

Durée de l'épreuve : 2 heures

Usage des calculatrices : interdit

N.B. Une présentation soignée est exigée ; les réponses doivent être justifiées (avec concision) et les principaux résultats doivent être soulignés ou encadrés. Les mécanismes réactionnels doivent être soigneusement écrits, en utilisant le formalisme des flèches courbes et en faisant figurer les doublets non liants et les lacunes électroniques au niveau des sites réactionnels.

Synthèse du remdesivir

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.

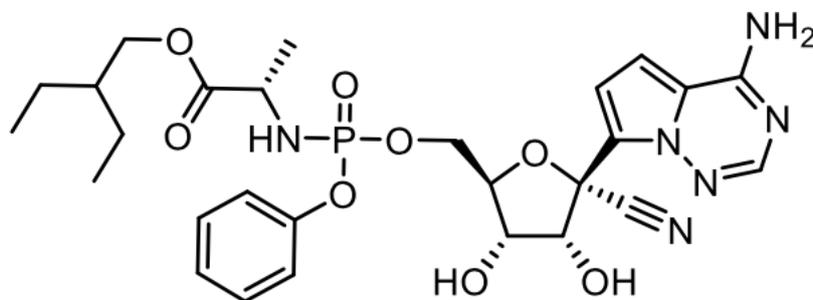
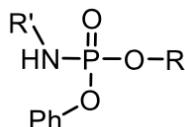


FIGURE 1 – Le remdesivir.

I) Aspects structuraux

- 1) Recopier la molécule et indiquer quels sont les atomes de carbone stéréogènes (asymétriques) dans le remdesivir.
- 2) En utilisant la théorie VSPER, 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 (atome asymétrique). Selon cette définition, l'atome de phosphore est-il stéréogène ? En déduire le nombre total de stéréo-isomères possibles pour le remdesivir.

II) Mode d'action

Le remdesivir est ce qu'on appelle une « prodrogue » (de l'anglais « prodrug », littéralement « pro-médicament »), 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.

