

**DS n° 4 chimie (4h)**  
**Chimie organique**  
**Calculatrice interdite**

- Sauf contre indication, les réponses **non justifiées** ne seront pas prises en compte.
- La **numérotation des questions** doit clairement apparaître sur la copie. Ne pas regrouper de questions.
- Les réponses **non soulignées ou encadrées** ne seront pas prises en compte.
- Les réponses **écrites au crayon** ne seront pas prises en compte.
- Les réponses doivent être rédigées sur des **copies doubles propres format A4**.

Les 5 problèmes sont classés par ordre de difficulté croissante et ne peuvent être tous résolus en 4h :

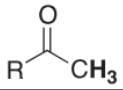
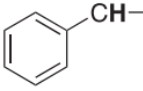

- Option 1 : traiter les problèmes 1 à 3 (type CCINP – Centrale – Mines)
- Option 2 : traiter les problèmes 4 et 5 (type X – ENS)

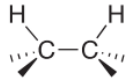

Ces deux options devraient vous occuper pendant 4h. Vous pouvez ne pas suivre ces deux options et traiter les problèmes que vous voulez. Bon courage !

**Problème 1 : La serricornine (CC INP)**

Données

RMN <sup>1</sup>H : gamme de déplacements chimiques de quelques hydrogènes caractéristiques et valeurs typiques des constantes de couplage <sup>3</sup>J\*

Protons	$\delta$ (ppm)
-CH-CH=CH-	1,5 – 2,4
	2,2 – 2,6
	2,3 – 2,8
-CH-N-	3,5 – 4,2
-CH-O-	3,5 – 4,8
R-CH=CH-R'	4,6 – 7,0
	9,1 – 10,3

Structures	<sup>3</sup> J (Hz)
	4 – 8
	10 – 18

IR (gamme de fréquences de vibration de quelques liaisons caractéristiques)\*

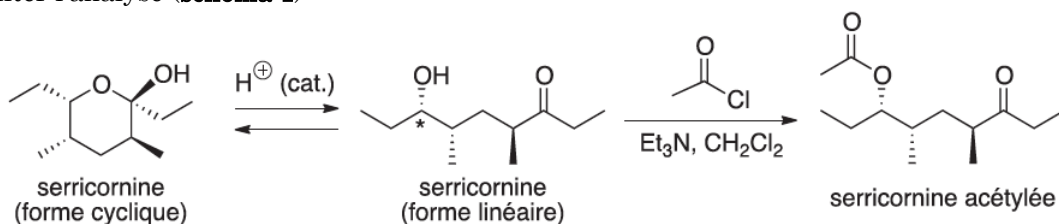
Liaisons	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Intensité
O-H alcool	3 200 – 3 650	Intense et large
C=O ester saturé	1 730 – 1 750	Intense
C=O ester conjugué	1 715 – 1 730	Intense
C=O aldéhyde saturé	1 720 – 1 740	Intense
C=O cétone saturée	1 705 – 1 725	Intense
C=O aldéhyde conjugué	1 680 – 1 705	Intense
C=O cétone conjuguée	1 665 – 1 885	Intense
C=C alcène	1 645 – 1 675	Moyenne
C=C alcène conjugué	1 635 – 1 650	Moyenne

\*Source : *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds 2<sup>nd</sup> Edition*, E. Pretsch, W. Simon, J. Seibl, T. Clerc ; W. Fresenius, J. F. K Hubert, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon Eds. ; 1989.

Ce problème a pour sujet l'étude de la serricornine, phéromone sexuelle de la femelle du scarabée du tabac (*Lasioderma serricornis*). 65 000 femelles du scarabée du tabac permettent d'obtenir 1,5 mg de serricornine. Du fait de sa faible disponibilité à l'état naturel, de nombreux groupes de recherche à travers le monde ont donc mis au point des synthèses asymétriques de cette molécule afin d'étudier sa bioactivité avec, entre autres, pour objectif de concevoir des pièges à phéromones pouvant représenter une bonne alternative à l'utilisation de pesticides dans les plantations de tabac. Pour l'écriture des mécanismes, chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules lui permettant de se concentrer uniquement sur les groupes caractéristiques concernés.

## Autour de la serricornine

La serricornine existe sous deux formes en équilibre en présence de traces d'acide. Elle est donc souvent acétylée afin d'en faciliter l'analyse (**schéma 1**) :



**Schéma 1**

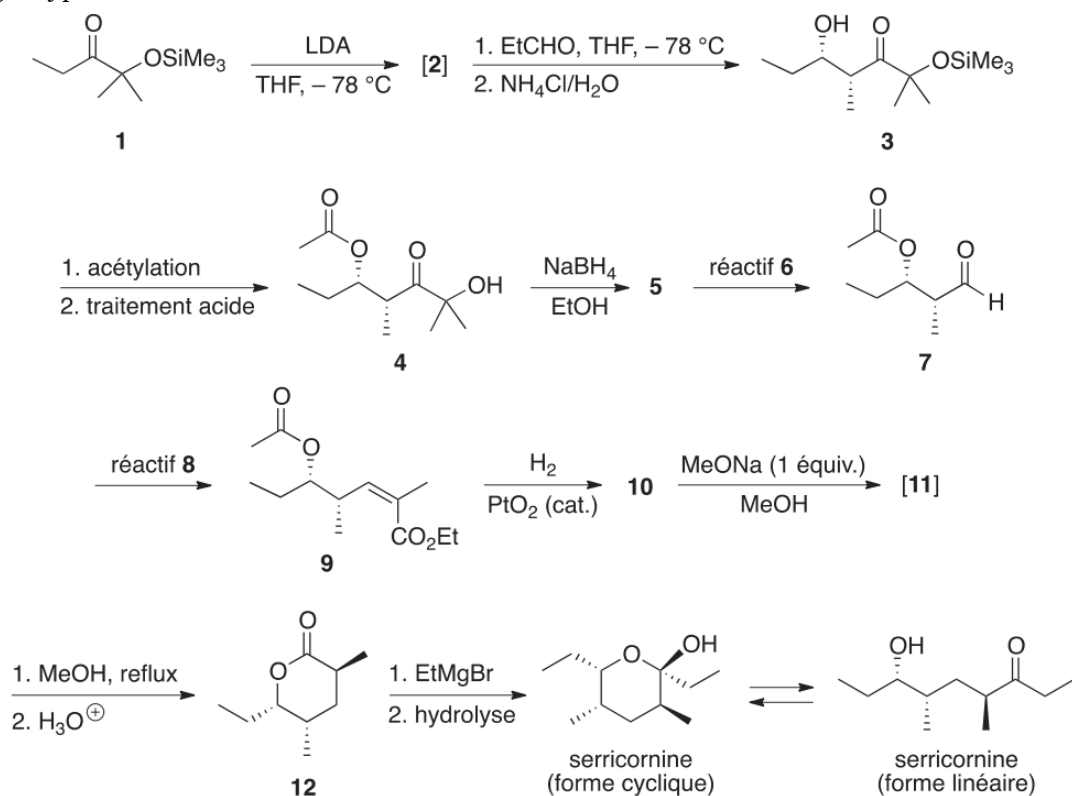
1. Donner le nom de la forme linéaire de la serricornine en nomenclature systématique.
2. Reproduire les deux formes de la serricornine (cyclique et linéaire) et entourer les groupes fonctionnels caractéristiques. À quelles fonctions correspondent-ils ?
3. Attribuer le descripteur stéréochimique du carbone asymétrique de la forme linéaire de la serricornine marqué par un astérisque. Justifier la réponse.
4. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation de la forme cyclique de la serricornine à partir de la forme linéaire en présence de traces d'acide. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
5. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation de la serricornine acétylée à partir de la serricornine linéaire en précisant le rôle de la triéthylamine.

Le spectre de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) à 400 MHz dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) de la serricornine acétylée présente, entre autres, un signal [ $\delta = 4,64$  ppm (dt,  $^3\text{J} = 7,9$  Hz et  $4,9$  Hz, 1 H) ; ppm = partie par million, dt = doublet de triplet].

6. Attribuer le signal observé sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$  à un ou des atomes d'hydrogène caractéristiques de la serricornine acétylée. Justifier la multiplicité (voir données).
7. Le spectre de spectroscopie infrarouge (IR) de la serricornine acétylée présente, entre autres, deux bandes d'absorption intenses à  $1735$  et  $1715$   $\text{cm}^{-1}$ . Proposer une attribution pour ces bandes d'absorption (voir données).

## Synthèse de R. A. Pili et M. M. Murta (1988)

La synthèse asymétrique de la serricornine racémique décrite par R. A. Pili et M. M. Murta, au Brésil, (*Synthetic Communications* 1988, 18 (9), 981-993) utilise comme substrat de départ le composé **1**, la 2-méthyl-2-triméthylsilyloxypentan-3-one (**schéma 2**) :

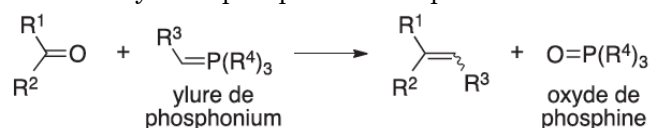


**Schéma 2**

8. Représenter l'intermédiaire **[2]** obtenu par réaction du composé **1** avec le diisopropylamidure de lithium (LDA =  $[(CH_3)_2CH]_2NLi$ ) dans le tétrahydrofurane (THF).
9. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation de la  $\beta$ -hydroxycétone **3** à partir de l'intermédiaire **[2]**. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
10. Représenter tous les stéréoisomères du composé **5** qui peuvent être obtenus. Préciser la (les) relation(s) d'isomérisie qui les lie(nt). Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation du composé **5**. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
11. À l'aide du **document 1**, proposer un réactif **8** pour préparer l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **9** avec une excellente sélectivité (*E*) et permettant une purification facile. Proposer une séquence réactionnelle en deux étapes pour la synthèse du réactif **8**. Proposer un schéma mécanistique pour chaque étape de cette séquence.

### Document 1 - La réaction de Horner–Wadsworth–Emmons

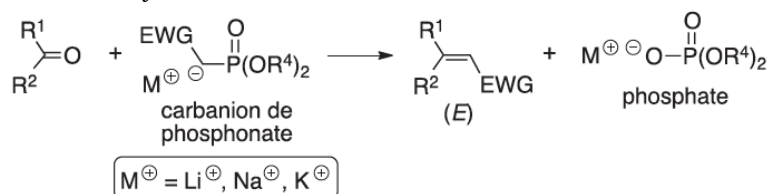
La réaction de Wittig est l'une des réactions les plus connues pour la formation de doubles liaisons carbone-carbone. La réaction de Wittig implique généralement la réaction d'un ylure de phosphonium avec un aldéhyde ou une cétone pour donner l'alcène et l'oxyde de phosphine correspondants :



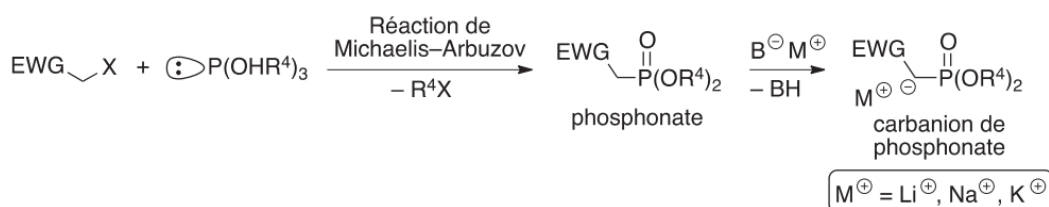
Bien que très employée en synthèse au laboratoire, la réaction de Wittig présente quelques inconvénients :

- emploi d'une base forte pour générer l'ylure de phosphonium ;
- difficulté à séparer l'oxyde de phosphine du milieu réactionnel ;
- contrôle de la configuration de la double liaison très sensible aux conditions opératoires et à la nature du groupement  $R^3$  sur l'ylure de phosphonium.

La réaction de Horner–Wadsworth–Emmons est une modification de la réaction de Wittig qui implique la réaction d'un carbanion de phosphonate stabilisé par un groupement mésomère attracteur (EWG =  $CO_2R$ , CN,  $SO_2R$ , etc.) avec des composés carbonylés :



Les carbanions de phosphonate utilisés sont générés par déprotonation des phosphonates eux-mêmes obtenus à partir des phosphites correspondants à l'aide de la réaction de Michaelis–Arbuzov :

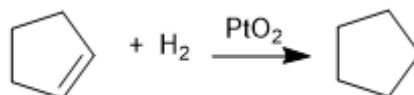


La réaction de Michaelis–Arbuzov peut être conduite sans solvant. En utilisant le triéthylphosphite  $P(OEt)_3$  et un dérivé bromé ( $X = Br$ ), le sous-produit généré est volatil. Dans ces conditions, le phosphonate peut alors être utilisé dans la réaction de Horner–Wadsworth–Emmons sans purification.

La réaction de Horner–Wadsworth–Emmons présente plusieurs avantages sur la réaction de Wittig :

- les carbanions de phosphonates peuvent être générés avec des bases variées (par exemple  $Et_3N$ , MeONa, EtONa,  $tBuOK$ , NaH,  $[(CH_3)_3Si]_2NK$ ) et sont nettement plus réactifs (nucléophiles) que les ylures de phosphonium ;
- les phosphates libérés sont solubles dans l'eau et donc facilement séparables de l'oléfine préparée;
- la réaction est hautement sélective pour donner l'oléfine de configuration (*E*).

12. Représenter le composé **10**. On indique que le dihydrogène réagit avec l'alcène pour former un alcane (voir bilan ci-dessous) et on ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.

