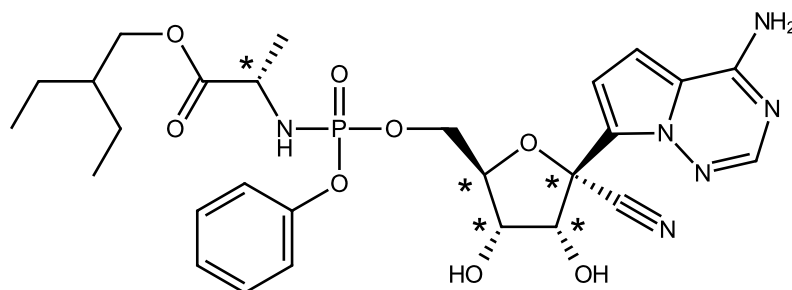


Corrigé du Devoir Surveillé de chimie n°6

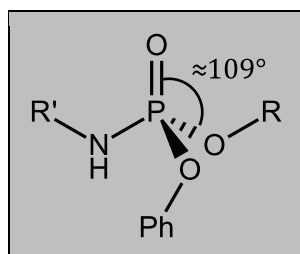
Synthèse du remdesivir

I) Aspects structuraux

1) Il y a cinq atomes de carbone asymétriques dans la molécule, marqués ci-dessous d'un astérisque :



2) L'atome de phosphore est lié à quatre atomes et ne porte pas de doublet non liant : le type VSEPR est donc AX_4 et la géométrie est **tétraédrique**, avec des angles de mesures voisines de 109° . En projection de Cram (dans l'une des deux configurations possibles), on obtient :



Remarque : une liaison double étant plus répulsive qu'un simple, on peut penser que les angles concernant la liaison P=O mesurent légèrement plus de 109° . Mais il est possible que la répulsion stérique entre les groupes R, R' et Ph modifie cette prévision. On sait, en outre, que la théorie VSEPR est moins efficace pour prévoir la valeur des angles pour les éléments de la 3^{ème} période de la classification périodique que pour ceux de la 2^{ème} période.

3) Un atome asymétrique (stéréogène) est un atome tétraédrique substitué par quatre groupes différents. L'atome de phosphore répond ici à cette définition :

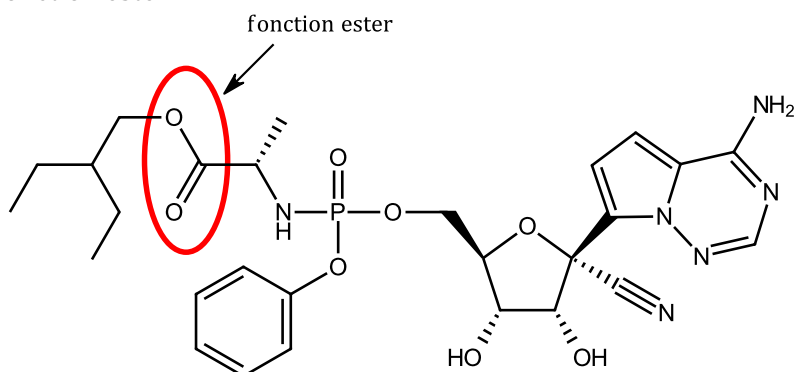
L'atome de phosphore est stéréogène.

La molécule possède **6 atomes asymétriques** : les 5 atomes de carbone repérés à la question 1, ainsi que l'atome de phosphore. Il y a donc a priori $2^6 = 64$ combinaisons possibles de configurations absolues. Comme tous les atomes asymétriques ont des substituants différents, il ne peut apparaître de plan ou de centre de symétrie quelles que soient les configurations choisies. Autrement dit, il n'y a pas de composé méso, toutes les combinaisons correspondent à des molécules différentes, donc :

Il existe 64 stéréo-isomères du remdesivir (en le comptant).

II) Mode d'action

4) On repère la fonction ester :

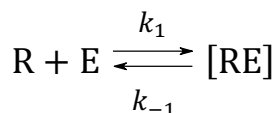


5) Une enzyme E possède un rôle de **catalyseur** , c'est-à-dire qu'elle accélère la réaction $R = P$.

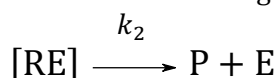
L'enzyme possède un **site actif** , capable de fixer sélectivement la molécule R pour former un **complexe enzyme substrat [RE]** . Dans ce complexe, la transformation de R en P peut avoir lieu facilement.

