

Organocatalyse asymétrique : synthèse de la (+)-Gelsemine Extrait de composition chimie B ENS Ulm 2017

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, les lacunes électroniques et les formules 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.

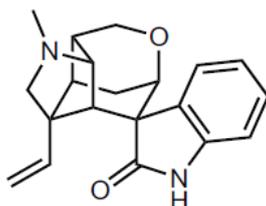


Figure 1 – Formule de la (+)-Gelsemine

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. 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 (\pm)-**3a** et (\pm)-**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

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

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

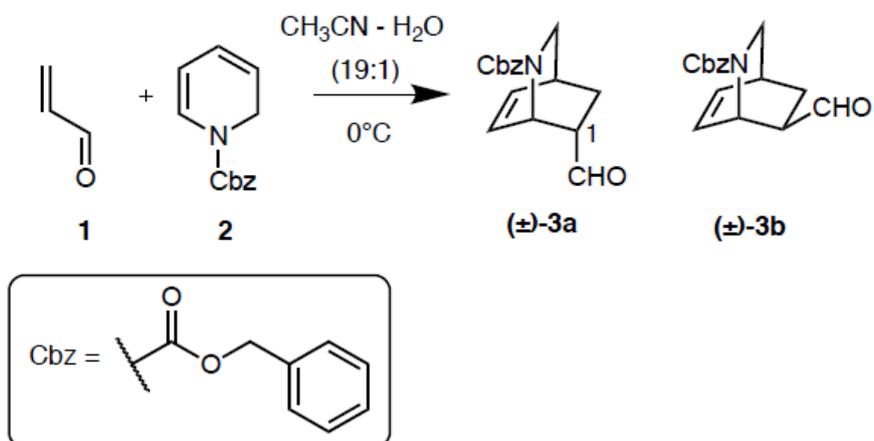
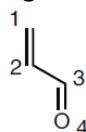
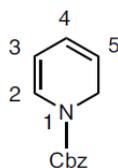


Figure 2



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**

Q. 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**.

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

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

Q. 6. Donner l'excès diastéréoisomérique de cette réaction.

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.

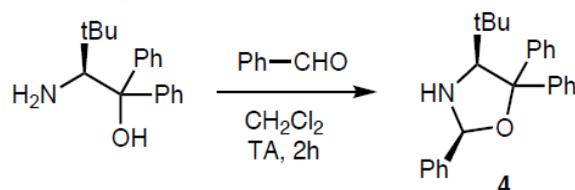


Figure 3

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

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

Q. 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 en milieu légèrement acide 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.

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

Q. 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** ?

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 cette partie.

Q. 12. Attribuer les signaux indiqués en gras.

Q. 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. 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 %.

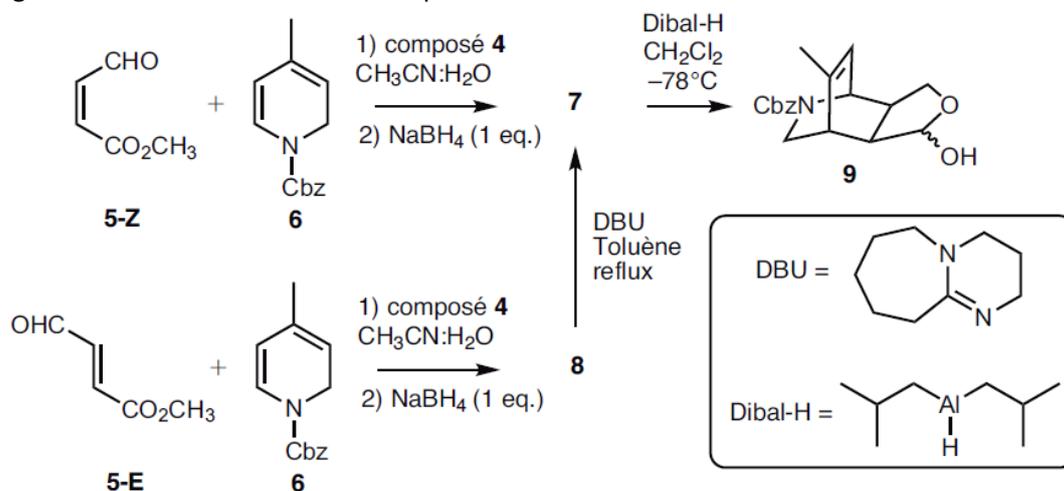


Figure 4

Indication (dont ceux qui ont déjà vu le chapitre sur les additions éliminations pourraient se passer) : le composé **7** possède une fonction ester cyclique (lactone) provenant de la réaction entre un alcool et un ester.