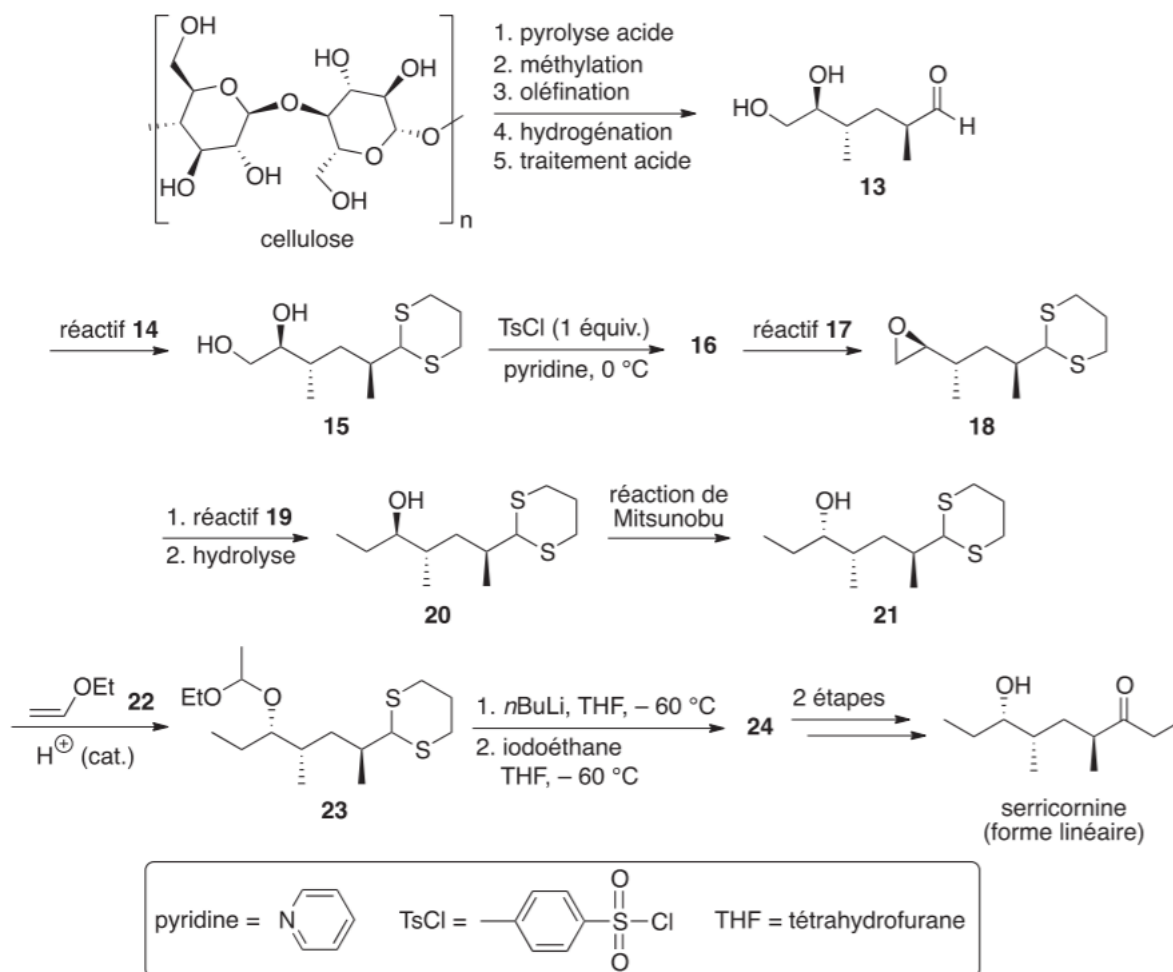


13. Proposer une méthode pour préparer une solution de méthanoate de sodium (MeONa) dans le méthanol (MeOH).

- Représenter l'intermédiaire [11] obtenu par réaction du composé 10 avec un équivalent de méthanolate de sodium (MeONa) dans le méthanol (MeOH) et dont la formation s'accompagne de la libération d'acétate de méthyle (MeCO<sub>2</sub>Me).
- Au reflux du méthanol (MeOH), l'intermédiaire [11] n'est pas stable et conduit spontanément à la lactone 12 après hydrolyse acide. Proposer un mécanisme réactionnel permettant d'expliquer la transformation de [11] en 12.
- Proposer une méthode de préparation du bromure d'éthylmagnésium (EtMgBr) en précisant, sans les justifier, trois précautions opératoires à respecter. Représenter le mécanisme réactionnel de la transformation de 12 en serricornine (forme cyclique).

**Synthèse de M. Mori, T. Chuman, K. Katō et K. Mori (1982)**

La synthèse énantiosélective de la serricornine décrite par M. Mori, T. Chuman, K. Katō et K. Mori (Tetrahedron Letters 1982, 23 (44), 4593-4596), au Japon, utilise la cellulose comme matière première (schéma 3) :



**Schéma 3**

- Indiquer la géométrie qui peut être déduite de la méthode VSEPR autour de chacun des atomes de soufre (Z = 16) du 1,3-dithiane 15. Commenter la valeur mesurée expérimentalement de 99° pour l'angle valenciel C-S-C dans le 1,3-dithiane.
- À l'aide du document 2 ci-après, proposer un réactif 14 et des conditions opératoires pour obtenir le 1,3-dithiane 15. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation du 1,3-dithiane 15.
- Représenter le produit 16 obtenu par réaction du composé 15 avec le chlorure de tosyloxy (TsCl) en présence de pyridine. Justifier l'emploi d'un seul équivalent de chlorure de tosyloxy et expliquer la sélectivité de la réaction. Expliquer l'intérêt de cette transformation.
- Proposer un réactif 17 pour la formation de l'époxyde 18. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation de l'époxyde 18.
- Représenter les deux carbocations qui peuvent être obtenus lorsque l'éthylvinylether 22 est mis en présence d'un acide. Indiquer le carbocation le plus stable. Justifier la réponse. Sachant que la réaction est sous contrôle cinétique et que l'étape cinétiquement déterminante est la formation du carbocation et

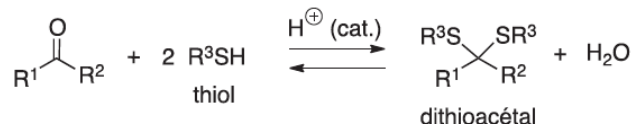
présente un état de transition tardif, indiquer si, a priori, la formation majoritaire du composé **23** pouvait être prévue. Justifier la réponse. Expliquer l'utilité de la formation du composé **23** dans cette synthèse.

**22.** En vous aidant du **document 2**, représenter le composé **24**.

**23.** Indiquer les deux étapes nécessaires afin d'accéder à la serricornine à partir du composé **24**. Les réactifs et conditions ne sont pas demandés.

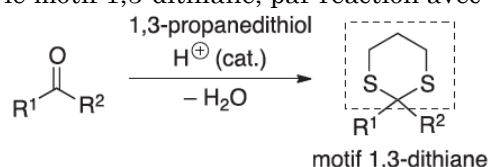
### Document 2 - Les dithioacétals

Les dithioacétals sont des analogues soufrés des acétals. Ce sont des groupes protecteurs des aldéhydes et des cétones. Inertes dans de nombreuses conditions, les dithioacétals sont obtenus par réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone avec un thiol, en présence d'une quantité catalytique d'acide, en éliminant l'eau du milieu afin de déplacer l'équilibre de la réaction. Le mécanisme de formation des dithioacétals est analogue à celui de la formation des acétals :

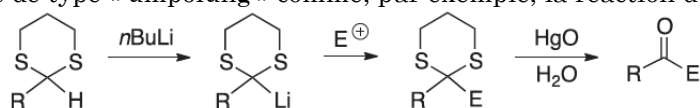


Le groupe protecteur peut être éliminé avec des réactifs mercuriques en raison de la haute affinité des ions mercure(II) pour les dérivés soufrés.

En synthèse au laboratoire, les aldéhydes et les cétones sont très couramment protégés sous forme de dithioacétals cycliques présentant le motif 1,3-dithiane, par réaction avec le 1,3-propanedithiol :

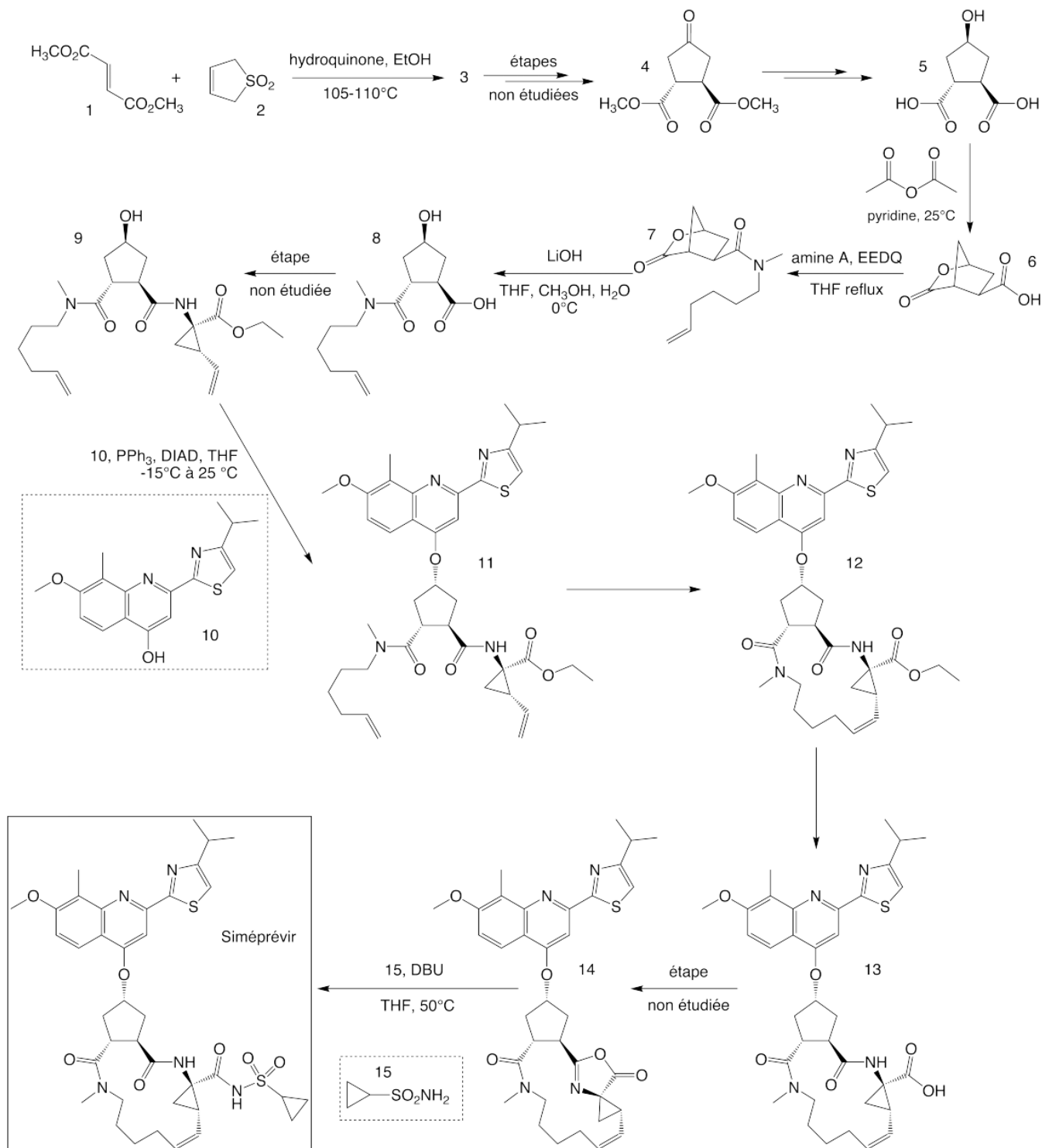


Lorsqu'ils sont issus d'aldéhydes, les dithioacétals cycliques présentant le motif 1,3-dithiane peuvent être utilisés dans des réactions de type « umpolung » comme, par exemple, la réaction de Corey-Seebach :



## Problème 2 : Synthèse d'un antiviral utilisé dans le traitement de l'hépatite C (Centrale)

Ce problème porte sur l'étude d'une synthèse du Siméprévir, un antiviral spécifiquement conçu pour traiter l'hépatite C et commercialisé depuis 2013<sup>1</sup>. Le plan schématique de la synthèse étudiée est donné ci-dessous :

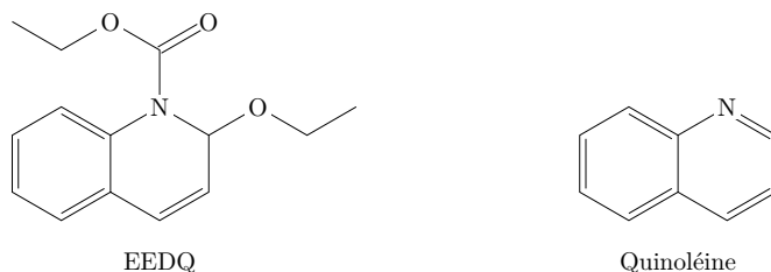


Le synthon **4** est obtenu dans cette synthèse sous forme d'un seul stéréoisomère.

1. Donner, en justifiant la réponse, les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes de **4**. Ce composé est-il chiral ?
2. Proposer une séquence réactionnelle permettant de passer de **4** à **5**. Les mécanismes ne sont pas demandés. Combien de stéréoisomères de **5** peut-on obtenir par cette séquence ?

Le composé **5** est transformé en **6** par une étape de cyclisation non étudiée.

<sup>1</sup> Åsa Rosenquist et al., *Discovery and Development of Simeprevir (TMC435), a HCV NS3/4A Protease Inhibitor*, J. Med. Chem. (2014), 57, 1673–1693.



**Figure 6**

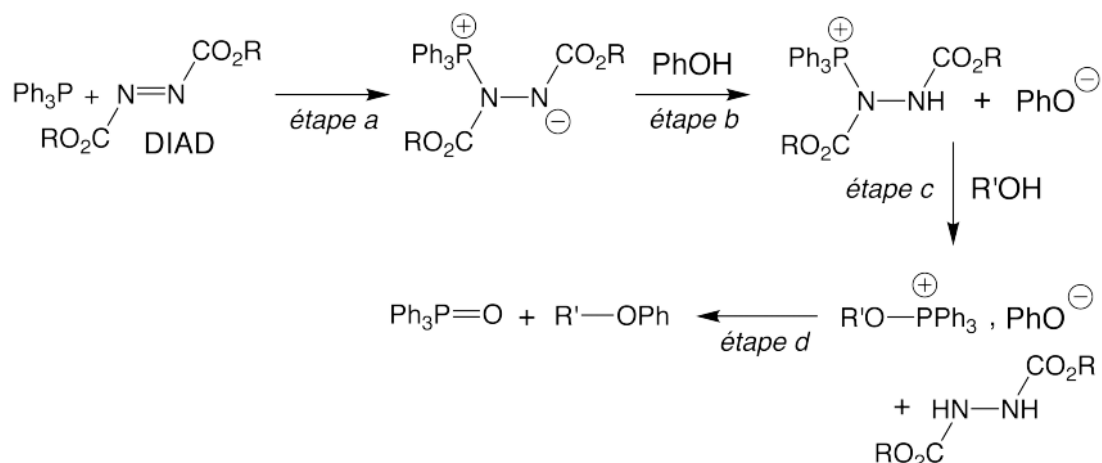
Pour convertir **6** en **7**, les auteurs utilisent les conditions suivantes : amine A, EEDQ (**figure 6**), THF à reflux. L'EEDQ réagit rapidement avec les acides carboxyliques pour conduire à des anhydrides mixtes de structure générale RCO–O–COR' avec formation d'éthanol et de quinoléine.

3. Donner la structure de l'amine A utilisée dans cette étape.
4. Proposer un mécanisme réactionnel de formation de l'anhydride mixte et justifier le rôle de l'EEDQ.

Le composé **7** est ensuite transformé en **8**.

5. Quel est l'intérêt du passage par le composé bicyclique **6** pour passer de **5** à **8**? Une réponse précise et argumentée est attendue.

Le passage de **9** à **11** est réalisé grâce à une réaction de Mitsunobu. On donne **figure 7** le mécanisme schématisé de la réaction de Mitsunobu dans le cas de la synthèse d'un éther de phénol où on a noté PhOH le phénol.