Ceci se schématise par le mécanisme de Michaelis-Menten :

Fixation réversible de R sur le site actif de E :



Transformation en P et régénération de l'enzyme :



L'approximation de l'état quasi-stationnaire (AEQS) peut s'appliquer à l'intermédiaire réactionnel [RE] qui, dans le modèle, reste en concentration très faible dans le milieu, devant les concentrations de R et P.

Or selon le mécanisme, on a :

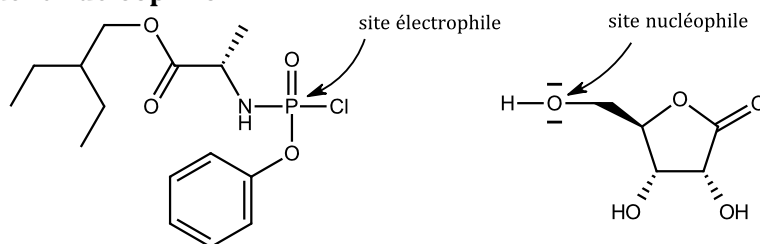
$$\frac{d[RE]}{dt} = v_1 - v_{-1} - v_2$$

L'application de l'AEQS implique donc :

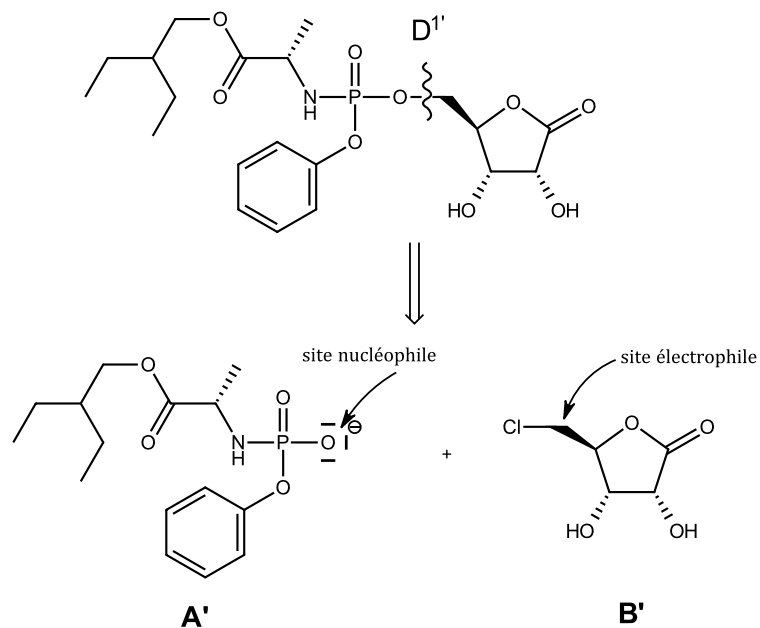
$$v_1 \approx v_{-1} + v_2$$

III) Analyse rétrosynthétique

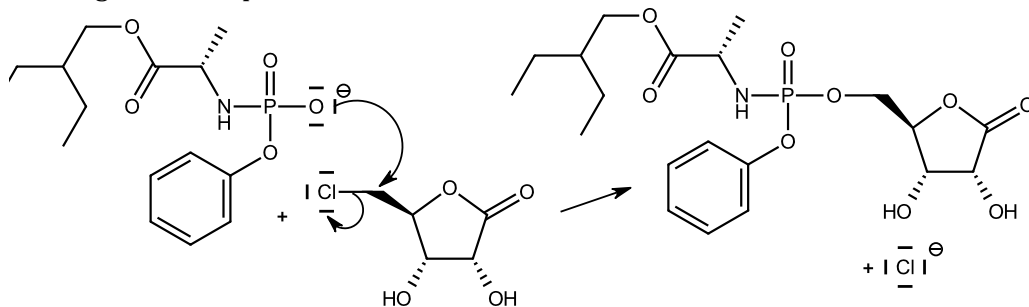
6) La formation de la liaison D^1 consiste à connecter l'atome de phosphore du synthon A, où il est chargé $+\delta$ donc **électrophile** , à un atome d'oxygène du synthon B, où il est chargé $-\delta$ et porteur de doublets non liants donc **nucléophile** .



