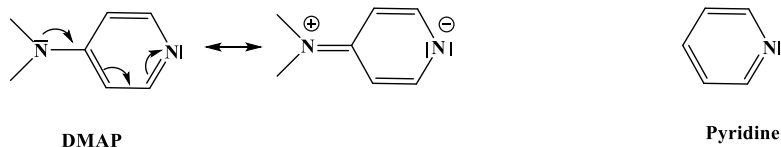


X, PC, 2025

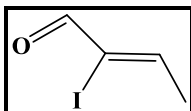
Partie 1 :Nouvelles stratégies de synthèse totale d'alcaloïdes naturels

1. La nucléophilie traduit l'aptitude et la facilité d'une espèce à donner un doublet non liant pour former une liaison, c'est une notion cinétique.

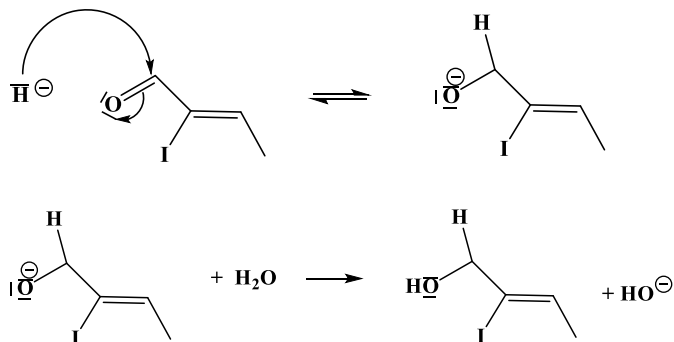
La différence entre le DMAP et la pyridine est l'existence d'une forme mésomère supplémentaire - représentée ci-dessous - qui contribue à augmenter sa densité électronique sur l'azote du cycle et donc à augmenter sa nucléophilie :



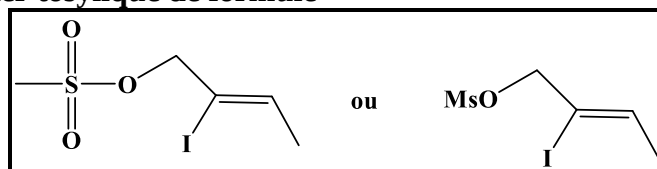
Q2. La formation d'un alcool lors de l'étape de réduction par NaBH_4 permet de remonter à la formule de l'intermédiaire :



Mécanisme : on se limite au mécanisme simplifié inscrit au programme en modélisant l'hydruure de bore par H^- :



3. L'intermédiaire est l'ester tosylique de formule



4. Attribution des signaux RMN^1H : à partir des trois informations : intégration, déplacement chimique et multiplicité.

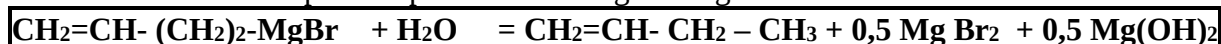
Il est recommandé de présenter la réponse sous forme de tableau :

Référence du signal	Attribution	Justification
A	H_{16}	3H - couplé à 1 H_{15}
B	H_{12}	1H, $\text{H}_{\text{lié à N}}$ (signal large) et moins déblindé que H_7
C	H_{10}	2H, couplage avec 2 H_{11}

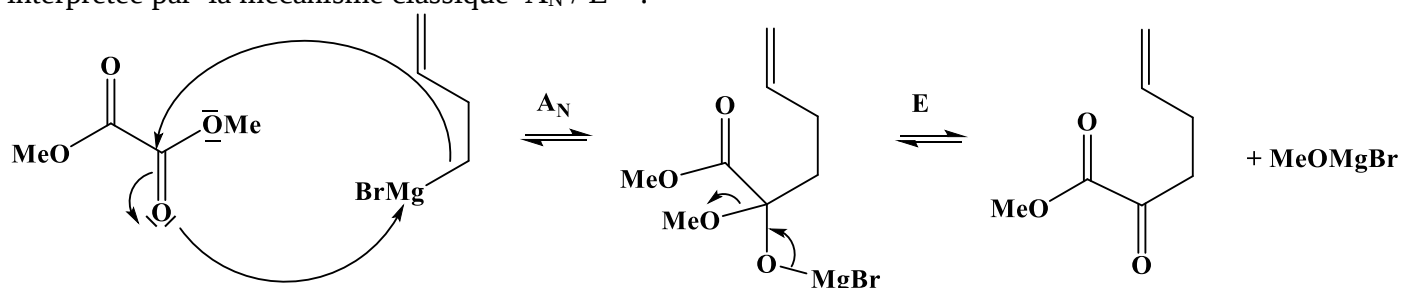
D	H ₁₁	2H , couplage avec 2 H ₁₀ et avec H ₁₂ (d'où large)
E	H ₁₃	2H non couplés
F	H ₁₅	1H , déblindé , couplé à 3 H ₁₆
G	H ₈	1H , déblindé et sans couplage
H	H benzénique H ₂ , H ₃ , H ₄ , H ₅	
I	H ₇	

5 . Le THF est un solvant **polaire** et **base de Lewis** , ce qui permet de solvater et stabiliser l'organomagnésien mixte généré . Le THF est **aprotique** , ce qui permet d'éviter toute réaction acide base comme la suivante .