**Figure 7**

6. Indiquer (sans recopier les différentes réactions) la nature de chacune des étapes *a* à *d* du mécanisme de la réaction de Mitsunobu.
7. Donner l'équation de la réaction permettant d'obtenir **11** à partir de **9** et **10**. Les composés **9**, **10** et **11** pourront être représentés par leur numéro respectif dans cette équation.
8. Justifier la stéréosélectivité de l'obtention de **11**.
9. Proposer une séquence alternative à la réaction de Mitsunobu pour obtenir **11** à partir de **9** et **10**.
10. Proposer des conditions expérimentales permettant de réaliser la transformation **12** → **13**. Détailler le mécanisme réactionnel. Quel(s) autre(s) groupe(s) fonctionnel(s) aurai(en)t pu réagir dans cette étape? Expliquer la chimiosélectivité observée.
11. Proposer un mécanisme pour la dernière étape (en utilisant une représentation simplifiée du composé **14**). Le DBU est une base permettant d'activer le réactif **15**.

### Problème 3 : Synthèse énantiosélective du trifariéol B (Mines)

Données RMN

Structure	$^3J_{\text{HH}}$ range	Typical value
$\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---}$	6-8	7
$\text{CH}_3\text{---CH}<$	5-7	6
$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	5-8	7
$>\text{CH---CH}<$	0-8	7
$>\text{C=CH---CH}<$	4-11	6
$>\text{C=CH---CH=C}<$	6-13	11§
$>\text{CH---CHO}$	0-3	2
$>\text{C=CH---CHO}$	5-8	7
<i>cis</i> - $\text{CH=CH---}$	0-12	8
<i>trans</i> - $\text{CH=CH---}$	12-18	15

**Constantes de couplage entre protons portés par des carbones vicinaux (en Hertz)**

(source: Constantes des spectres RMN par Nicole Platzer – banque documentaire « Techniques de l'Ingénieur »)

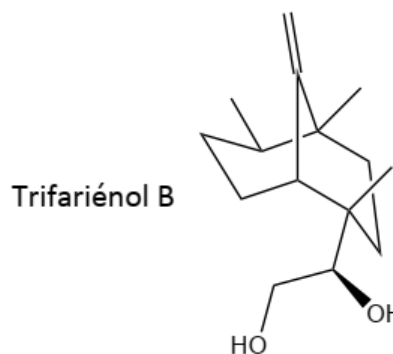
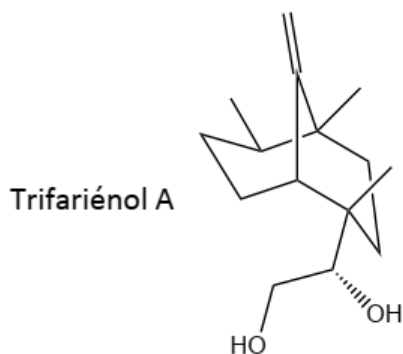
Groupe fonctionnel	Déplacement chimique
$\text{H}_3\text{C---C}<$	~1
$>\text{C---CH}_2\text{---C}<$	~2
$\text{H}_3\text{C---C---O---}$	~3.5
$\text{---C}\equiv\text{CH}$	~2-3
$\text{H}_3\text{C---C---O}$	~3.5
$\text{H}_3\text{C---N}<$	~2.5
$\text{R---CH}_2\text{---N}<$	~2.5
$\text{R---CH}_2\text{---C---O}$	~3.5
$\text{H}_3\text{C---O---}$	~3.5
$\text{R---CH}_2\text{---O---}$	~3.5
$\text{R---OH}$	~3-5
$>\text{C}=\text{CH}_2$	~5-7
$\text{---CH}=\text{CH---}$	~5-7
	~7-8
	~7-8
$\text{R---C---O}$	~10
$\text{R---C---OH}$	~10-12

TMS : tétraméthylsilane

δ (ppm/TMS)

**déplacements chimiques en fonction de la nature chimique du groupement fonctionnel (en ppm par rapport au TMS)**

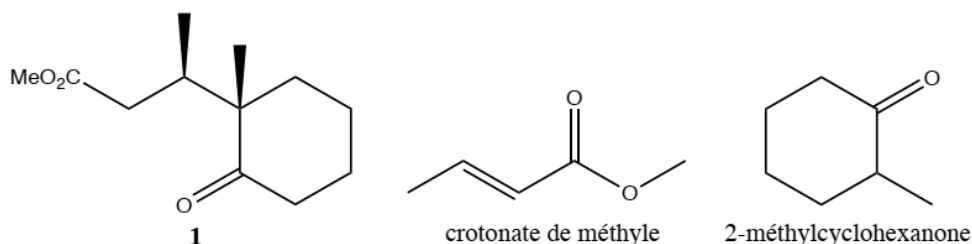
Le trifariéol A et le trifariéol B sont des molécules naturelles extraites d'une plante : l'hépatique *Cheilolejeunea trifaria*. Elles présentent un grand intérêt biomédical en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, entre autres, justifiant ainsi les études visant à les synthétiser. Leurs structures ont été établies en 1994 en utilisant une combinaison de techniques telles que la RMN et l'analyse cristallographique aux rayons X.



La synthèse totale du trifariéol B a été achevée dès 1995. Malheureusement, le composé était obtenu sous forme d'un mélange racémique. En 1999, une synthèse énantiosélective fut réalisée, mais avec un rendement très faible. En 2008, l'équipe du professeur Toshio Honda de l'Université Hoshi à Tokyo en publie une nouvelle synthèse, beaucoup plus efficace, qui est l'objet de ce problème qui comporte deux parties indépendantes. La partie 1 étudie la synthèse proprement dite du trifariéol B à partir du cétoester 1 donné ci-après.



La partie 2 est consacrée à la synthèse énantiosélective du cétoester **1**, réactif de départ du travail de l'équipe de T. Honda, en partant de la 2-méthylcyclohexanone et du crotonate de méthyle selon la méthode décrite par I. Jabin et collaborateurs dans une publication datant de 1995.

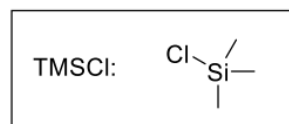
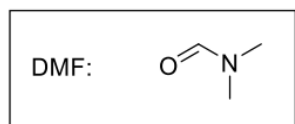
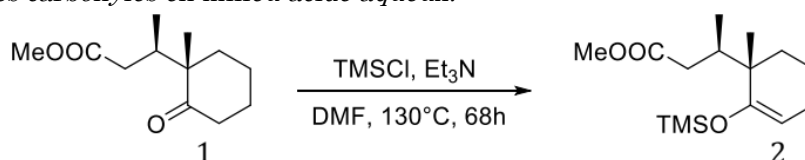


### Questions préliminaires

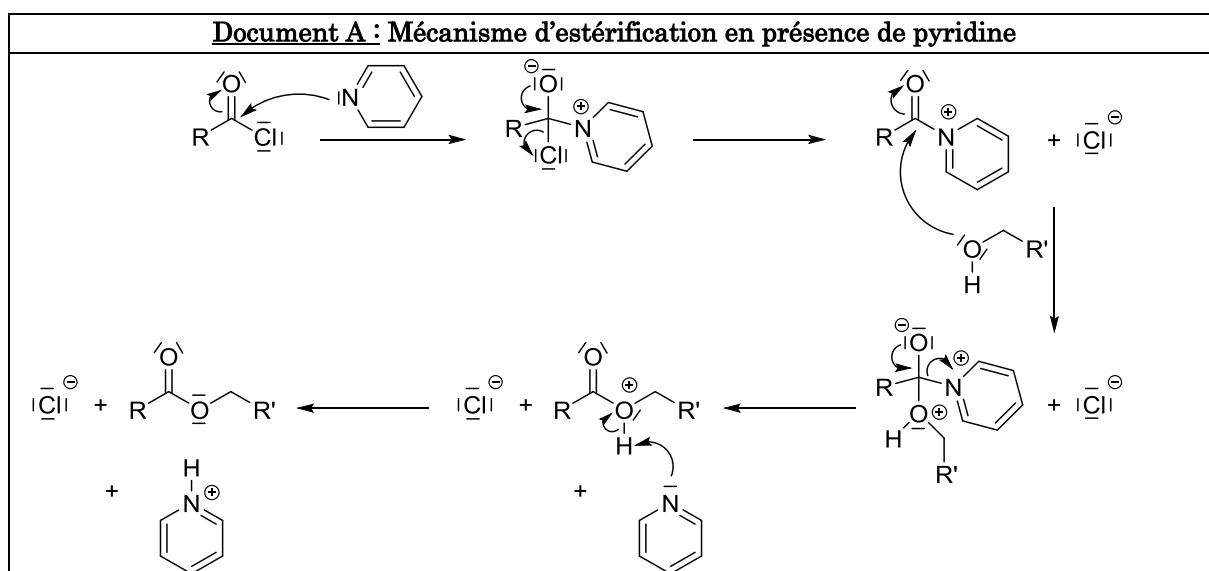
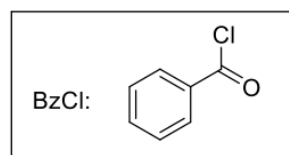
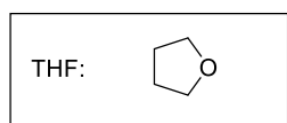
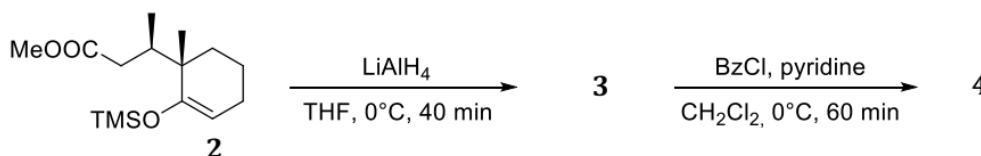
1. Le trifariéniol B est-il un composé chiral ? Justifiez la réponse.
2. Déterminer, en expliquant le raisonnement, le nombre de stéréoisomères de configuration du trifariéniol B.
3. Préciser la relation de stéréochimie entre le trifariéniol A et le trifariéniol B.

### Première partie : Synthèse du Trifariéniol B à partir du cétoester 1

Le composé **1** est d'abord transformé en l'éther d'énol silylé **2** selon une réaction de O-alkylation par action du chlorure de triméthylsilyle dans le DMF en présence de triéthylamine. On précise que les éthers silylés s'hydrolysent en dérivés carbonylés en milieu acide aqueux.

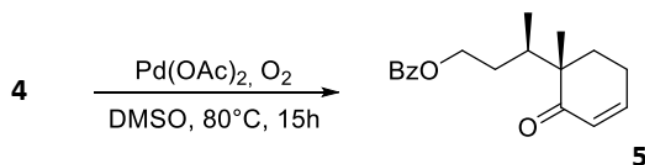


Une réaction entre le composé **2** et le tétrahydroaluminat de lithium dans le THF, suivie par une hydrolyse, conduit à un composé **3**. Dans le dichlorométhane en présence d'une base comme la pyridine, le composé **3** est ensuite converti en **4** par action du chlorure de benzoyle. Le mécanisme de cette étape d'estérification est détaillé dans le document A.

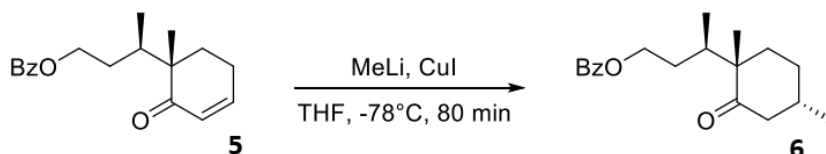


- Donner la structure du composé **3**. Préciser également la proportion de tétrahydroaluminat de lithium à utiliser par rapport au composé **2** pour réaliser cette transformation dans des proportions stœchiométriques.
- Donner la structure du composé **4** en précisant, à l'aide du document A, le double rôle de la pyridine.

Le composé **4** est ensuite transformé en cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **5** selon une oxydation dont le mécanisme n'est pas étudié ici.



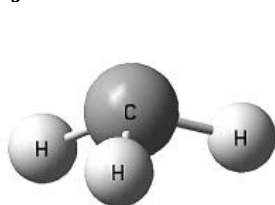
Par la suite, le composé **5** est traité par du méthyllithium dans le THF à  $-78^\circ\text{C}$  en présence d'iodure de cuivre (I) pour conduire principalement au diastéréoisomère **6**. Pour expliquer cette stéréosélectivité, les auteurs de la publication proposent une approche axiale de l'organocuprate sur la conformation demi-chaise la plus stable de l'énone **5**.



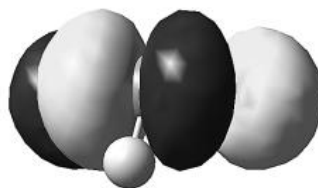
Pour l'étude de cette étape, deux documents sont donnés. Le document B rassemble les données relatives aux orbitales moléculaires des réactifs mis en jeu ; les orbitales frontalières (OF) de **5** seront assimilées à celles de la cétone B. L'équilibre conformationnel entre les deux formes demi-chaises du cycle de **5** est ensuite présenté dans le document C.