Q. 14. Donner la structure du composé **7**.

Q. 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, justifier la stéréochimie du produit obtenu.

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

Q. 17. Donner la structure du composé **8**. Justifier.

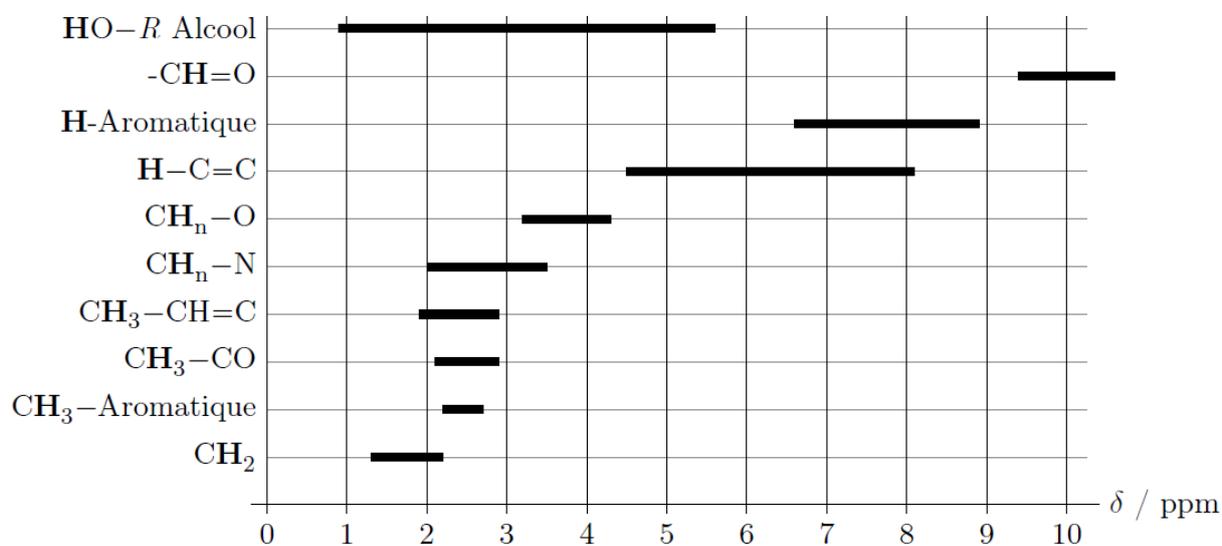
Q. 18. * Donner le mécanisme de la transformation de **8** en **7**.

Q. 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 ?

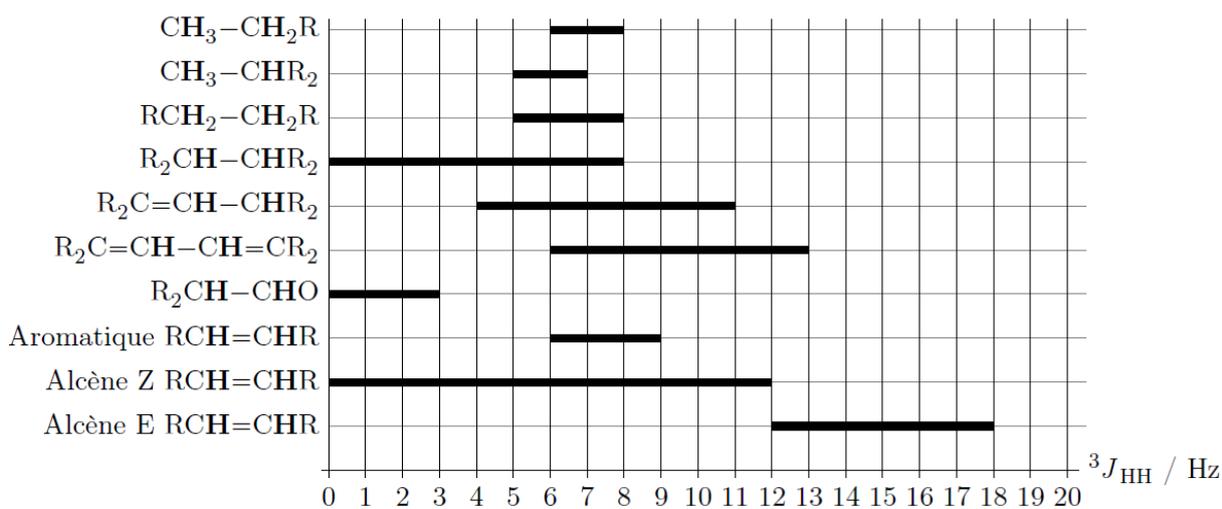
Q. 20. Pourquoi la transformation de **7** en **9** est-elle réalisée à -78°C ? Aurait-on pu utiliser LiAlH_4 pour effectuer cette réaction ? Si non, quel(s) composé(s) aurait-on obtenu(s) ?

Annexe

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



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



2J proche de 0