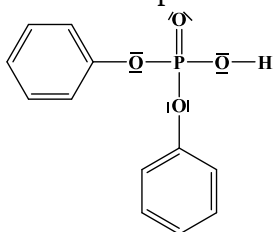
Il faut éviter toute trace d'eau pour ne pas détruire l'organomagnésien selon la réaction acide base :



6. L'organomagnésien est un nucléophile carboné potentiel , sa réactivité vis-à-vis du diester peut être interprétée par la mécanique classique A_N / E :



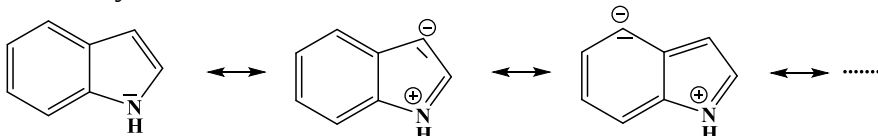
7. Le phosphore a 5 électrons de valence et l'oxygène 6 et le phosphore peut être hypervalent . En cherchant à minimiser les charges et en respectant la connectivité suggérée par la formule indiquée , une structure de Lewis est représentée ci-dessous



P : AX₄ : géométrie tétraédrique autour du phosphore

8. Le signe (±) signifie que la réaction conduit à un **mélange racémique** du composé 3 .

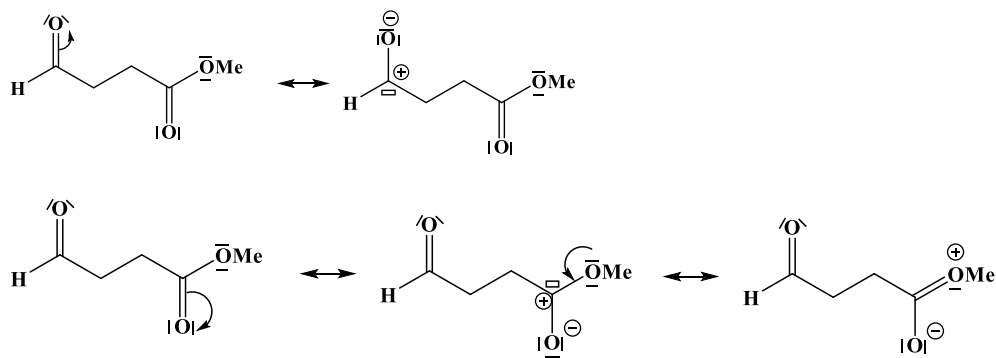
9. Les sites nucléophiles potentiels du composé 4 sont les atomes d'azote . Cependant pour l'azote inclus dans le cycle le doublet non liant est délocalisé :



Plus précisément , le doublet non liant participe au caractère aromatique du composé (composé plan cyclique comportant 10 = 4n+2 électrons délocalisés)

Ainsi l'atome d'azote le plus nucléophile est celui de la chaîne aliphatique .

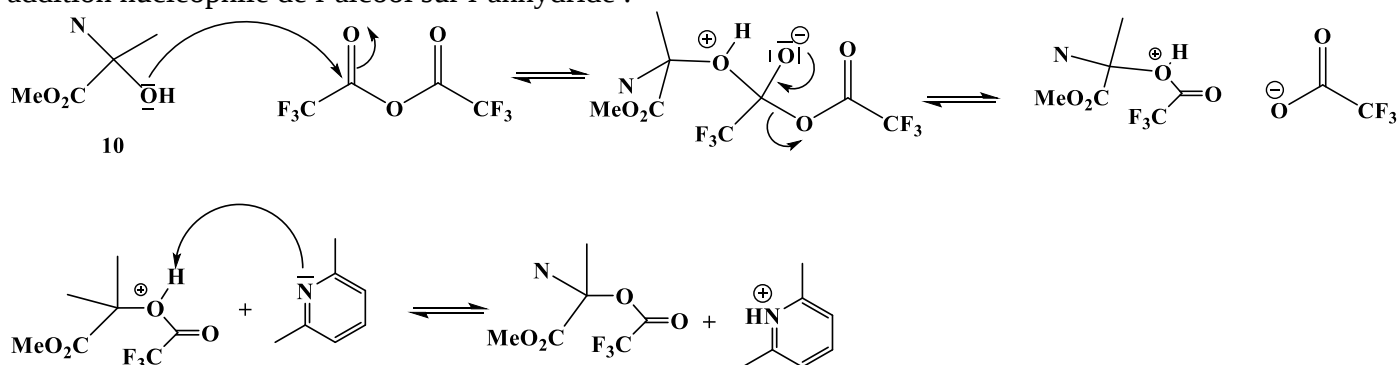
Pour déterminer les sites électrophiles d'un composé , on écrit les formes mésomères de façon à faire apparaître des sites déficients en électrons et capables d'accepter un doublet non liant :