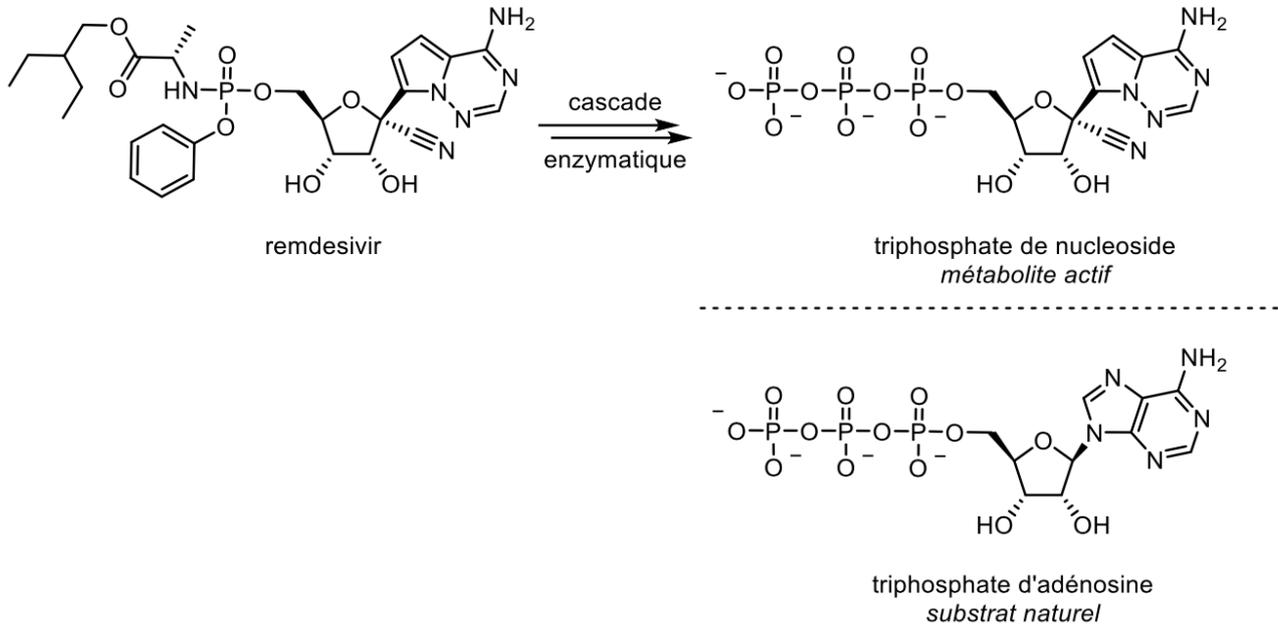


FIGURE 2 – Mode d'action du remdesivir.

- 4) La première enzyme de cette cascade est une estérase, un enzyme qui participe à l'hydrolyse des esters. Identifier la fonction ester dans le remdesivir.
- 5) Quelle est le rôle d'une enzyme E dans une réaction chimique d'équation $R = P$? Rappeler le mécanisme général simplifié de fonctionnement d'une enzyme proposé par Michaelis et Menten au début du 20^{ème} siècle. À quelle espèce apparaissant dans ce mécanisme peut-on appliquer l'approximation de l'état quasi-stationnaire ? Quelle relation cette approximation permet-elle d'établir entre les vitesses des étapes du mécanisme ?

III) 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 groupe 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**.

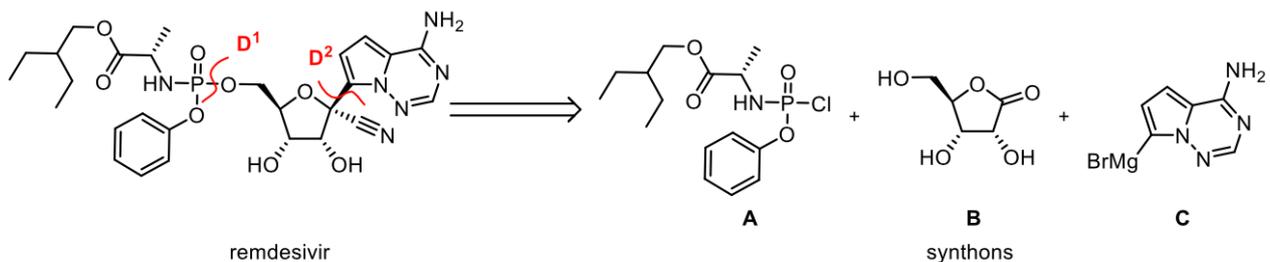


FIGURE 3 – Analyse rétrosynthétique du remdesivir.

- 6) Dans la déconnexion D¹ révélant les synthons **A** et **B**, indiquer quel synthon est nucléophile et quel synthon est électrophile et au niveau de quels atomes.
- 7) Indiquer quelle déconnexion alternative D^{1'} 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'**. Comment nomme-t-on la réaction entre **A'** et **B'** conduisant au remdesivir ? Quel est son mécanisme réactionnel ? Pourquoi cette réaction est-elle peu efficace dans le cas présent (la déconnexion D¹ a été préférée à la déconnexion D^{1'} dans la synthèse du remdesivir).
- 8) Dans la déconnexion D² révélant les synthons **B** et **C**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile et au niveau de quels atomes.

IV) 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**.

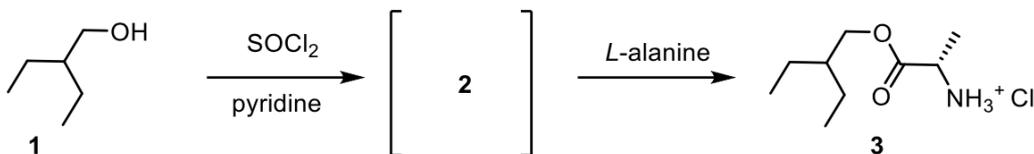
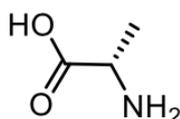


FIGURE 4 – Synthèse du composé **3** à partir de l'alcool **1**.