**Document B : Données relatives aux OF des réactifs utilisés pour former le produit 6**

**Ion  $\text{CH}_3^-$  :** HO :  $E = 0,58\text{ eV}$  et BV =  $13,48\text{ eV}$  (deux orbitales basses vacantes dégénérées)



HO

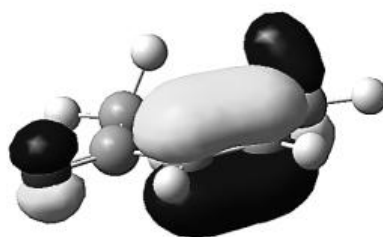
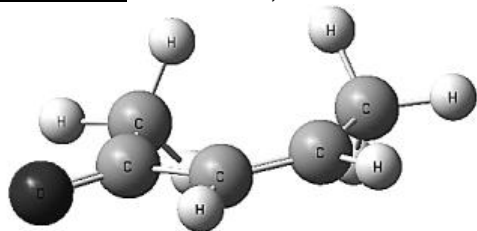


BV1

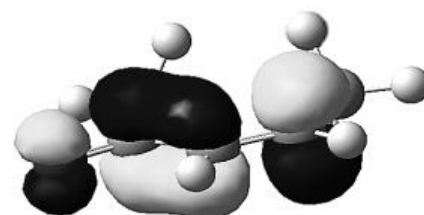


BV2

**Cétone B :** HO :  $E = 10,40\text{ eV}$  et BV =  $-0,068\text{ eV}$

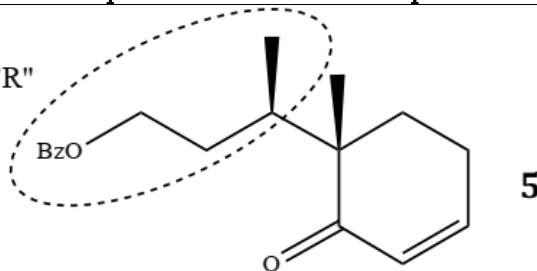


HO

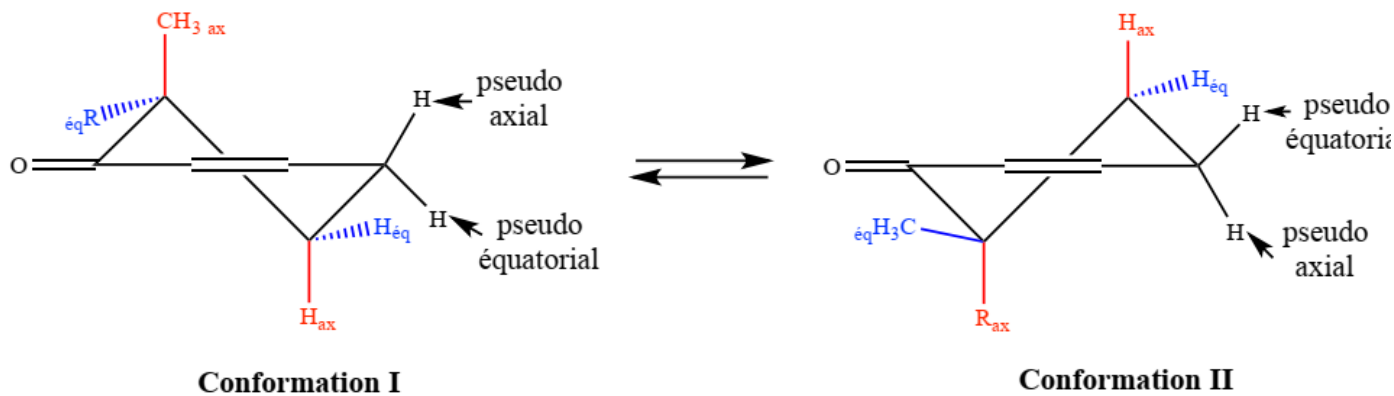


BV

Groupe noté "R"

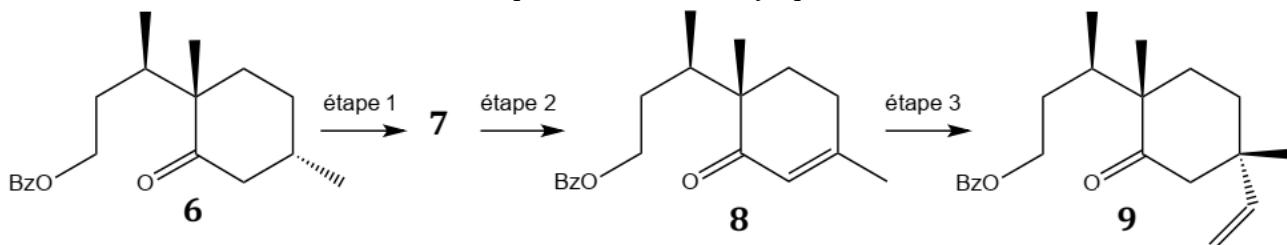


Équilibre conformationnel entre les deux formes demi-chaises du cétoester  $\alpha,\beta$ -insaturé 5



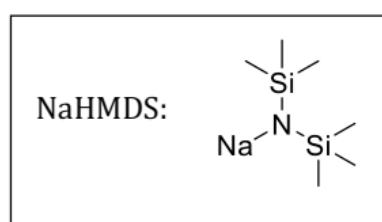
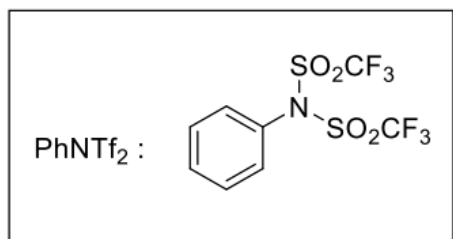
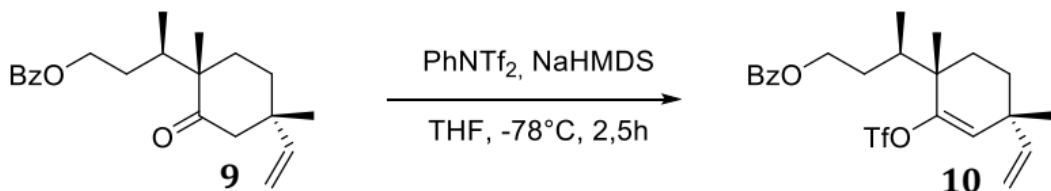
- Proposer un mécanisme expliquant la formation de **6** à partir de **5**. La démarche permettant d'expliquer la régiosélectivité de la réaction devra être justifiée à l'aide des données du document B.
- Des calculs de modélisation moléculaire ont indiqué que l'équilibre conformationnel représenté sur le document C est nettement déplacé en faveur de la conformation I. Montrer que cette information permet de rendre compte de la stéréosélectivité obtenue pour cette addition. Expliquer pourquoi les auteurs ont parlé d'attaque axiale dans ce cas.

Le cétoester **6** est ensuite converti en trois étapes en cétoester vinylique **9**, de structure donnée ci-dessous.



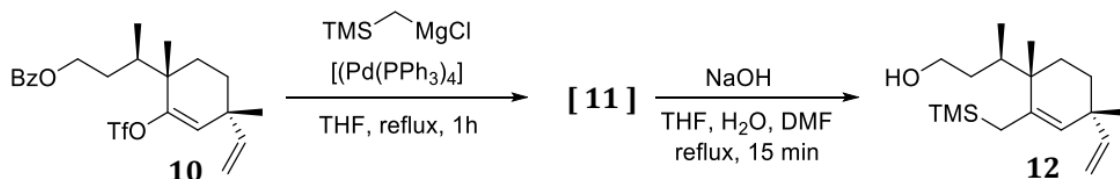
- Préciser la structure du composé **7**.

Le cétoester **9** est ensuite solubilisé dans le THF à  $-78^\circ\text{C}$ , puis est traité par l'hexaméthyldisilazote de sodium (NaHMDS) en présence de bis(trifluorométhane)sulfoni-mide de phényle, PhNTf<sub>2</sub>, pour conduire au composé **10**.

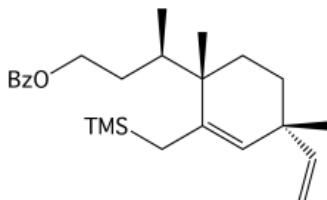


- Quel est le rôle de NaHMDS ?

Le couplage de Kumada-Corriu utilisé dans la réaction suivante permet de former un intermédiaire **11** (non isolé) à partir du composé **10**. Une hydrolyse par action de la soude dans un mélange THF/eau/DMF entraîne la conversion de cet intermédiaire **11** en composé **12**.

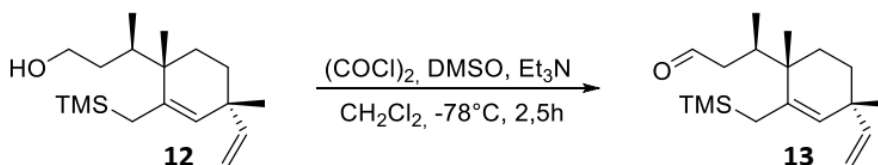


La structure de l'intermédiaire **11** est donnée ci-dessous :

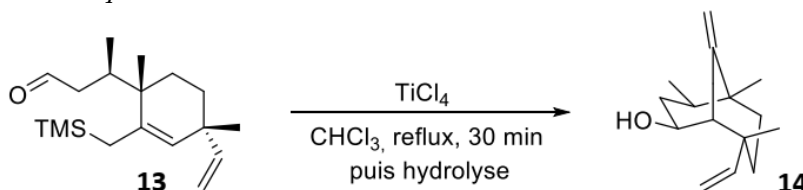


10. Ecrire un mécanisme pour expliquer la formation de l'alcool **12** à partir de l'intermédiaire **11**.

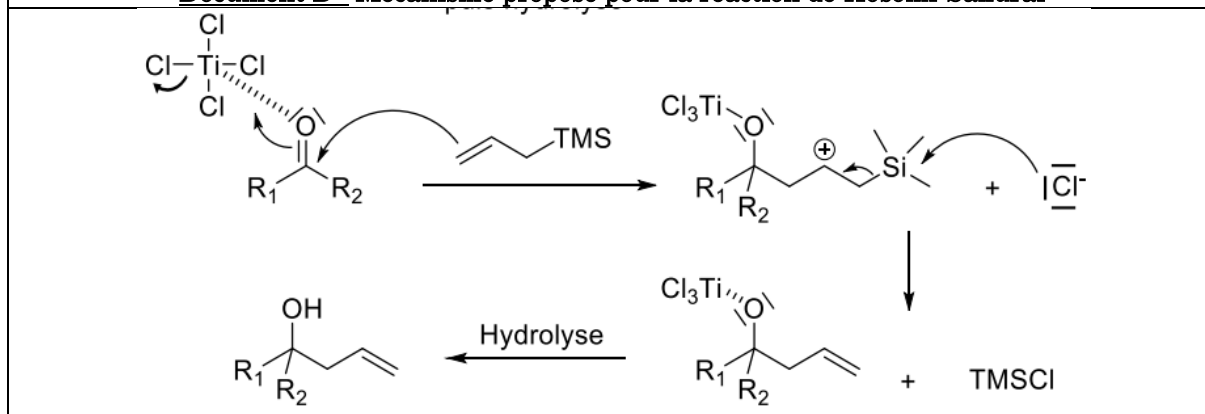
Le composé **12** est ensuite oxydé en utilisant les conditions douces décrites par Swern. En fin de réaction, l'avancement de la réaction est contrôlé par chromatographie sur couche mince. Celle-ci révèle que des traces d'alcool **12** de départ sont encore présentes. Afin de séparer l'aldéhyde désiré **13** de l'alcool de départ **12**, une purification par chromatographie sur gel de silice est alors réalisée.



A l'aide d'une réaction de Hosomi-Sakurai, dont le mécanisme est proposé dans le document D, l'aldéhyde **13** est transformé en alcool insaturé **14** par action du tétrachlorure de titane dans le chloroforme.

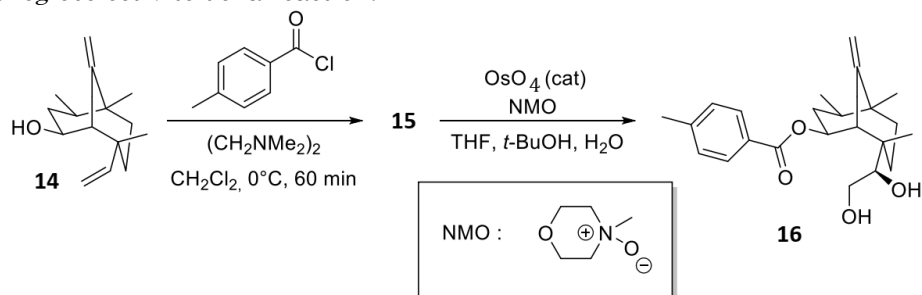


**Document D : Mécanisme proposé pour la réaction de Hosomi-Sakurai**



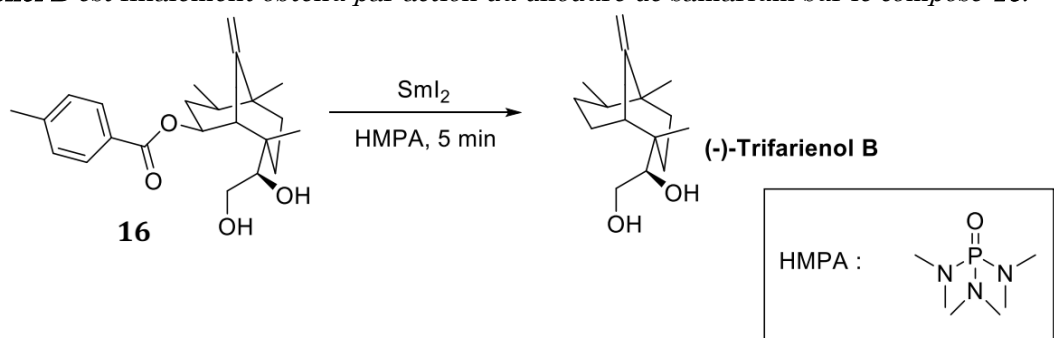
11. À l'aide du document D, montrer que la réaction de Hosomi-Sakurai permet effectivement, après hydrolyse, d'obtenir le composé **14** à partir de l'aldéhyde **13**.

L'estérification de l'alcool **14** en **15** suivie d'une oxydation de Upjohn conduit au composé **16**. Cette dihydroxylation est réalisée en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium ( $\text{OsO}_4$ ) et stœchiométrique en *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO). La formation diastéréosélective du composé **16** sera admise ainsi que la régiosélectivité de la réaction.



12. Donner la structure du composé **15**.

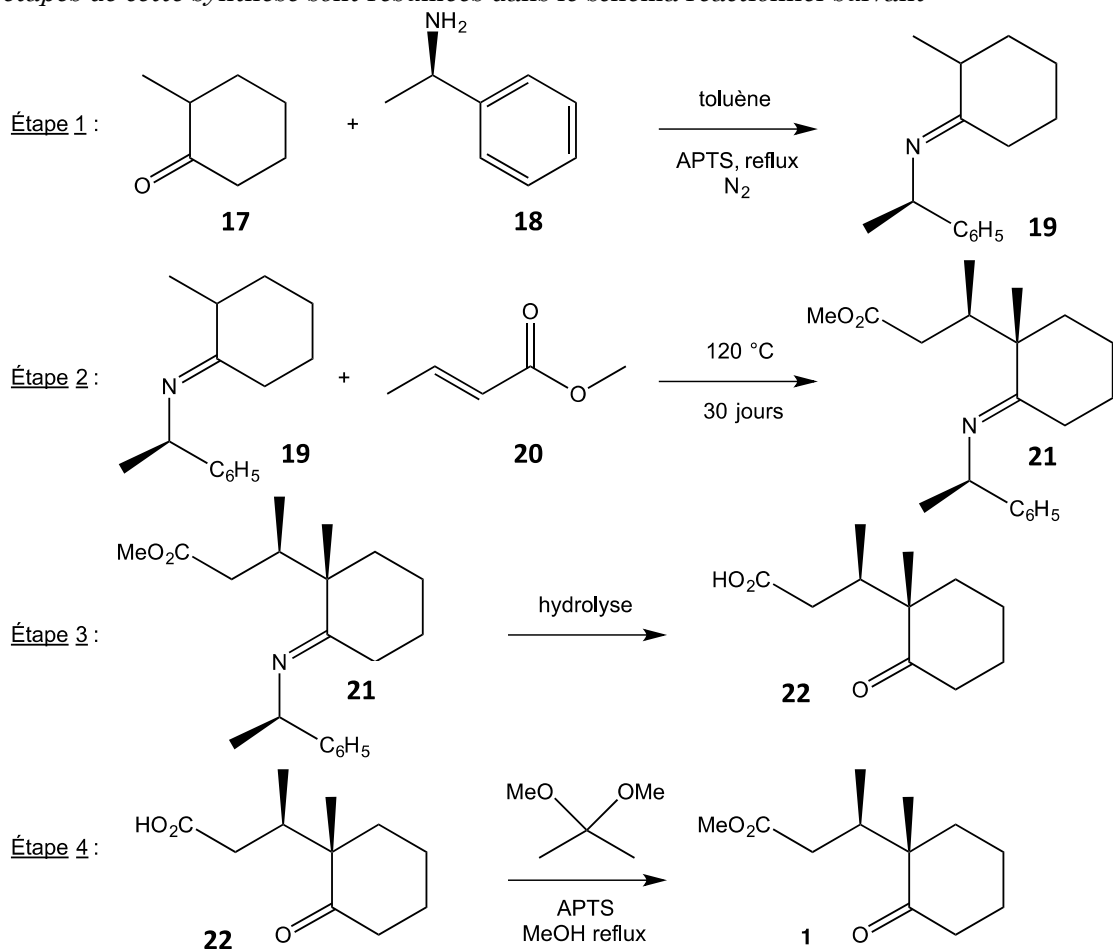
Le (-)-Trifariénol **B** est finalement obtenu par action du diiodure de samarium sur le composé **16**.