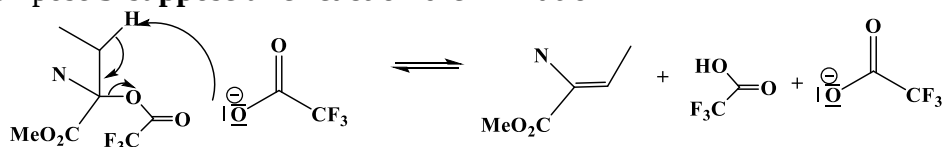
L'effet +M du groupe méthoxy du groupe ester à l'origine de la troisième forme mésomère diminue le caractère électrophile du carbone fonctionnel :

C du groupe aldéhyde plus électrophile que C du groupe ester

10. La lutidine intervient en tant que base (de Brönsted) , elle fixe le proton de l'alkyloxonium formé par addition nucléophile de l'alcool sur l'anhydride .



L'obtention du composé **3** suppose une réaction d'élimination

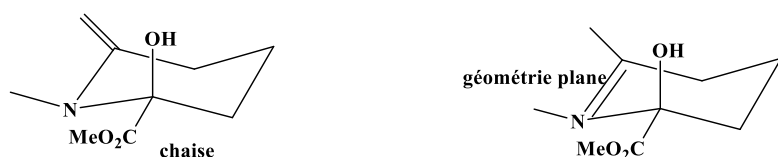


11. La comparaison des formules de 10 et de 3 montre qu'il y a eu perte d'une molécule d'eau : on peut parler de **déshydratation** .

L'anhydride trifluoroacétique étant particulièrement réactif vis-à-vis des nucléophiles , on peut supposer que la réaction est exothermique d'où une réaction plus favorisée à basse température

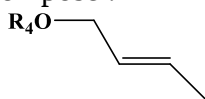
12.question hors programme ..

La conformation chaise suppose des atomes de carbone à géométrie octaédrique . La délocalisation du doublet non liant dans le système aromatique conduit à une géométrie plane autour de l'azote , d'où la difficulté d'avoir une chaise .



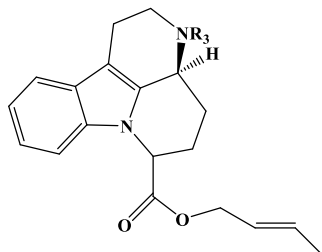
II. Deuxième stratégie de synthèse

13. En l'absence des groupes protecteur R_3 , on aurait un H mobile (N-H) qui donnerait lieu à une réaction acide base sur le carbanion et pour former le composé :



On perd alors le nucléophile carboné nécessaire à la formation de 11.

En l'absence du groupe protecteur R_3 l'alcool aurait pu intervenir comme nucléophile et une transestérification aurait été possible, elle aurait conduit à :

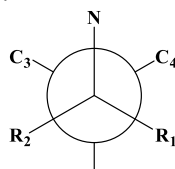


14. Le groupe protecteur compatible avec les deux contraintes imposées est le groupe benzyl Bn.

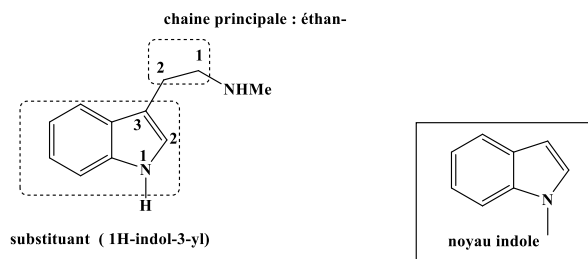
15. Le classement des 4 substituants selon les règles de Cahn Ingold Prelog et le descripteur stéréochimique des deux atomes de carbone sont indiqués ci-dessous :

C ₁	$N > -CO_2Me > C_2 > H$ donc	R
C ₂	$C_1 > C_4 > C_3 > H$ donc	S

16. La représentation demandée est la suivante :



17. Intérêt de la question ? Connaissance des principes généraux de nomenclature ...



18. Lors de la formation du composé 15, un atome de carbone asymétrique est créé. Si on utilise des réactifs non asymétriques, on obtient un mélange racémique. L'espèce *Cat* de synthétiser sélectivement un des 2 énantiomères; on parle d'inducteur chiral ou de catalyse asymétrique, elle permet de différencier les deux approches selon les deux faces du carbone de l'aldéhyde.

