi de favoriser sa formation.

Q40. La (-) gelsemine est l'énantiomère de la (+)gelsemine, c'est-à-dire son image dans un miroir plan :



On peut l'obtenir en réalisant la même synthèse mais en utilisant l'énantiomère de 4.