- 9) Donner le nom de l'alcool **1** selon la nomenclature IUPAC.
- 10) Le produit **2**, de formule brute C₆H₁₃Cl, pourrait aussi être obtenu en traitant **1** par une solution d'acide chlorhydrique concentré. Écrire le mécanisme réactionnel de la réaction qui se produirait dans ce cas et en déduire la structure de **2**. En réalité, cette réaction serait très lente et aurait un rendement décevant : pour quelle(s) raison(s) ? C'est pourquoi on préfère la réaliser par le traitement avec SOCl₂ dans la pyridine, qui conduit au même produit de manière bien plus efficace. Proposer une autre manière efficace pour transformer **1** en **2**.

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



- 11) La lettre L (du latin *laevus*, gauche) est une notation usuelle de la stéréochimie en nomenclature « triviale », largement utilisée pour les molécules biologiques. Donner le descripteur stéréochimique de l'atome asymétrique de cette molécule.
- 12) Indiquer quelles sont les fonctions acides et basiques de la L-alanine. On trouve deux valeurs de pK_a dans les tables pour la L-alanine : 2,34 et 9,87. Attribuer chacune de ces valeurs aux couples correspondants et en déduire le diagramme de prédominance de la L-alanine en fonction du pH.
- 13) La réaction entre **2** et la L-alanine a lieu à pH ≈ 7. En déduire le mécanisme de la réaction et la justification de sa régiosélectivité.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton de **3** à 400 MHz possède, entre autres, les signaux suivants :

$\delta = 8,59$ ppm (s, 3H) ; $\delta = 1,53$ ppm (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H) ; $\delta = 1,44$ ppm (d, $J = 7,2$ Hz, 3H) ; $\delta = 0,88$ ppm (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Les déplacements chimiques sont indiqués par rapport au tétraméthylsilane (s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; hept : heptuplet). Une table de déplacements chimiques est donnée en annexe de l'énoncé.

- 14) Attribuer ces quatre signaux, en justifiant de manière exhaustive.

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**.

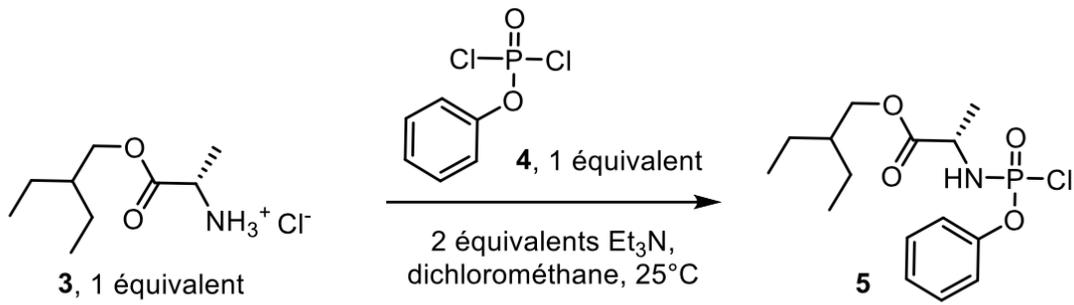


FIGURE 5 – Passage du composé **3** au composé **5**.

V) Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine

La pyrrolotriazinamine est obtenue par la séquence suivante :

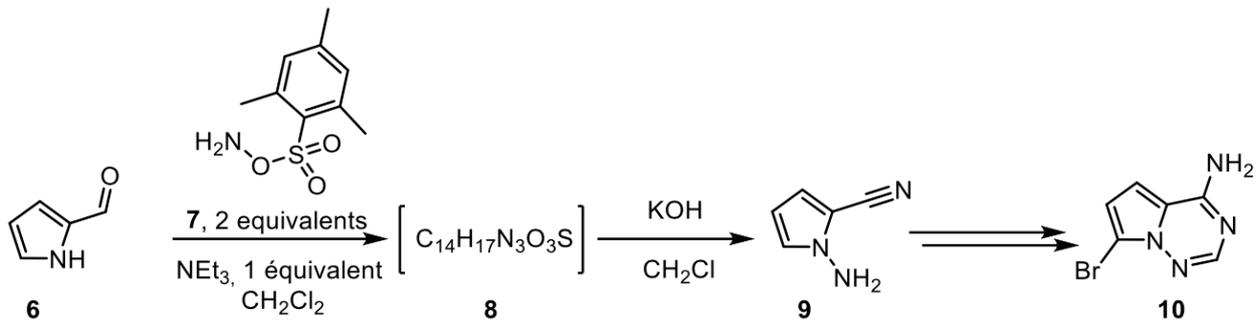


FIGURE 6 – Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine.

Cette partie ne fera pas l'objet de questions.

VI) 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 comporte 6). Une séquence réactionnelle en 3 étapes permet d'obtenir le ribose tribenzylé **13** :

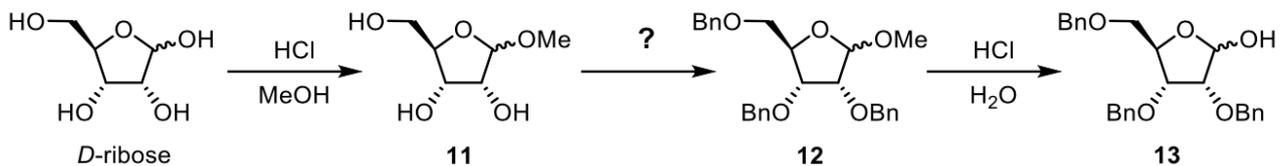


FIGURE 7 – Formation du ribose tribenzylé **13**.

Le composé **13** est ensuite transformé en **14** par oxydation du groupe hydroxyle :

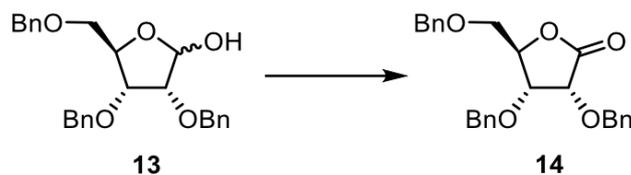


FIGURE 8 – Formation du composé **14**.

15) Le D-ribose, comme le glucose et de très nombreux autres sucres, existe également sous une forme dite linéaire (c'est-à-dire acyclique). Écrire la structure linéaire du D-ribose. Quelle

relation d'isomérisation existe-t-elle entre le D-ribose cyclique et linéaire ? Entourer les deux groupes fonctionnels qui réagissent ensemble lors de la cyclisation. Comment nomme-t-on la réaction qui se produit entre ces groupes et qui conduit à la formation du cycle ? (*le mécanisme de cette réaction n'est pas demandé*)

- 16) Proposer un mécanisme pour la formation de **11**. Selon la configuration de l'atome fonctionnel, quel est la relation d'isomérisation entre les deux isomères de **11** pouvant se former ? Selon vous, l'incorporation du groupe méthoxy est-elle stéréosélective ?
- 17) Proposer une séquence réactionnelle pour la formation de **12** (on rappelle que le groupe noté Bn- est le groupe benzylique Ph-CH₂-). Expliquer quel est l'intérêt de cette étape.
- 18) La transformation de **12** en **13**, menée dans l'eau, est l'inverse de la transformation du ribose en **11**, menée dans le méthanol. Justifier l'intérêt de ces deux transformations inverses à ces moments-là pour la synthèse de **14** à partir du D-ribose.