13. A quelle classe de réaction appartient cette dernière étape ? Justifier la réponse.

### Deuxième partie : Synthèse de **1**

Les quatre étapes de cette synthèse sont résumées dans le schéma réactionnel suivant :



La synthèse du cétoester **1** débute, au cours de l'étape 1, par le chauffage au reflux de la 2-méthylcyclohexanone **17** racémique avec la (*R*)-1-phényléthylamine **18** en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique (APTS). L'eau formée est évacuée au fur et à mesure grâce à un entraînement azéotropique. Ceci permet d'obtenir le composé **19** qui contient une fonction imine, dont les propriétés la rapprochent d'une fonction carbonyle.

L'imine **19**, préalablement séparée par entraînement azéotropique, est au cours de la deuxième étape chauffée à 120 °C avec le crotonate de méthyle **20** pendant 30 jours.

Le milieu réactionnel refroidi est analysé par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Cette analyse met en évidence la présence d'un mélange complexe formé majoritairement du produit d'addition **21**, d'un de ses diastéréoisomères, et d'autres composés appelés régioisomères dans la publication.

La synthèse se poursuit dans l'étape 3 par l'hydrolyse du mélange précédent. Le cétoacide **22** est à ce stade le composé majoritairement présent dans le milieu organique.

Pour finir, le mélange issu de l'étape précédente est traité par le 2,2-diméthoxypropane dans le méthanol en présence d'APTS, puis porté à reflux pendant 6 h.

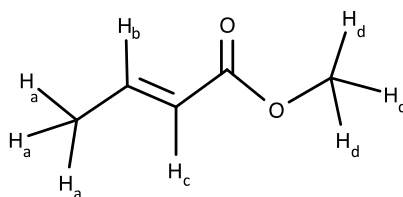
L'analyse du mélange résultant par CPG a donné les résultats suivants :

- 76,5 % de cétoester **1**
- 21,5 % de régioisomères de **1**
- 2 % d'un diastéréoisomère de **1**

L'énantiomère de **1** n'a quant à lui pas pu être détecté.

Après une série d'étapes de purification, le cétoester **1** est obtenu pur sous forme d'une huile incolore qui présente un pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha_D]^{20}$  valant 77 °.g<sup>-1</sup>.L.dm<sup>-1</sup>.

14. Le spectre de RMN <sup>1</sup>H du crotonate de méthyle **20** est donné ci-après sous forme d'un tableau. A l'aide des données RMN, attribuer les signaux aux divers protons de **20** notés selon la figure suivante, puis confirmer la stéréochimie du composé utilisé.



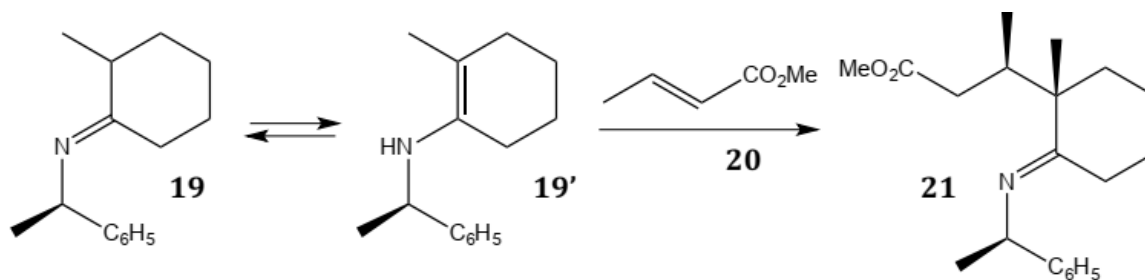
Hz	ppm	Intégration	Hz	ppm	Intégration	Hz	ppm	Intégration
2088,2	6,961	20	1738,1	5,794	26	1101,01	3,67	1000
2081,4	6,938	60	1736,4	5,788	70	568,27	1,894	265
2074,6	6,915	61	1734,8	5,783	70	566,61	1,889	265
2072,8	6,909	24	1733,1	5,777	26	561,4	1,871	264
2067,7	6,892	23	1722,6	5,742	24	559,75	1,866	262
2065,9	6,886	66	1720,9	5,736	64			
2059,1	6,864	66	1719,3	5,731	64			
2052,2	6,841	22	1717,6	5,725	24			

Déplacements chimiques (en Hz et ppm) et intégrations des pics du crotonate de méthyle selon le spectre RMN <sup>1</sup>H dans le chloroforme (300 MHz).

Pour comprendre la formation de **21**, on s'appuiera sur les données du document E. On ne s'intéresse pas à la stéréochimie des composés obtenus.

15. Proposer un mécanisme pour l'équilibre de tautomérie qui s'établit entre l'imine **19** et l'énamine **19'**. Il est conseillé d'écrire cet équilibre en catalyse basique, la base étant notée B. Quelle autre énamine (notée **19''**) est susceptible de se former ?
16. Schématiser le mouvement des électrons au cours de l'acte élémentaire expliquant la formation de **21**.
17. Proposer une structure pour les régioisomères de **21** susceptibles de se former en expliquant les mécanismes correspondants.

**Document E : Données relatives à la réaction de formation de l'iminoester 21**

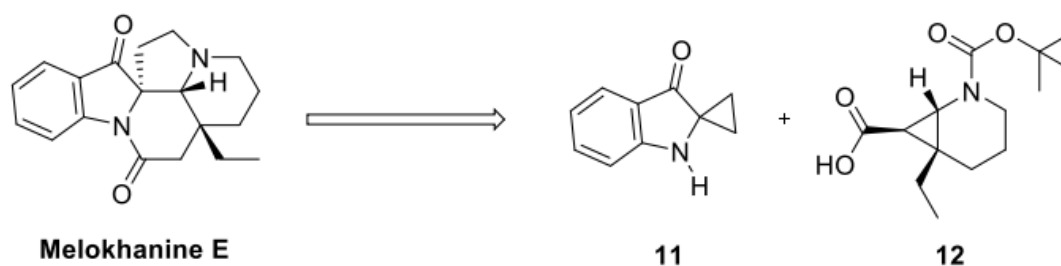


La première étape de la réaction est un équilibre *in situ* de tautomérie entre l'imine **19** et l'énamine **19'**. Il est équivalent à un équilibre céto-énolique.

La transformation se poursuit par une réaction entre l'énamine **19'** et le crotonate de méthyle **20** qui conduit à l'iminoester **21**. Cette étape se déroule en un seul acte élémentaire au cours duquel la formation de la liaison entre les atomes de carbone de l'énamine et du crotonate, ainsi que le transfert de proton entre ces deux mêmes molécules sont concertés.

**Problème 4 : Synthèse de la melokhanine E (X-ENS)**

La melokhanine E, alcaloïde indolique qui présente des activités antibactériennes, a été isolée en 2016 à partir d'une plante subtropicale utilisée en médecine traditionnelle chinoise. Une synthèse de cette molécule a récemment été décrite via les préparations intermédiaires du spirooxindole **11** et de l'acide bicyclique **12**, suivies d'une réaction de couplage et d'une étape finale de polycyclisation.

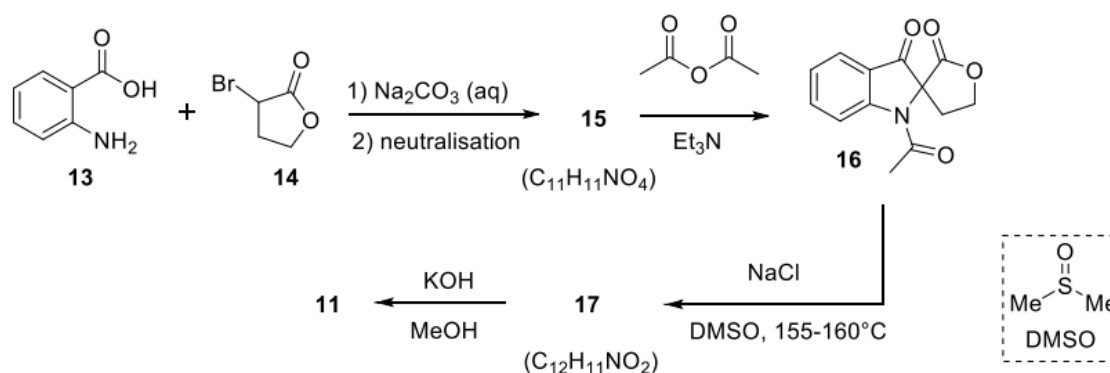


**Figure 4** Synthèse de la melokhanine E.

1. Indiquer les centres stéréogènes de la melokhanine E en précisant le descripteur stéréochimique du ou des centre(s) stéréogène(s) quaternaire(s).

**Synthèse du spirooxindole 11**

La synthèse du spirooxindole **11** débute par une réaction en milieu basique aqueux de l'acide 2-aminobenzoïque **13** avec l' $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butyrolactone **14**. Le composé **15** (de formule brute  $C_{11}H_{11}NO_4$ ) obtenu est alors mis en présence d'anhydride acétique et de triéthylamine à 130 °C pour fournir le composé **16**. Ce dernier est alors chauffé en présence de chlorure de sodium dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) comme solvant (entre 155 et 160°C pendant 2 heures) pour conduire à **17** (de formule brute  $C_{12}H_{11}NO_2$ ). Enfin, après action d'hydroxyde de potassium dans le méthanol, le spirooxindole **11** est obtenu.

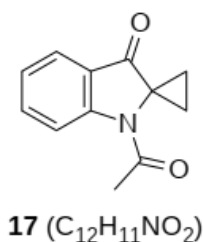


**Figure 5** Synthèse du spirooxindole 11.

2. Proposer une structure pour le composé **15** en considérant qu'une réaction de type  $S_N2$  a lieu.
3. Pourquoi est-il nécessaire d'utiliser  $Na_2CO_3$  dans l'étape conduisant à **15** ?

- Pour l'étape **15** → **16**, indiquer le ou les rôle(s) de l'anhydride acétique. Représenter le composé intermédiaire **15a** formé par action de l'anhydride acétique sur **15**.
- Donner le mécanisme de la transformation **15** → **16**.

La structure du composé **17** est donnée ci-dessous :



- En précisant de quel type de réaction il s'agit, proposer un mécanisme réactionnel pour la réaction **17** → **11**.

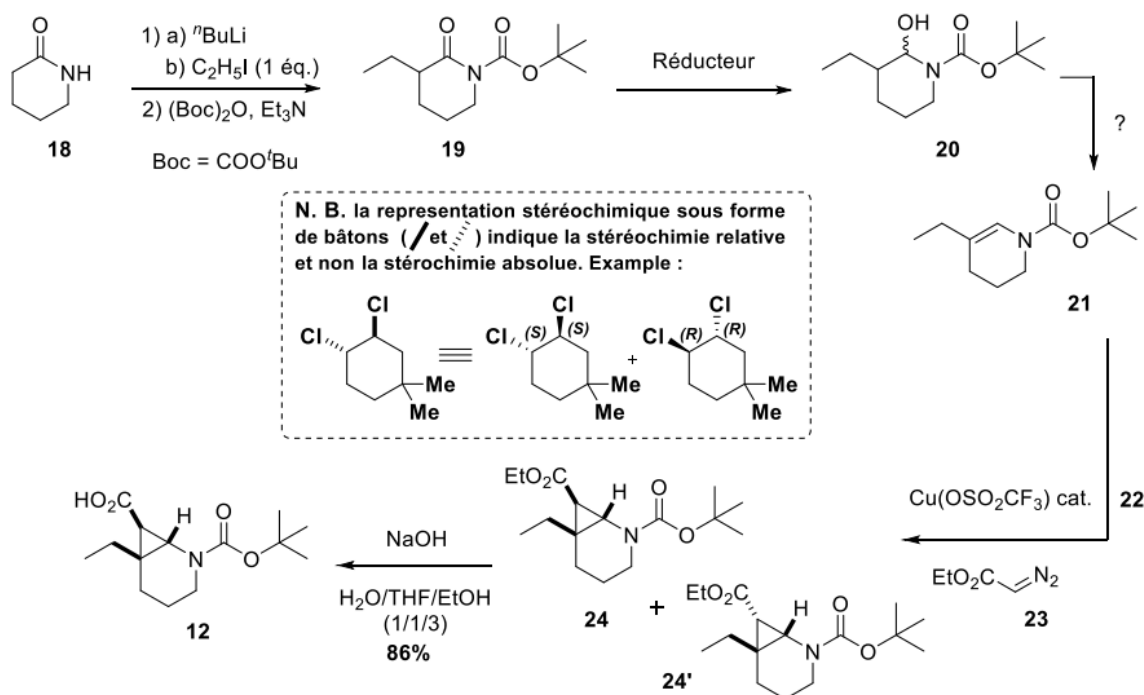
La description de la RMN <sup>1</sup>H de **11** est la suivante : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, 1 H, J = 6 Hz), 7.46–7.41 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H, J = 9 Hz), 6.90–6.85 (m, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 1.54–1.50 (m, 2 H), 1.45–1.41 (m, 2 H).

Utiliser les tables de données RMN du problème 5

- Sur la base de la description RMN de **11** fournie, attribuer, dans la mesure du possible, les signaux observés.

### Synthèse de l'acide bicyclique **12**

La piperidine bicyclique **12** est préparée en 6 étapes à partir du δ-valerolactame (**18**). Dans une première étape, **18** est mis en présence de n-butyllithium avant d'introduire de l'iodure d'éthyle. Le composé obtenu intermédiairement est alors mis en réaction avec le di-tert-butylidicarbonate pour obtenir **19**, lequel est un précurseur de **21** en deux étapes. Une réaction de cyclopropanation est alors réalisée, laquelle est mise en œuvre en faisant réagir le diazoacétate d'éthyle **23** en présence d'une quantité catalytique du complexe de cuivre **22**. Lors de cette réaction, le composé **24** est obtenu en mélange avec son isomère **24'**, chacun sous forme racémique. Ce mélange est alors soumis à l'action d'hydroxyde de sodium pour conduire à l'acide **12** sous la forme d'un unique diastéréoisomère.