19. Les stéréoisomères 15 sont des énantiomères: pour les séparer on peut mettre en œuvre la méthode de résolution proposée par Pasteur.

Cette méthode utilise un réactif énantiomériquement pur qui par réaction sur les deux énantiomères de 15 va conduire à deux diastéréoisomères que l'on peut séparer par les méthodes classiques.

Pour régénérer les deux énantiomères de 15, il faut enfin procéder à la réaction inverse de la première.

20. Analyse des trois étapes:

Etape	Nature	Rôle	Bande à suivre en IR	Evolution
14 → 15	Cyclisation		C = O de l'ester N-H	Apparition Disparition
15 → 16	Hydrolyse acétal A _N sur C=O formé Elimination	Aménagement fonctionnel	N-H C=C C=O ester	Disparition apparition Déplacement, abaissement du à la conjugaison
16 → 13	Addition		C=C	Disparition

21. la formation de 13 est régiosélective et stéréosélective.

22. Le THF est un solvant polaire, aprotique et base de Lewis.

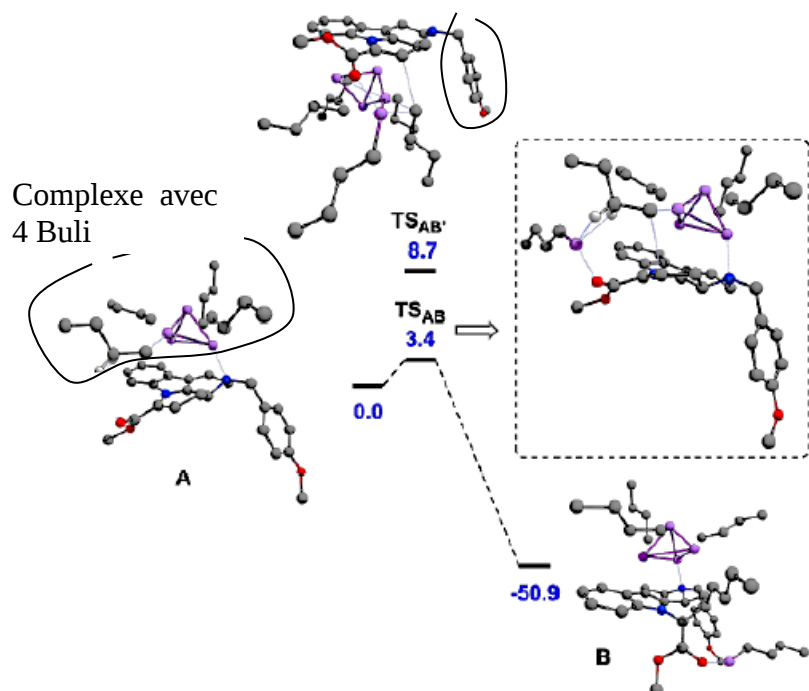
Le toluène est apolaire et aprotique.

Le BuLi est un composé polaire, par conséquent il se développe moins d'interaction entre BuLi et le toluène qu'entre BuLi et THF; BuLi est moins solvato par le toluène et sera donc plus disponible pour former le complexe.

On privilégie le toluène.

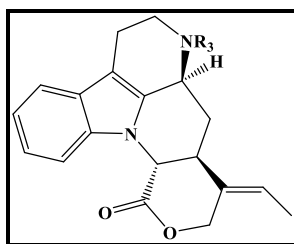
23. Figure 7: les représentations données ne correspondent pas au composé 16: le groupe méthyle sur M est remplacé par un groupe -C₆H₄-OMe ...





L'état de transition TS_{AB'} est plus contraint stériquement (le complexe se retrouve du même coté que le groupe – C₆H₄-OMe ... donc plus haut en énergie).

24. La réaction que l'on cherche à éviter est la transestérification intramoléculaire qui conduirait à une lactone.



25. LiAlH₄ permet de réduire la fonction ester en alcool primaire .

L'action de l'iodure de méthyle se traduit par une N-alkylation .

L'époxyde est obtenu par action du m-CPBA