VII) 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 présence de magnésium, avant que le composé **14** ne soit ajouté. Une hydrolyse acide finale permet d'obtenir **16**.

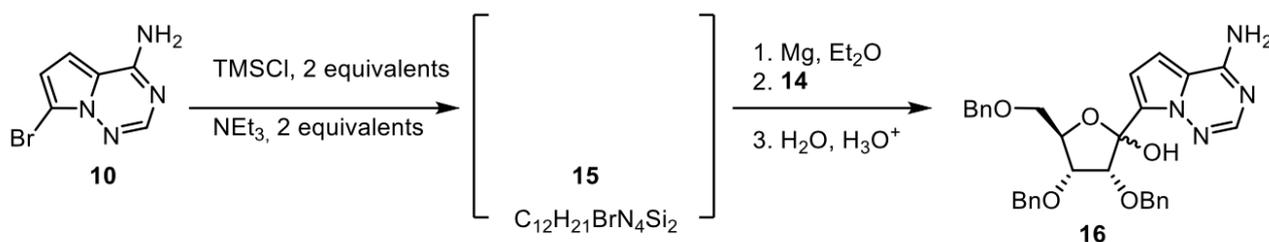


FIGURE 9 – Synthèse du composé **16**.

La formule du chlorotriméthylsilane, que l'on note TMSCl, est la suivante : (CH₃)₃SiCl. Au sein d'une molécule organique, le silicium est similaire au carbone par certains aspects, la liaison Si-Cl étant plus polarisée et plus polarisable que la liaison C-Cl.

- 19) Proposer une structure pour le composé **15**. (*indication : c'est la fonction amine primaire de **10**, nucléophile, qui a réagi*)
- 20) Écrire le mécanisme de l'étape notée 2. (voir figure 9) de la formation de **16** à partir de **15**. À quoi sert l'étape notée 3. ?
- 21) Indiquer le rôle de l'étape impliquant TMSCl et préciser pourquoi elle est nécessaire.

La séquence conduit à la formation d'un mélange des deux isomères suivants de **16** :

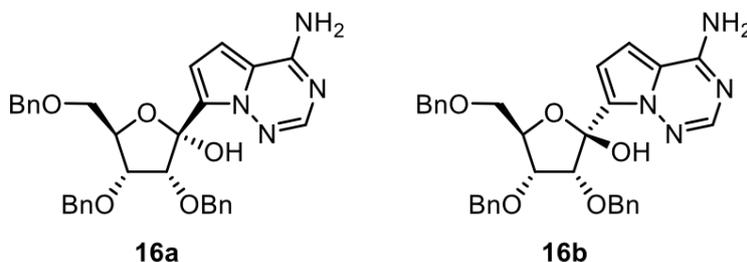


FIGURE 10 – Les deux formes du composé **16**.

- 22) Serait-il a priori possible de séparer **16a** et **16b** par la technique de la recristallisation ? Si oui, quelle propriété devrait posséder le solvant de recristallisation ?

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

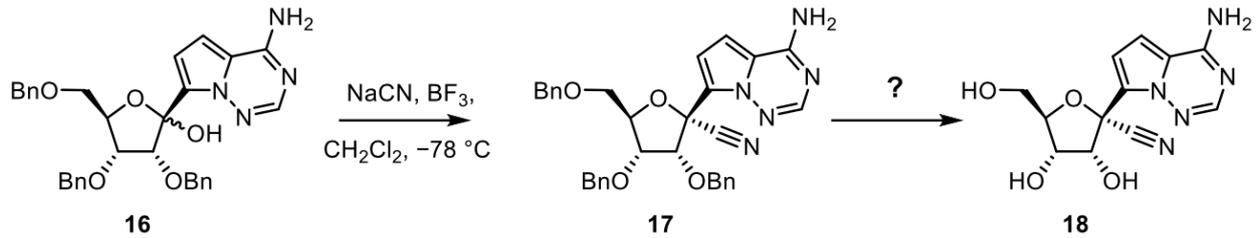


FIGURE 11 – Introduction de la fonction nitrile et déprotection.