**Figure 6** Synthèse de l'acide bicyclique **12** à partir du δ-valerolactame **18**.

- Sachant qu'un équivalent de dioxyde de carbone est formé par mole de di-tert-butylidicarbonate utilisé, quel autre sous-produit est formé lors de la réaction conduisant au composé **19**?
- Proposer des conditions réactionnelles pour obtenir **21** à partir de **20**.
- Représenter les formules mésomères du composé **23**.
- Quelle relation d'isomérisme lie **24** à **24'**? Justifier.
- Expliquer l'obtention unique de **12** à partir du mélange **24/24'**.



### Couplage entre 11 et 12 et étape finale de polycyclisation

La melokhanine E est finalement obtenue via une étape de couplage entre **11** et **12** conduisant à **25**, suivie d'un réarrangement de ce composé en présence de  $MgI_2$ . Lors de cette dernière étape, les intermédiaires réactionnels **A**, **B** et **C** sont transitoirement formés.

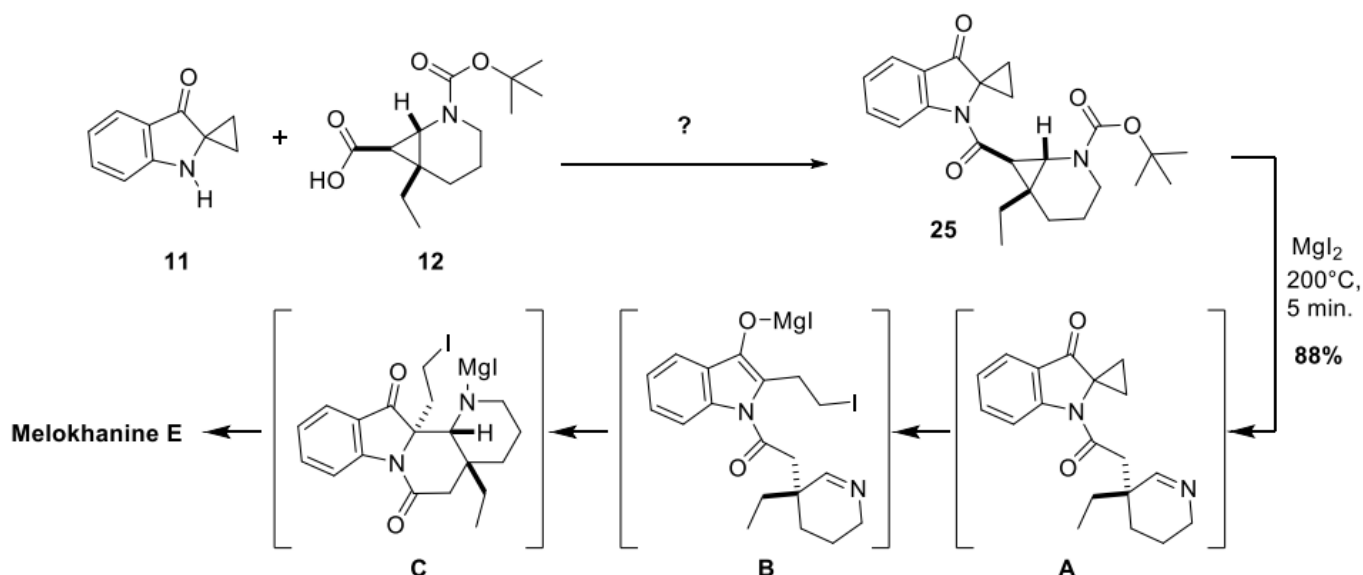


Figure 7 Couplage entre 11 et 12 et étape finale de polycyclisation.

- Proposer des conditions réactionnelles permettant, en un maximum de deux étapes, la transformation  $11 + 12 \rightarrow 25$ .
- Les orbitales moléculaires basses vacantes du cyclohexane et du cyclopropane sont représentées ci-dessous. Analyser le type d'orbitales atomiques mises en jeu dans les deux cas (on pourra notamment préciser si les orbitales atomiques des hydrogènes participent ou non à chacune de ces orbitales moléculaires).

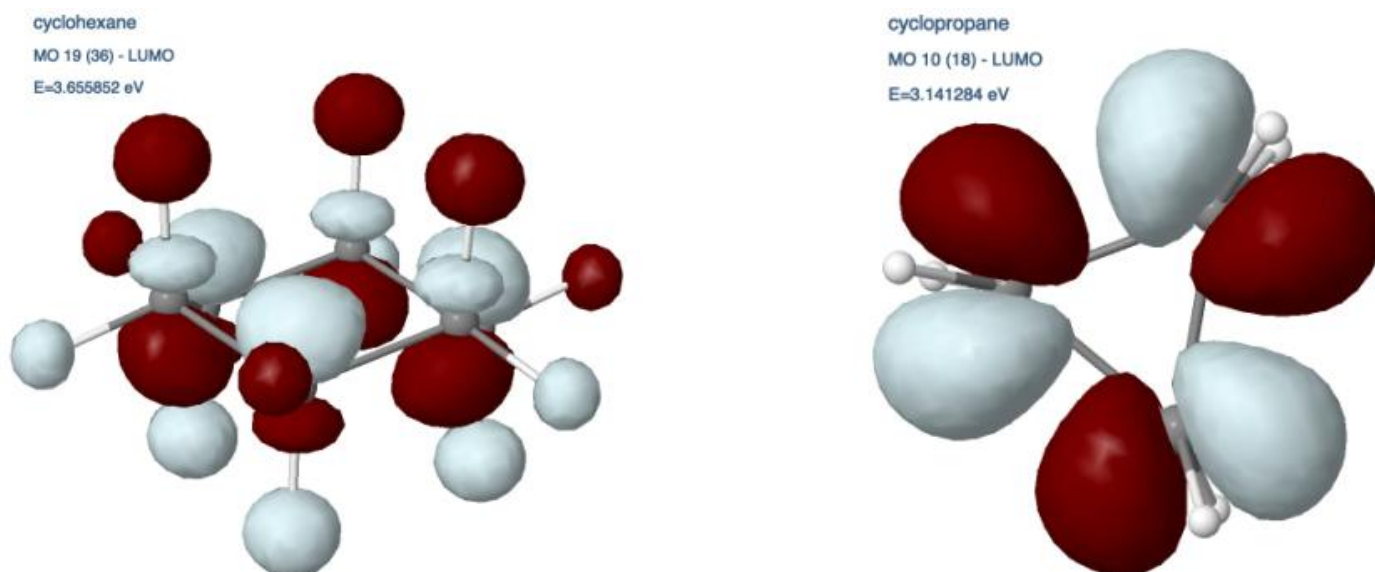


Figure 8 Orbitales moléculaires les plus basses vacantes du cyclohexane (à gauche ;  $E \approx 3,656 \text{ eV}$ ) et du cyclopropane (à droite ;  $E \approx 3,141 \text{ eV}$ ).

- Alors que le cyclohexane est inerte vis-à-vis de la plupart des nucléophiles, le cyclopropane peut réagir par ouverture. À l'aide d'un schéma, comparer et commenter l'énergie relative des orbitales moléculaires données au regard de la différence de réactivité observée.
- En utilisant la figure 8, expliquer la réaction d'ouverture de cycle observée pour le cyclopropane lorsque celui-ci est mis à réagir avec un nucléophile.
- Compte tenu des résultats des analyses précédentes, proposer un mécanisme réactionnel permettant d'expliquer la formation de **B** à partir de **A**.

## Problème 5 : Synthèse du remdesivir (X-ENS)

Données

- Constante d'acidité (à 25°C) du couple pyridinium/pyridine :  $pK_a = 5,21$

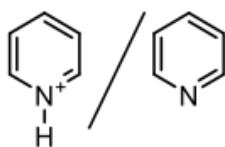
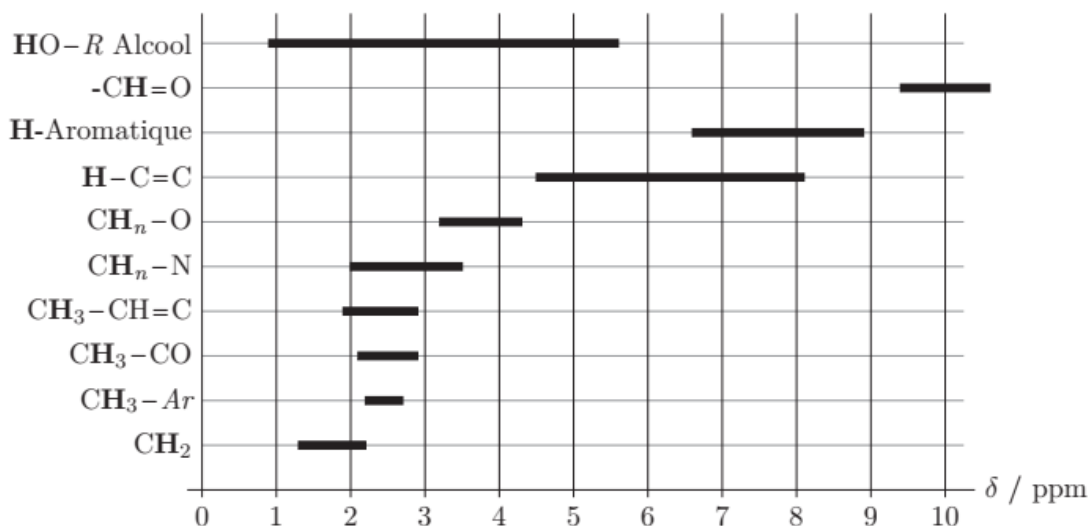


Table de valeurs de déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$  :



Constantes de couplages en RMN  $^1\text{H}$  :

Enchaînement					
$J_{ab}$ / Hz	8-20 (dépendant de l'angle H-C-H)	8-20 (dépendant de l'angle dièdre)			
Enchaînement					
$J_{ab}$ / Hz	0-3,5	5-14	11-19	4-10	11-13

Electronégativité de Pauling pour les premières lignes du tableau périodique des éléments :

<b>H</b> 2,2																			<b>He</b>
<b>Li</b> 0,98	<b>Be</b> 1,57										<b>B</b> 2,04	<b>C</b> 2,55	<b>N</b> 3,04	<b>O</b> 3,44	<b>F</b> 3,98				<b>Ne</b>
<b>Na</b> 0,93	<b>Mg</b> 1,31										<b>Al</b> 1,61	<b>Si</b> 1,9	<b>P</b> 2,19	<b>S</b> 2,58	<b>Cl</b> 3,16				<b>Ar</b>
<b>K</b> 0,82	<b>Ca</b> 1	<b>Sc</b> 1,36	<b>Ti</b> 1,54	<b>V</b> 1,63	<b>Cr</b> 1,66	<b>Mn</b> 1,55	<b>Fe</b> 1,83	<b>Co</b> 1,88	<b>Ni</b> 1,91	<b>Cu</b> 1,9	<b>Zn</b> 1,65	<b>Ga</b> 1,81	<b>Ge</b> 2,01	<b>As</b> 2,18	<b>Se</b> 2,55	<b>Br</b> 2,96	<b>Kr</b> 3		

Le remdesivir est un antiviral à spectre large développé par l'entreprise Gilead. Initialement développé pour le traitement du virus Ebola, il a très récemment fait l'objet de nombreuses études pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (causée par le virus SARS-CoV-2).

Ce problème traite de la structure et de la synthèse du remdesivir.

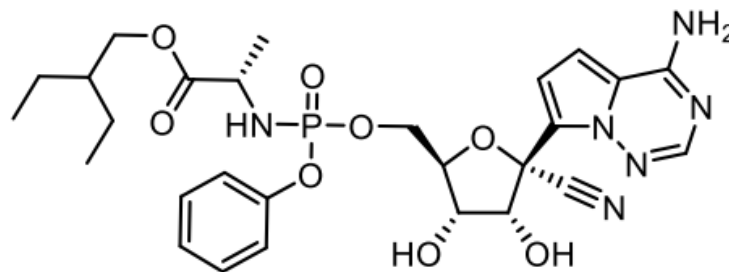
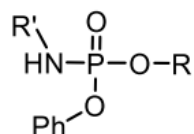


Figure 1 Structure du remdesivir

### Aspects structuraux

1. Indiquer quels sont les atomes de carbone stéréogènes (asymétriques) dans le remdesivir.
2. En utilisant la théorie VSEPR (Valence Shell Electron Pair Repulsion, ou « répulsion des paires électroniques de la couche de valence »), donner la structure tridimensionnelle dans la représentation de Cram de la molécule au niveau de l'atome de phosphore. La notation simplifiée ci-dessous peut être utilisée :



3. Donner la définition d'un centre stéréogène. Selon cette définition, l'atome de phosphore est-il stéréogène ? En déduire le nombre total de stéréoisomères de configuration possibles pour le remdesivir.

### Mode d'action

Le remdesivir est ce qu'on appelle une prodrogue (de l'anglais prodrug, littéralement « promédicament »), c'est-à-dire que la substance active réelle (la « drogue ») est générée dans l'organisme à partir du composé parent. Ainsi, dans l'organisme, une cascade enzymatique va aboutir à la formation du triphosphate de nucléoside qui est le métabolite actif. Celui-ci va agir comme un mime du triphosphate d'adénosine (ATP) qui est un des substrats naturels du virus pour construire son ARN. En remplaçant l'ATP, la synthèse de l'ARN viral va être perturbée de diverses manières, ce qui peut conduire in fine à la destruction du virus.