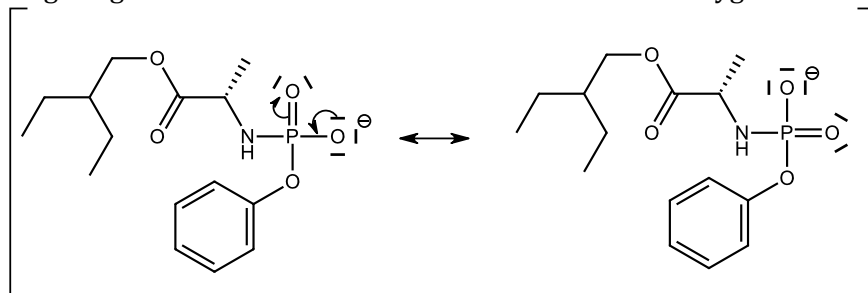
7) Pour inverser la polarité des synthons, il faudrait connecter l'atome d'oxygène du groupe phosphate à l'atome de carbone du dérivé du sucre, qui serait alors l'électrophile, selon le schéma :



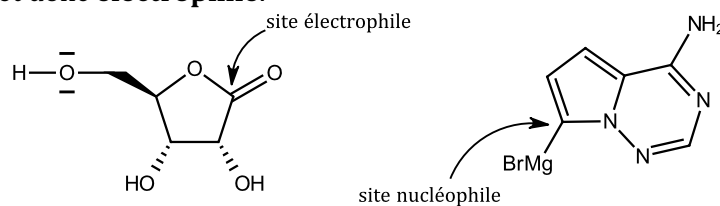
On reconnaît dans la connexion entre A' et B' une réaction de type Williamson, par **mécanisme S_N2** car B' est un halogénoalcane primaire :



On peut penser que cette réaction serait peu efficace, car le groupe phosphate est un mauvais nucléophile, la charge négative étant délocalisée sur les deux atomes d'oxygène :



8) La formation de la liaison D² consiste à connecter l'atome de carbone lié au magnésium du synthon C, où il est chargé $-\delta$ donc **nucléophile**, à l'atome d'oxygène du groupe carbonyle du synthon B, où il est chargé $+\delta$ et donc **électrophile**.

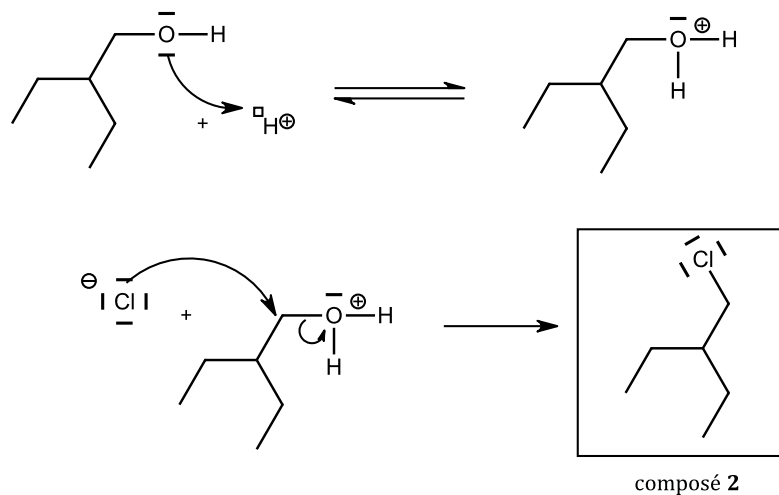


IV) Synthèse de la partie phosphorée

9) L'alcool 1 se nomme :

2-éthylbutan-1-ol

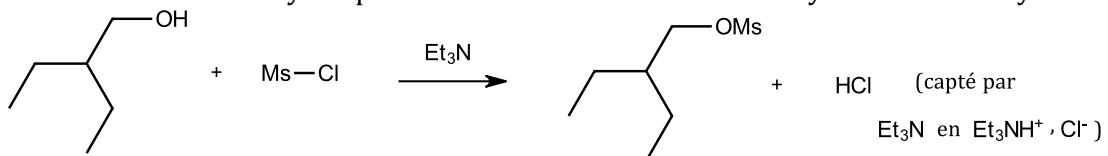
10) Le traitement d'un alcool primaire par une solution d'acide chlorhydrique concentré le convertit en chloroalcane selon le mécanisme S_N2 après protonation :



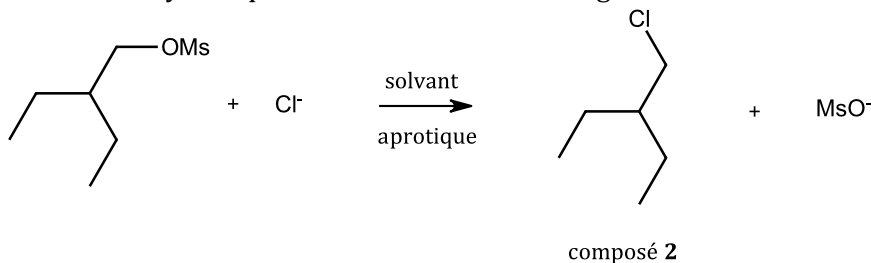
Cependant, cette réaction est peu efficace (lente), car l'ion Cl^- est un mauvais nucléophile dans ces conditions. C'est en effet un petit anion, de charge surfacique élevée, donc très fortement solvaté par liaison hydrogène, par l'eau et H_3O^+ .