- 23)** Donner la structure de Lewis de l'ion cyanure et du trifluorure de bore. En déduire le rôle de chacun des réactifs et ainsi proposer un mécanisme permettant d'expliquer la transformation de **16** en **17**.
- 24)** Deux réactions permettent a priori de transformer un éther benzylique en groupe hydroxyle (R-OBn \rightarrow R-OH) : la réaction de Zeisel (traitement par HI concentré) ou l'hydrogénation catalytique (action de H₂ sur catalyseur à base de palladium). Quelle est selon vous la méthode à choisir pour réaliser la transformation de **17** en **18** ?

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

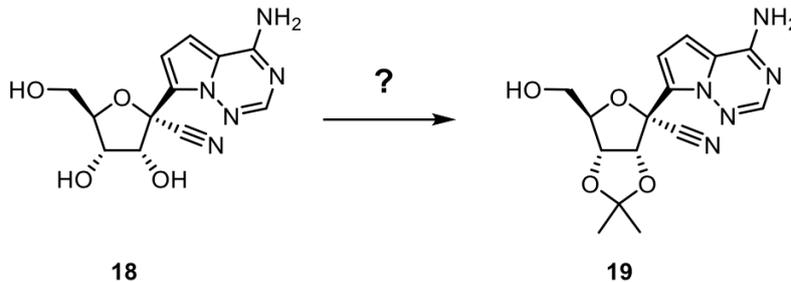


FIGURE 12 – Protection du composé **18**.

- 25)** Proposer un réactif, des conditions expérimentales et un montage à réaliser pour obtenir efficacement **19** à partir de **18**. On dessinera le montage et on expliquera brièvement son intérêt.