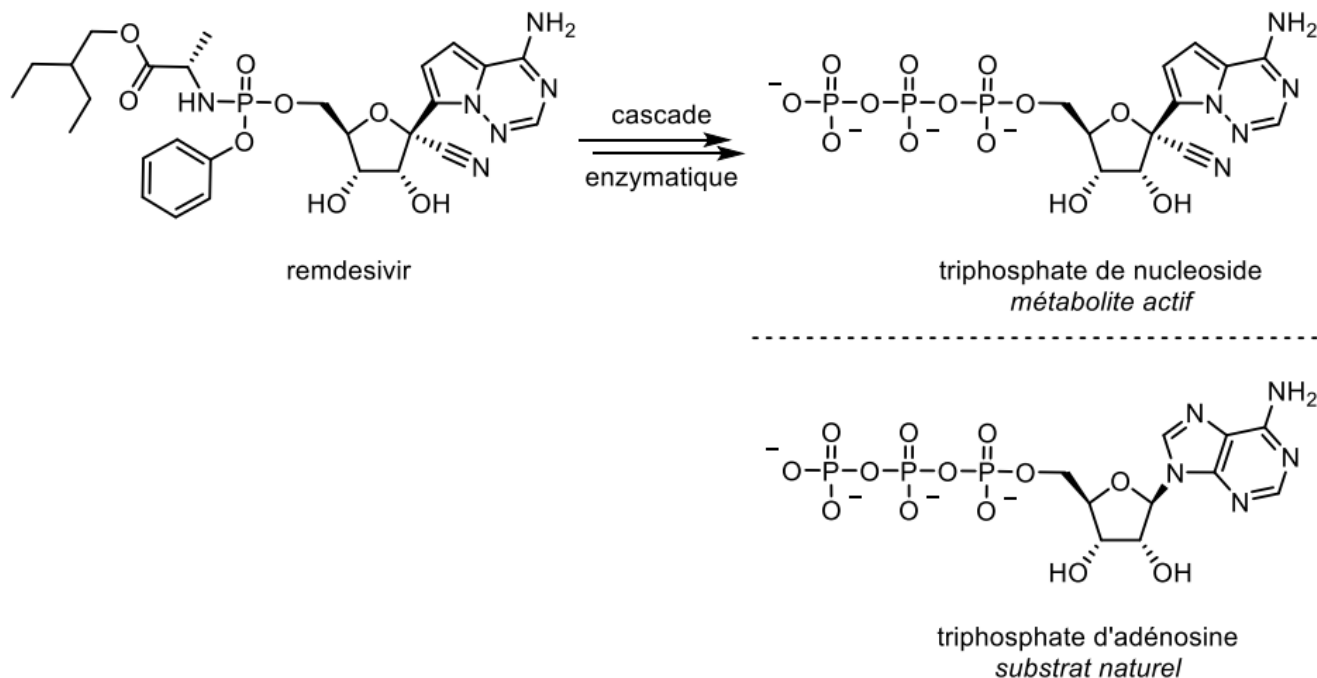
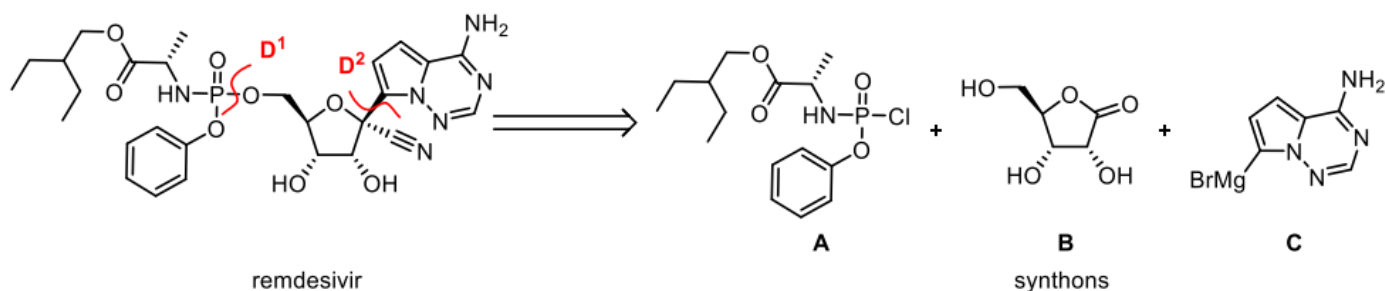


Figure 2 Mode d'action du remdesivir

4. La première enzyme de cette cascade est une estérase, une enzyme qui hydrolyse les esters. Identifier la fonction ester dans le remdesivir, et proposer un mécanisme d'hydrolyse chimique de cette fonction en milieu basique. Donner la structure du premier métabolite du remdesivir obtenu après action de l'estérase.

### Analyse rétrosynthétique

Un nucléotide est une molécule organique composée d'une base nucléique (un hétérocycle azoté), d'un sucre de type pentose et d'un groupement phosphate. Le remdesivir est un analogue de nucléotide et peut donc être décomposé en ces trois mêmes types de fragments. Ceci permet de proposer une analyse rétrosynthétique (**Figure 3**) conduisant à trois synthons : **A**, **B** et **C**.

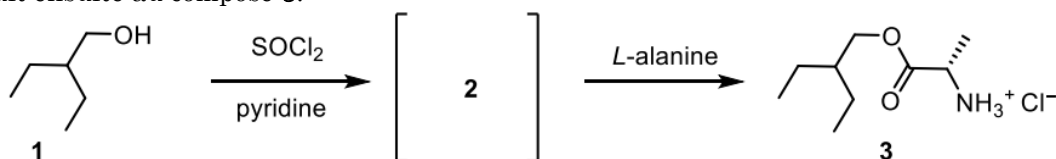


**Figure 3** Analyse rétrosynthétique du remdesivir

5. Dans la déconnexion **D<sup>1</sup>** révélant les synthons **A** et **B**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile, en justifiant brièvement.
6. Indiquer quelle déconnexion alternative **D<sup>1'</sup>** aurait pu être envisagée conduisant à des synthons **A'** et **B'** dont la polarité serait inversée par rapport à **A** et **B** (électrophile à la place de nucléophile, et vice-versa). Proposer une structure pour **A'** et **B'**. Justifier le choix de la déconnexion **D<sup>1</sup>** plutôt que **D<sup>1'</sup>**.
7. Dans la déconnexion **D<sup>2</sup>** révélant les synthons **B** et **C**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile, en justifiant brièvement.

### Synthèse de la partie phosphorée

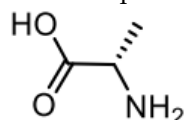
L'alcool primaire **1** est traité par du dichlorure de thionyle pour donner l'intermédiaire **2**. L'addition de la L-alanine conduit ensuite au composé **3**.



**Figure 4** Synthèse du composé **3** à partir de l'alcool **1**

8. Donner le nom de l'alcool **1** selon la nomenclature IUPAC.
9. Donner la formule de Lewis du dichlorure de thionyle  $SOCl_2$ . Justifier l'électrophilie de l'atome de soufre dans cette molécule.
10. La pyridine est utilisée comme solvant dans cette réaction, mais c'est également une base. En considérant le  $pK_A$  du couple pyridinium/pyridine (voir annexe), en déduire si elle peut initier une réaction acido-basique avec l'alcool **1**.
11. Donner la structure de l'intermédiaire **2**. Sur la base des réactivités décrites précédemment, proposer un mécanisme pour sa formation.

La L-alanine est un acide aminé naturel dont la structure peut être représentée ainsi :

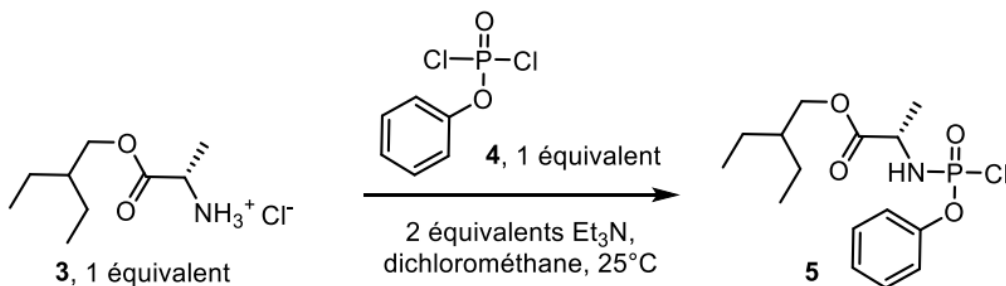


12. La lettre L (de *laevus*, gauche) est une notation usuelle de la stéréochimie en nomenclature « triviale », largement utilisée pour les molécules biologiques. Donner la configuration absolue du centre stéréogène de la L-alanine, en explicitant le raisonnement utilisé.
13. Indiquer quelles sont les fonctions acides et basiques de la L-alanine. Quel est l'ordre de grandeur des  $pK_A$  qu'on peut attendre pour ces fonctions ?
14. Les  $pK_A$  réels de la L-alanine, mesurés à 25°C, sont les suivants : 2,34 et 9,87. Comparer aux valeurs attendues et justifier si des différences sont observées.
15. Compte tenu des valeurs de  $pK_A$ , proposer une structure réaliste de la L-alanine en solution à pH = 7 et à 25°C. Justifier alors la régiosélectivité de la réaction entre **2** et la L-alanine.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton de **3** est décrit ainsi : RMN  $^1H$  (400 MHz, solvant DMSO- $d_6$ )  $\delta$  **8,59** (s, 3H) ; 4,18–4,01 (m, 3H) ; **1,53** (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1H) ; **1,44** (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H) ; 1,41–1,29 (m, 4H) ; **0,88** (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H). Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au tétraméthylsilane (s : singulet ; d : doublet ; t : triplet, hept : heptuplet, m : multiplet). Une table de déplacements chimiques est donnée en annexe de l'énoncé.

16. Attribuer les quatre signaux dont les déplacements chimiques sont indiqués en gras dans la liste, en justifiant les attributions.

Le composé **3** est ensuite mis à réagir avec le dichlorophosphate de phényle **4** en présence de deux équivalents de triéthylamine pour donner le composé **5**.

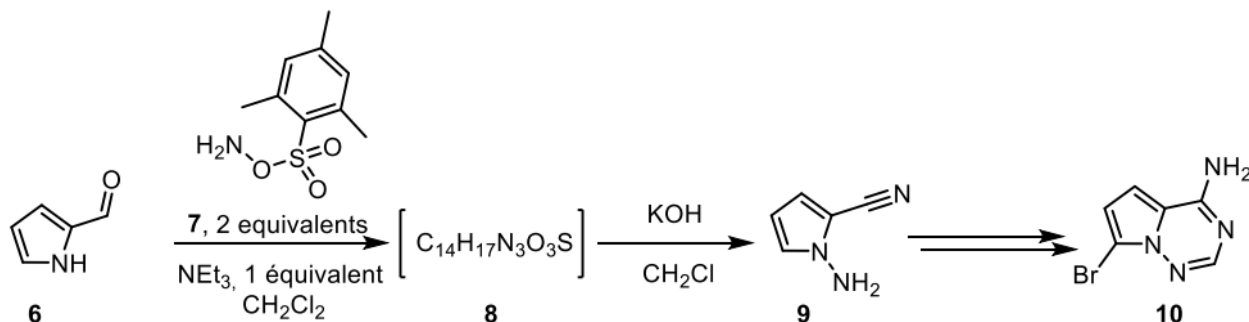


**Figure 5** Passage du composé **3** au composé **5**.

17. Par analogie avec la réactivité des chlorures d'acyles, proposer un mécanisme pour la formation de **5**. Expliciter le ou les rôle(s) de la triéthylamine, et justifier l'utilisation de 2 équivalents de triéthylamine.

### Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine

Le pyrrole **6** est mis à réagir en présence d'un excès de base avec deux équivalents de mésitylènesulfonate d'hydroxylamine **7** pour donner le composé **9** via l'intermédiaire **8**. La pyrrolotriazinamine **10** est ensuite obtenue en 2 étapes.

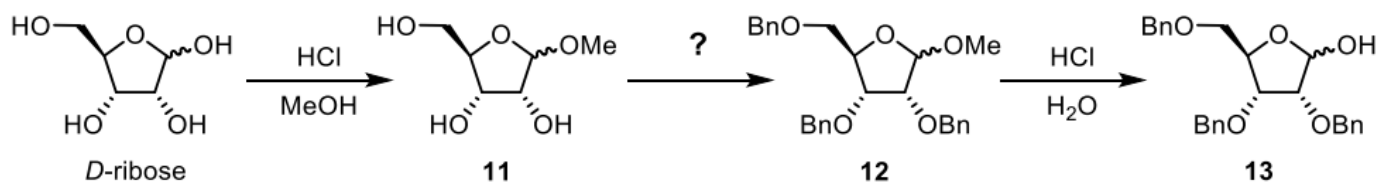


**Figure 6** Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine.

18. Quel effet inductif est attendu pour le groupement  $Mes - SO_2 - O -$  dans le réactif **7** ? (Mes = mésityle = 2,4,6-triméthylphényle). Justifier que le réactif **7** possède un caractère nucléophile et un caractère électrophile.
19. En prenant en compte l'analyse de la nucléophilie et de l'électrophilie du réactif **7** dans la question précédente, proposer une structure pour l'intermédiaire **8** ainsi qu'un mécanisme permettant d'expliquer sa formation.
20. Proposer un mécanisme pour la formation de **9** à partir de **8**.

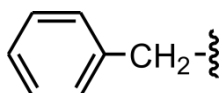
### Synthèse de la partie ribose

Le ribose est un pentose, c'est-à-dire un sucre comportant 5 atomes de carbone (contrairement au glucose qui en compte 6). Une séquence réactionnelle en 3 étapes permet d'obtenir le ribose tribenzylé **13**.



**Figure 7** Formation du ribose tribenzylé **13**.

On rappelle la structure du groupe benzyle noté Bn :



21. Proposer un mécanisme pour la formation de **11**. Justifier que le groupement méthoxy ne soit pas incorporé de manière stéréosélective.
22. Proposer des conditions réactionnelles pour la formation de **12**. Expliquer quel est l'intérêt de cette étape.

23. Proposer un mécanisme pour la formation de **13**. Quelles différences et quelles similitudes y-a-t-il entre les conditions réactionnelles permettant de passer du ribose à **11** et de **12** à **13** ? En déduire si des précautions particulières doivent être prises pour la formation de **11**.

Le composé **13** est ensuite transformé en **14**.

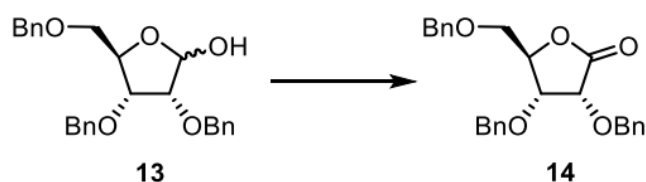


Figure 8 Formation du composé **14**.

24. Indiquer de quel type de réaction il s'agit, et le justifier. Donner le nom de la fonction ainsi formée dans **14**.

### Synthèse du nucléoside

Un nucléoside est constitué d'une base nucléique (telle que l'adénosine) et d'un ribose ; dans le cas du remdesivir, la base est la pyrrolotriazinamine **10**. Celle-ci est d'abord traitée par deux équivalents de chlorotriméthylsilane (TMSCl) pour donner **15**. Ce dernier est alors mis en réaction en présence de magnésium, avant que le composé **14** ne soit ajouté. Une hydrolyse acide finale permet d'obtenir **16**.