C'est pourquoi la méthode avec $SOCl_2$ dans la pyridine a été préférée ici. On aurait pu aussi utiliser la méthode passant par un ester sulfonique, par exemple la « méthode au mésylate », très efficace :

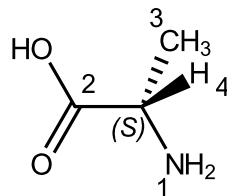
1) conversion de l'alcool en mésylate par réaction avec le chlorure de mésyle dans la triéthylamine :



2) mise en présence de chlorure de sodium en solvant aprotique, pour que l'ion Cl^- substitue efficacement l'ion mésylate, qui est un excellent nucléofuge :



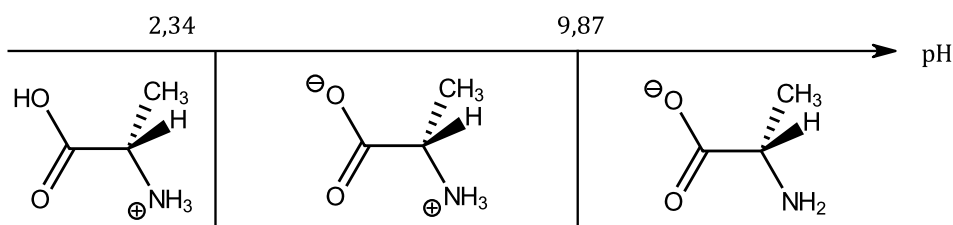
11) Le stéréodescripteur de l'atome asymétrique de la L-alanine est *S* :



12) La L-alanine comporte :

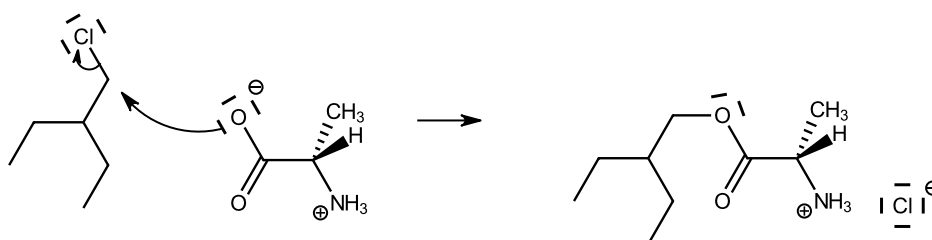
- une fonction **acide carboxylique** ; le pK_a usuel du couple $RCOOH/RCOO^-$ est d'environ 5 ;
- une fonction **amine**, basique ; le pK_a usuel du couple RNH_3^+/RNH_2 est d'environ 9.

Ces valeurs de pK_a sont ici légèrement modifiées en raison de l'influence relative des deux fonctions, proches l'une de l'autre, mais il n'y a aucune raison que cela inverse l'ordre des pK_a . Les valeurs de pK_a sont donc 2,34 pour $RCOOH/RCOO^-$ et 9,87 pour RNH_3^+/RNH_2 . On en déduit le diagramme de prédominance de la L-alanine dans l'eau :

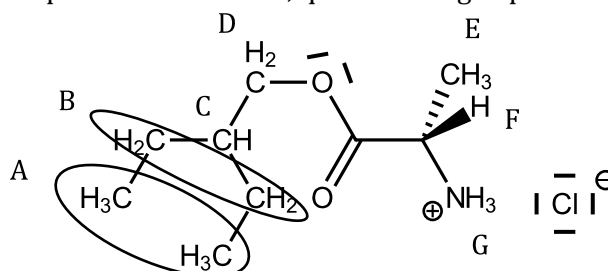


13) Comme on l'a montré dans la question précédente, la forme de la L-alanine indiquée dans l'énoncé n'est jamais prédominante. Si elle l'était, la L-alanine aurait deux pôles nucléophiles, l'un au niveau des atomes d'oxygène et l'autre au niveau de l'atome d'azote. L'azote étant a priori plus nucléophile que l'oxygène, c'est lui qui viendrait préférentiellement réaliser la substitution nucléophile avec **2**.