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

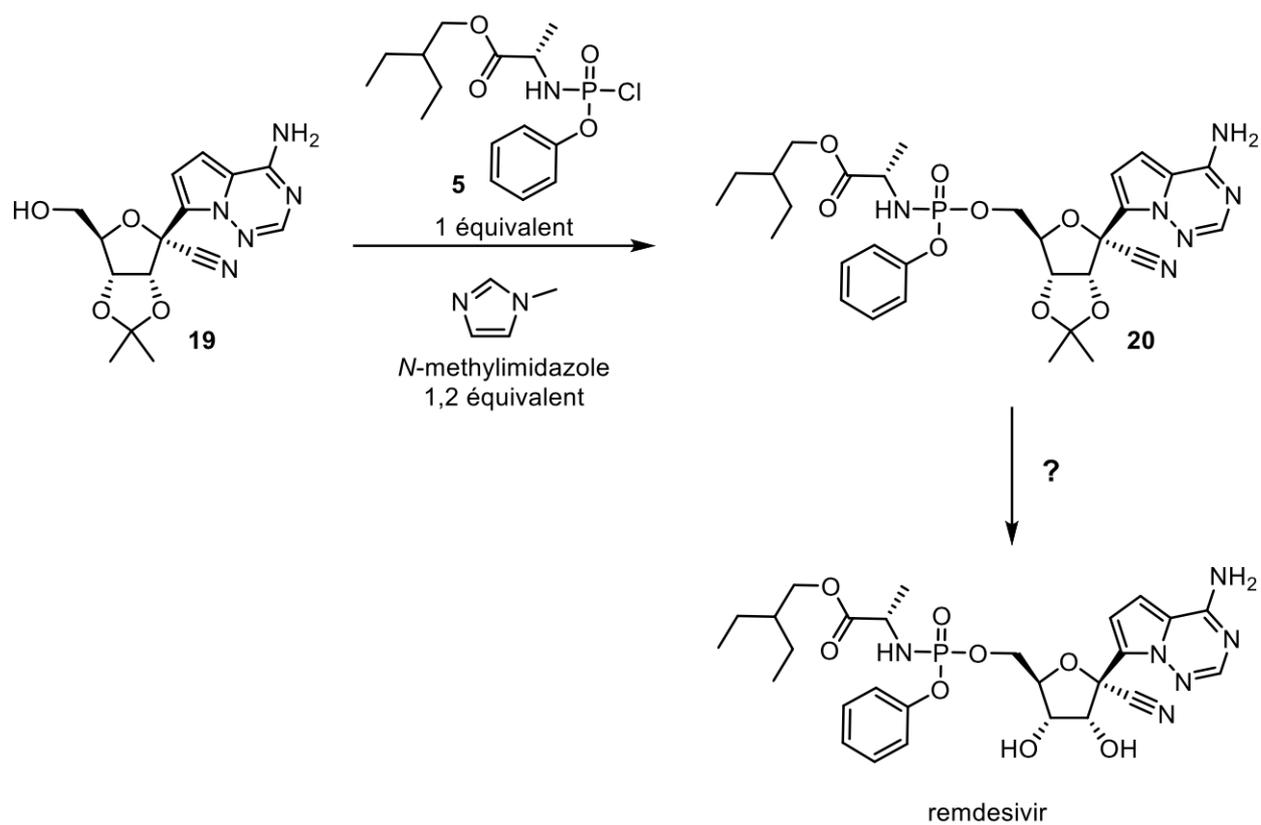
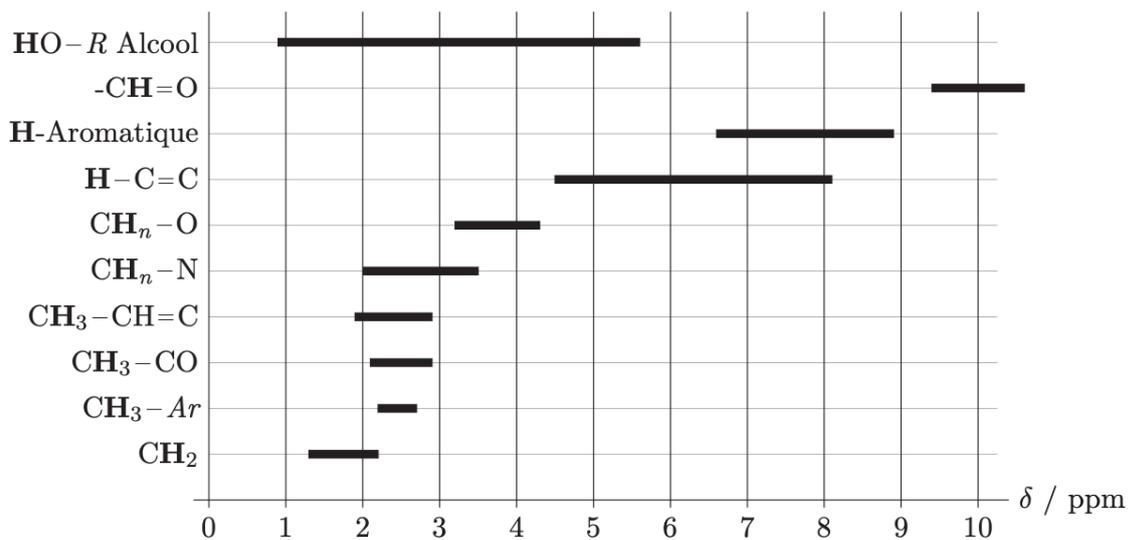


FIGURE 13 – Étapes finales de la synthèse du remdesivir.

- 26) Proposer des conditions réactionnelles pour la dernière étape, permettant d'obtenir le remdesivir.

ANNEXE

Table de valeurs de déplacements chimiques en RMN ^1H :



Constantes de couplages en RMN ^1H :

| | | | | | |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------|------|-------|
| 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 |