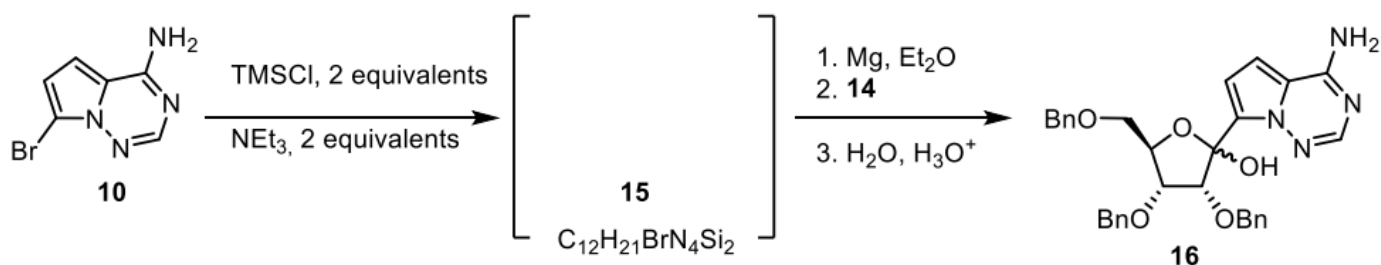


Figure 9 Synthèse du composé **16**.

25. La formule du chlorotriméthylsilane (ou *trimethylsilyl chloride*, TMSCl, en anglais) est la suivante :  $(CH_3)_3SiCl$ . En utilisant la théorie VSEPR, donner la structure tridimensionnelle de la molécule dans la représentation de Cram.

Au sein d'une molécule organique, le silicium est similaire au carbone par certains aspects mais s'en distingue notamment par une électronégativité différente (voir table dans les annexes) et par la différence de longueurs de liaisons (186 pm pour une liaison Si—C, contre 154 pm pour une liaison C—C).

26. Avec ces informations, que peut-on déduire de la réactivité du chlorotriméthylsilane vis-à-vis d'un nucléophile azoté, par rapport à la réactivité de la molécule carbonée équivalente (le chlorure de tert-butyle,  $(CH_3)_3CCl$  ?
27. Proposer une structure pour le composé **15**.
28. Proposer un mécanisme pour les étapes notées 2 et 3 (voir **figure 9**) de la formation de **16** à partir de **15**.
29. Indiquer le rôle de l'étape impliquant le TMSCl, et préciser pourquoi elle est nécessaire.

Le composé **16** peut être obtenu sous deux formes **16a** et **16b**, représentées sur la **figure 10**.

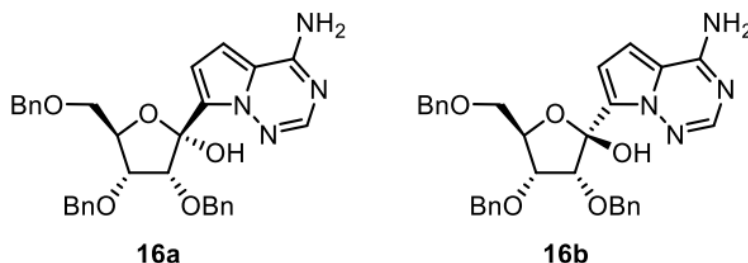
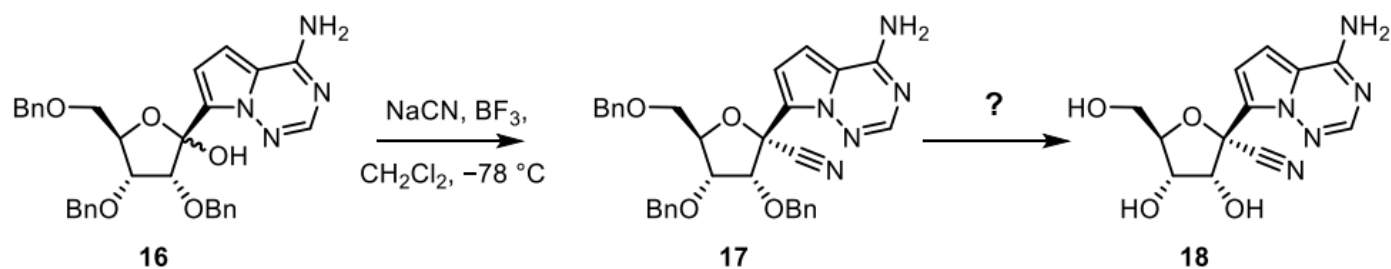


Figure 10 Les deux formes du composé **16**.

30. Indiquer la relation d'isomérisie qui lie **16a** et **16b**. Dans la séquence réactionnelle ci-dessus, s'attend-on à obtenir l'un, ou l'autre, ou un mélange des deux isomères ? Si un mélange est obtenu, proposer une méthode qui permettrait de réaliser leur séparation.

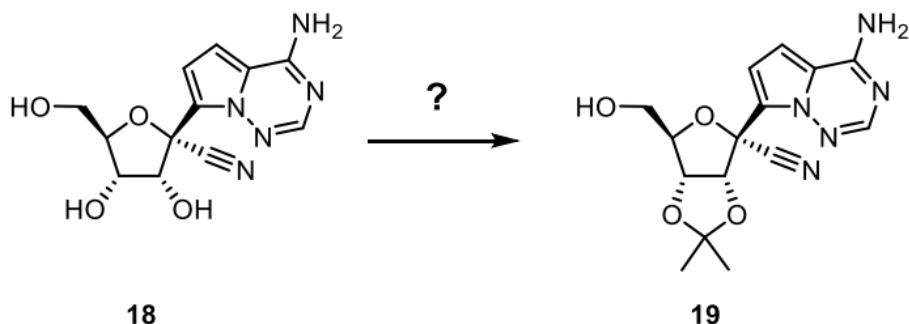
Le composé **16** est ensuite converti en nitrile **17**, qui subit une réaction de déprotection.



**Figure 11** Introduction de la fonction nitrile et déprotection.

31. Donner la structure de Lewis de l'ion cyanure et du trifluorure de bore. En utilisant la théorie VSEPR, donner la structure tridimensionnelle (dans la représentation de Cram) de ces deux molécules. Grâce aux structures de Lewis, déduire le rôle de chacun de ces deux réactifs et ainsi proposer un mécanisme permettant d'expliquer la transformation de **16** en **17**.
32. Quel est l'intérêt de la transformation de **17** en **18** ?

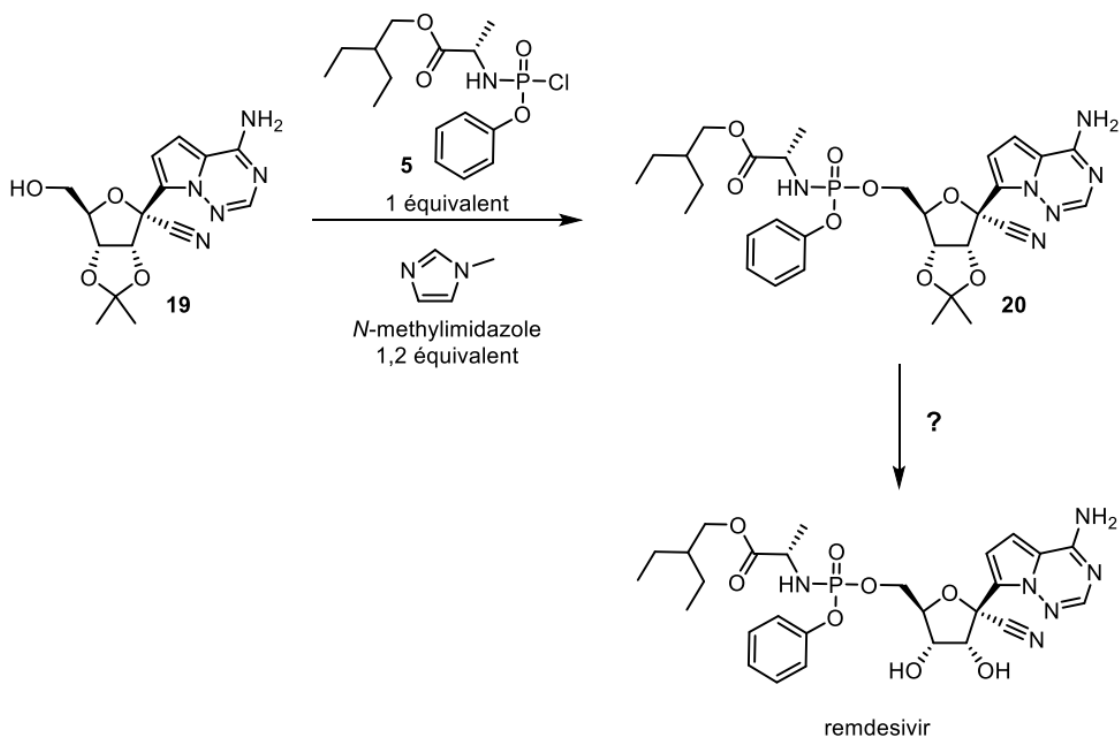
Le composé **18** est ensuite protégé sélectivement pour donner **19**.



**Figure 12** Protection du composé **18**.

33. Proposer des réactifs permettant d'obtenir **19** à partir de **18**. Au niveau pratique, quelles précautions prendre et quel type de montage utiliser ? Proposer un schéma de montage adéquat.
34. Les conditions rapportées dans la littérature emploient le 2,2-diméthoxypropane. Donner la formule topologique de ce réactif et proposer un mécanisme permettant de convertir **18** en **19** avec ce réactif.
35. Justifier la régiochimie observée lors de la formation de **19**.

La réaction entre **19** et **5** conduit à **20**, qui est ensuite déprotégé pour donner le remdesivir.



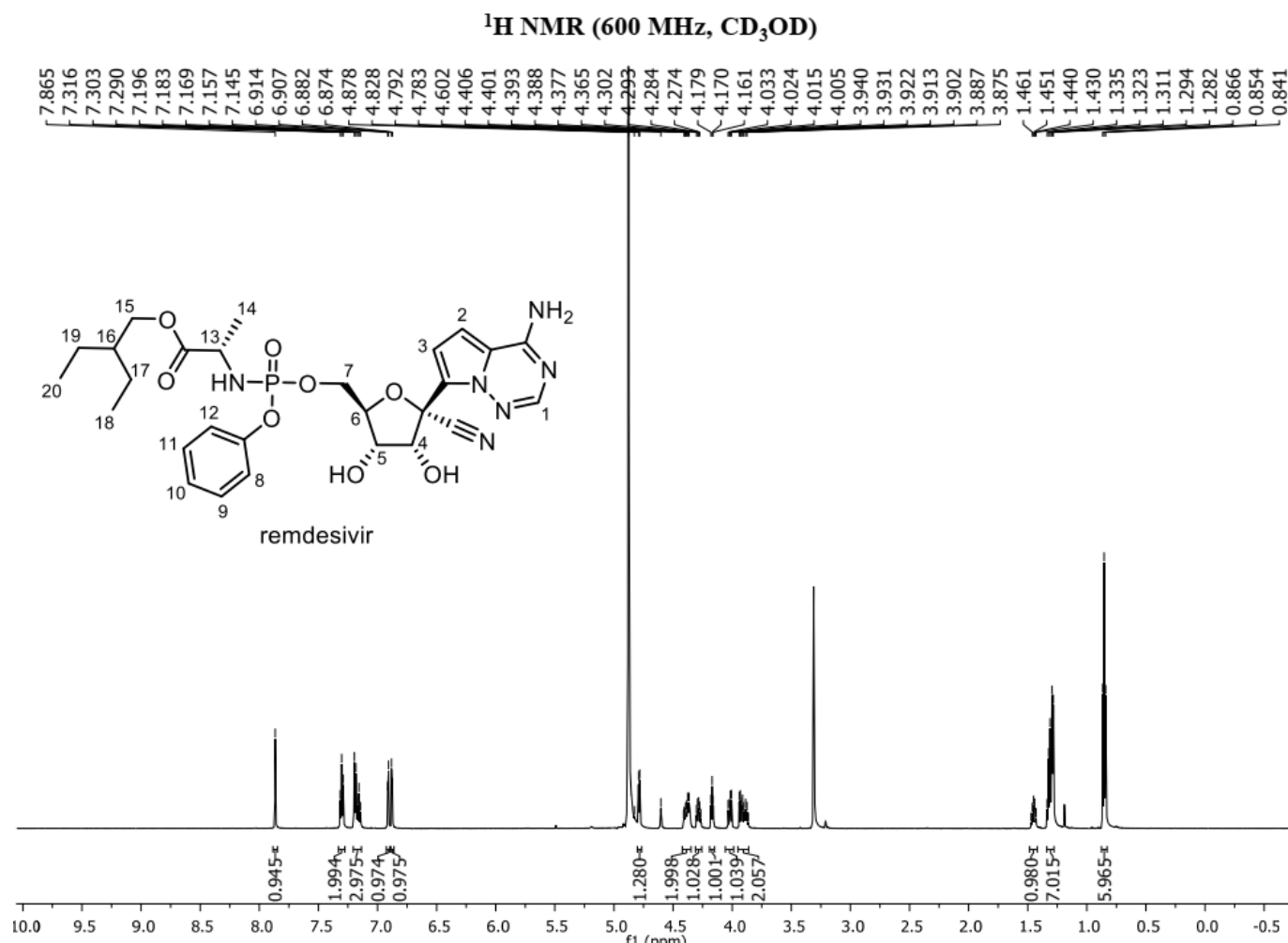
**Figure 13** Étapes finales de la synthèse du remdesivir.

36. Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation de **20** à partir de **19**. Expliciter le ou les rôle(s) du N-méthylimidazole (préciser si les deux atomes d'azotes ont des propriétés similaires ou différentes) et justifier de l'emploi de 1,2 équivalents de ce réactif.
37. Proposer des conditions réactionnelles pour la dernière étape, permettant d'obtenir le remdesivir.

Le spectre de RMN du proton du remdesivir est présenté sur la **figure 14**, et décrit ci-dessous :

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, solvant méthanol- $d_4$ ) :  $\delta$  7,87 (s, 1H) ; 7,30 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H) ; 7,21–7,14 (m, 3H) ; 6,91 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H) ; 6,88 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H) ; 4,79 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H) ; 4,42–4,35 (m, 2H) ; 4,28 (dt,  $J = 10,5$  et  $5,1$  Hz, 1H) ; 4,17 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H) ; 4,02 (dd,  $J = 10,9$  et  $5,8$  Hz, 1H) ; 3,96–3,85 (m, 2H) ; 1,47–1,44 (m, 1H) ; 1,34–1,28 (m, 7H) ; 0,85 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6H).

Le pic à 3,31 ppm correspond au pic de solvant résiduel (MeOH) et celui à 4,87 ppm à l'eau contenue dans l'échantillon. Note : à cause des échanges H/D des protons labiles dans ce solvant, les protons portés par des atomes d'azote ou d'oxygène ne sont pas visibles dans ce spectre.



**Figure 14** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du remdesivir.

38. Les signaux de ce spectre se décomposent en plusieurs zones. En vous servant de la numérotation des atomes du remdesivir proposée sur la **figure 14**, et en tenant compte de l'intégration des pics, lister (en justifiant mais sans les attribuer précisément) quels protons sont inclus dans les trois groupes de signaux suivants : entre 8,00 et 6,50 ppm ; entre 5,00 et 3,50 ppm ; et entre 1,50 et 0,50 ppm.
39. Indiquer à quel proton correspond le signal le plus déblindé, visible sous la forme d'un singulet à 7,87 ppm.