Or à $\text{pH} \approx 7$, la forme prédominante est la forme zwitterionique (anion carboxylate et cation ammonium). La nucléophilie est donc totalement désactivée au niveau de l'atome d'azote, et **activée au niveau des atomes d'oxygène**, d'où la régiosélectivité observée et le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$:



14) On repère 8 groupes de protons isochrones, que l'on désigne par les lettres A à G :



Signal à $\delta = 8,59$ ppm, intégration 3H : correspond nécessairement aux **protons G**. En effet, ce groupe n'est pas indiqué dans la table, mais on s'attend à un déblindage très fort, car ces protons sont situés sur un atome d'azote porteur d'une charge positive. De plus, on n'observe pas de couplage avec le proton F, ceci est probablement dû à des échanges de protons rapides avec les molécules voisines, comme c'est le cas pour les groupes OH.

Signal à $\delta = 1,53$ ppm, intégration 1H : les seuls protons isolés sont C et F. On peut exclure que ce signal corresponde à F car le déplacement chimique serait plus élevé (table : entre 2 et 3 ppm pour $\text{CH}_3\text{-CO}$) et le signal serait un quadruplet par couplage avec E... Ce signal correspond donc au **proton C**. Celui-ci couple avec les 4 protons B et avec les 2 protons D. On attendrait donc a priori un quintuplet de triplets... mais l'énoncé mentionne **une unique constante de couplage $J = 7,0$ Hz** avec les deux types de protons. C'est pourquoi on obtient le même signal que si les 6 protons étaient isochrones, c'est-à-dire un heptuplet.

Signal à $\delta = 1,44$ ppm, intégration 3H : il s'agit des **protons E**, seul groupe de 3 protons isochrones, et qui donnent bien un doublet par couplage avec le proton F.

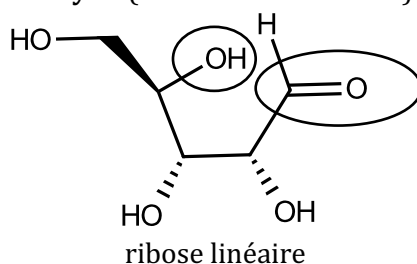
Signal à $\delta = 0,88$ ppm, intégration 6H : il ne peut s'agir que des **protons A**, seul groupe de 6 protons isochrones. Le déplacement chimique est très faible car ce sont les protons les plus éloignés des groupes déblindants. Chaque groupe méthyle couple avec les deux protons du groupe CH_2 voisin (protons B), ce qui justifie qu'on obtienne un signal triplet.

V) Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine

Cette partie ne fait pas l'objet de questions.

VI) Synthèse de la partie ribose

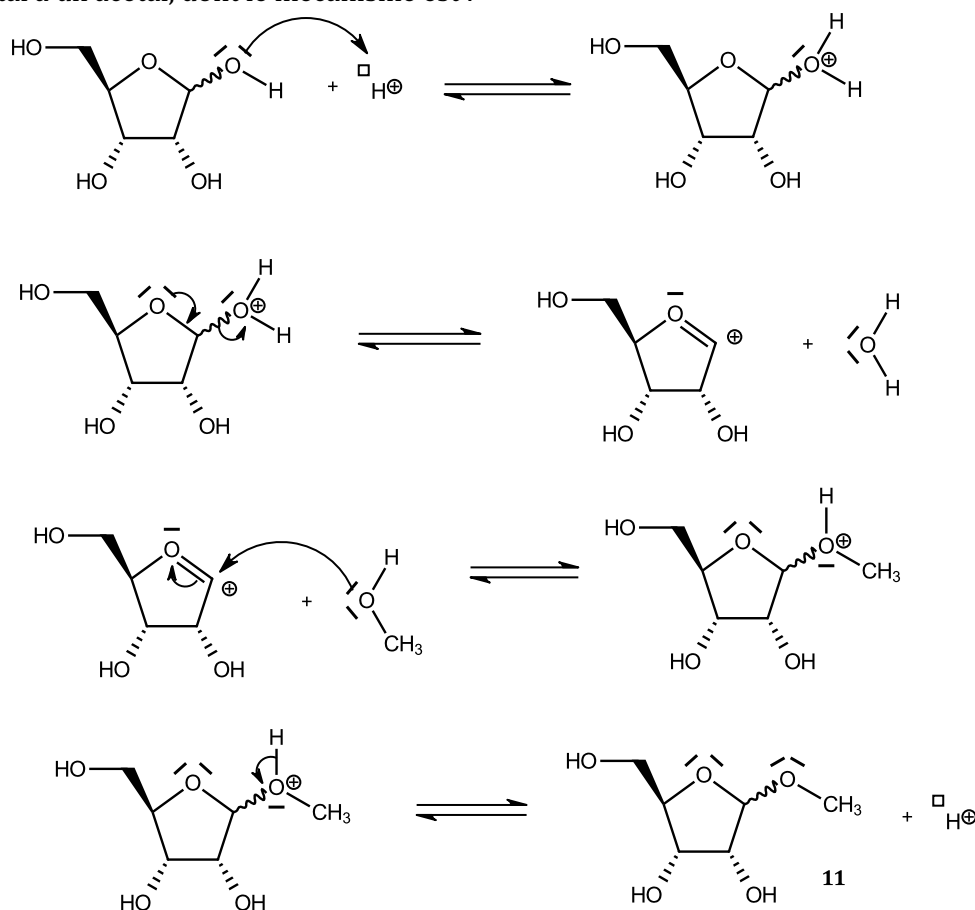
15) Le *D*-ribose est cyclisé par la fonction hémiacétal. On obtient la forme linéaire (acyclique) en retrouvant les fonctions **alcool** et **aldéhyde** (entourées ci-dessous) dont l'hémiacétal est issu :



Les formes cyclique et linéaire ont même formule brute mais des enchaînement d'atomes différents, et des fonctions différentes : ce sont donc des **isomères de structure**, et plus précisément de **fonction**.

La réaction de cyclisation est une **hémiacétalisation intramoléculaire**.

16) Le passage de la forme cyclique du *D*-ribose à la molécule **11** correspond au passage d'un hémiacétal à un acétal, dont le mécanisme est :



Les deux stéréo-isomères de **11** diffèrent par la configuration absolue de l'atome de la fonction acétal, mais tous les autres atomes asymétriques sont identiques. Ce ne sont donc pas des énantiomères :

Les deux isomères de **11** sont diastéréo-isomères.

Le fait qu'on obtienne l'un ou l'autre de ces isomères se décide dans la troisième étape du mécanisme, lors de l'addition nucléophile du méthanol. Or les deux approches du méthanol (« par-dessous » ou « par-dessus » le plan de la liaison C=O) ne peuvent pas être équivalentes puisqu'elles conduisent à des diastéréo-isomères. Ceci est dû à la présence des autres atomes asymétriques, notamment l'atome de carbone voisin, qui possède un groupe OH « en-dessous » du plan et un atome H « au-dessus ».

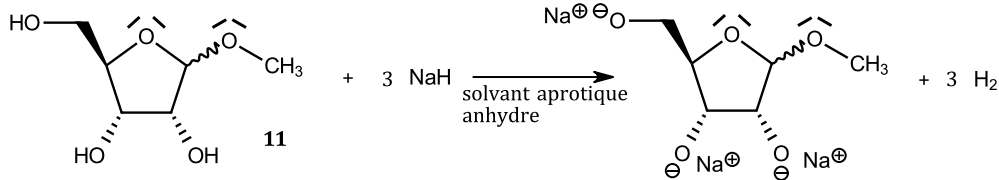
Il n'y a donc aucune raison qu'on obtient les deux diastéréo-isomères de **11** en quantité égale,

autrement dit :

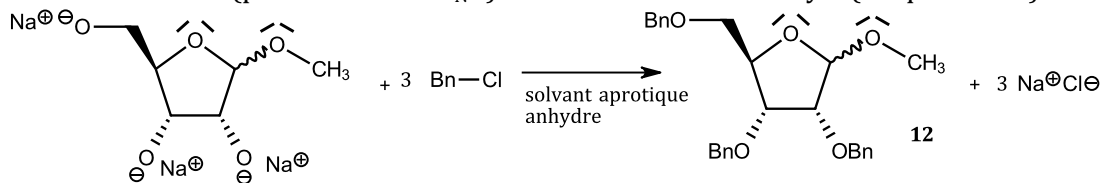
La réaction de formation de **11** est nécessairement diastéréosélective.

17) Lors du passage de **11** à **12**, on veut transformer trois groupes hydroxyle en éthers benzyliques. On peut pour cela utiliser une séquence de **Williamson** :

a) déprotonation des groupes hydroxyle pour activer leur nucléophilie, par exemple avec une base très forte comme de l'hydruure de sodium en milieu anhydre (3 équivalents) :



b) réaction de substitution (par mécanisme S_N2) avec le chlorure de benzyle (3 équivalents) :

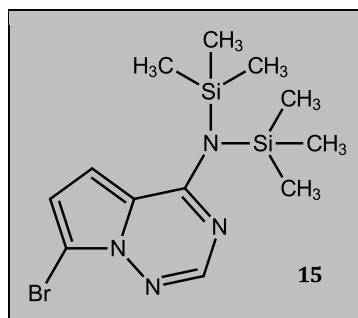


Cette étape a pour but de **protéger les groupes hydroxyle** de **11** pour la suite de la séquence. Le groupe benzylique est en effet un groupe particulièrement inerte, notamment vis-à-vis de l'oxydation que l'on va réaliser dans l'étape **13** → **14**.

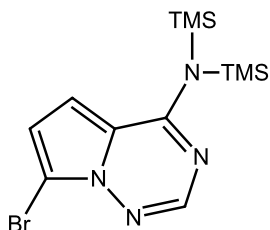
18) Le but de la séquence est d'oxyder uniquement le groupe hydroxyle de la fonction hémicétal du *D*-ribose. Il faut donc protéger **les trois autres** groupes OH sous forme d'éther benzyliques. Mais on ne peut faire cela avant d'avoir au préalable protégé le groupe hydroxyle que l'on souhaitera oxyder... pour que lui-même ne soit pas converti en éther benzylique ! L'acétalisation est une bonne méthode pour cela, car on pourra ensuite **déprotéger sélectivement ce groupe** par rétroacétalisation.

VII) Synthèse du nucléoside

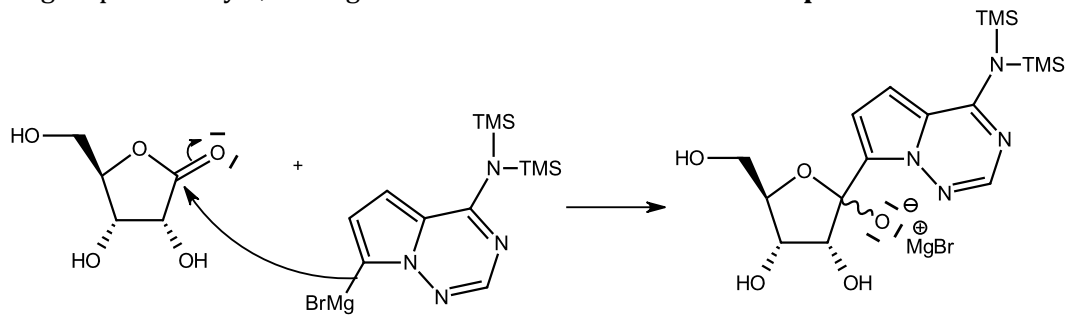
19) La liaison Si-Cl étant polarisée et polarisable, l'ion Cl^- est un bon nucléofuge vis-à-vis du silicium. D'après la formule brute de **15** fournie, 2 atomes de silicium, provenant du TMSCl ont été incorporés à **10**. Il y a, de plus, 9 atomes de carbone supplémentaires. On en déduit que la fonction amine, nucléophile, de **10**, a substitué les atomes de chlore du TMSCl, ce qui conduit à :



On peut également noter **15** :



20) L'étape 1. est une synthèse de l'organomagnésien issu de **15** par incorporation du magnésium entre les atomes de brome et de carbone, dans le solvant éther anhydre. Opposé ensuite à **14** qui contient un groupe carbonyle, ce magnésien réalise une **addition nucléophile** :



L'étape 3. est une hydrolyse acide, qui a pour buts ici :

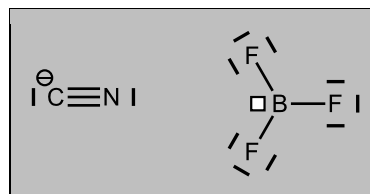
- de protonner l'alcoolate pour obtenir le groupe hydroxyle de **16** ;
- de régénérer la fonction amine en retirant les groupes TMS ;
- d'éliminer l'excès de magnésium restant de l'étape 1. par oxydation ;
- d'extraire tous les ions dans la phase aqueuse.

On obtient alors **16** dans la phase étherée.

21) Le passage de **10** à **15** a pour but de **protéger la fonction amine**. En effet, en raison de sa légère acidité, celle-ci n'est pas compatible avec la présence de l'organomagnésien.

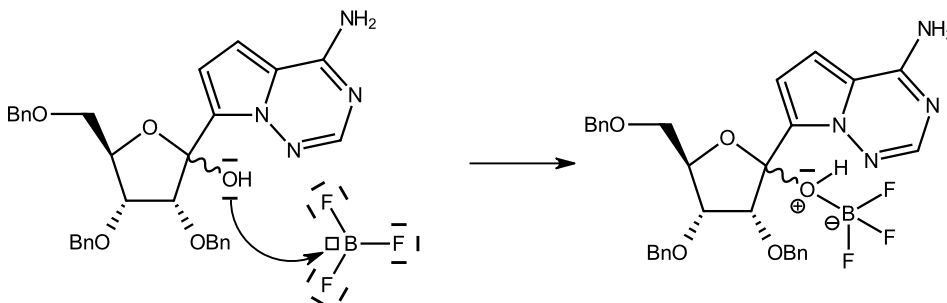
22) **16a** et **16b** diffèrent par la configuration absolue d'un seul atome asymétrique, tous les autres étant identiques. Ce ne sont donc pas des énantiomères mais des **diastéréo-isomères**. Par conséquent, ils ont donc a priori des **propriétés physiques différentes**. On peut ainsi en principe les séparer par une technique comme la recristallisation, en trouvant un solvant tel que l'un des deux (par exemple **16a**) soit soluble à toute température, et l'autre (par exemple **16b**) seulement à chaud. Ainsi, en portant à ébullition un mélange de **16a** et de **16b** dans ce solvant, on obtiendrait une solution limpide puis, en laissant lentement refroidir, on obtiendrait un précipité de **16b** uniquement, qu'on pourrait isoler par filtration sur Büchner.

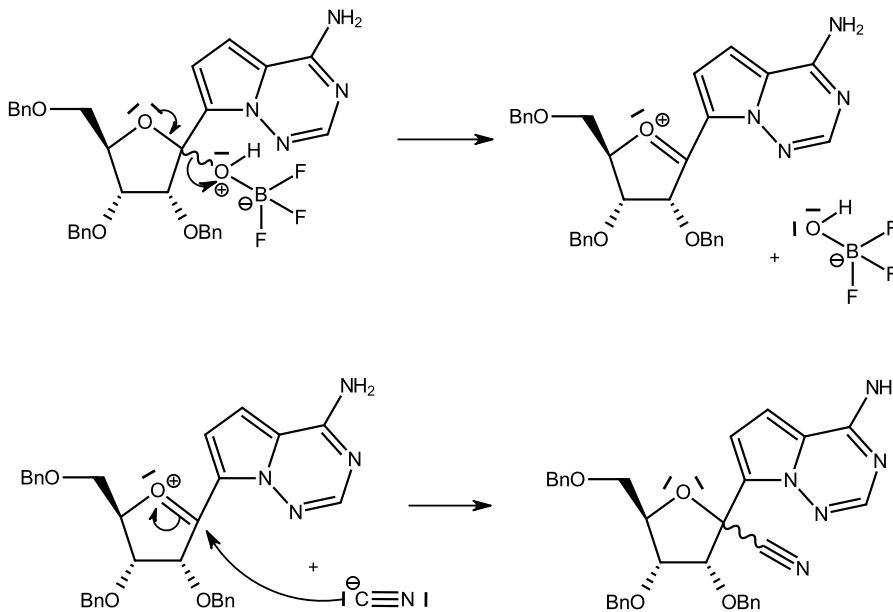
23) Structures de Lewis :



On constate que le passage de **16** à **17** consiste en une substitution du groupe OH par le groupe CN.

CN^- joue dans cette substitution le rôle de **nucléophile**. Mais la substitution ne pourrait avoir lieu directement, car HO^- est un très mauvais nucléofuge. Le rôle de BF_3 est **d'activer le caractère nucléofuge du groupe hydroxyle**. En effet, c'est un **acide de Lewis puissant**, puisque l'atome de bore porte une lacune électronique et est fortement polarisé positivement en raison des atomes de fluor. Le mécanisme est alors le suivant :

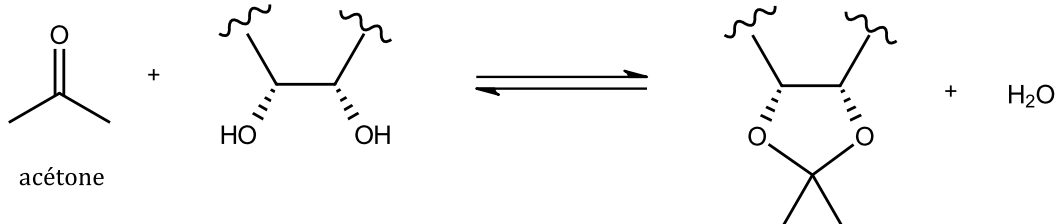




24) La réaction de Zeisel serait à éviter, car le traitement par HI concentré risquerait de faire réagir également la fonction éther du cycle ribose, conduisant à l'ouverture du cycle...

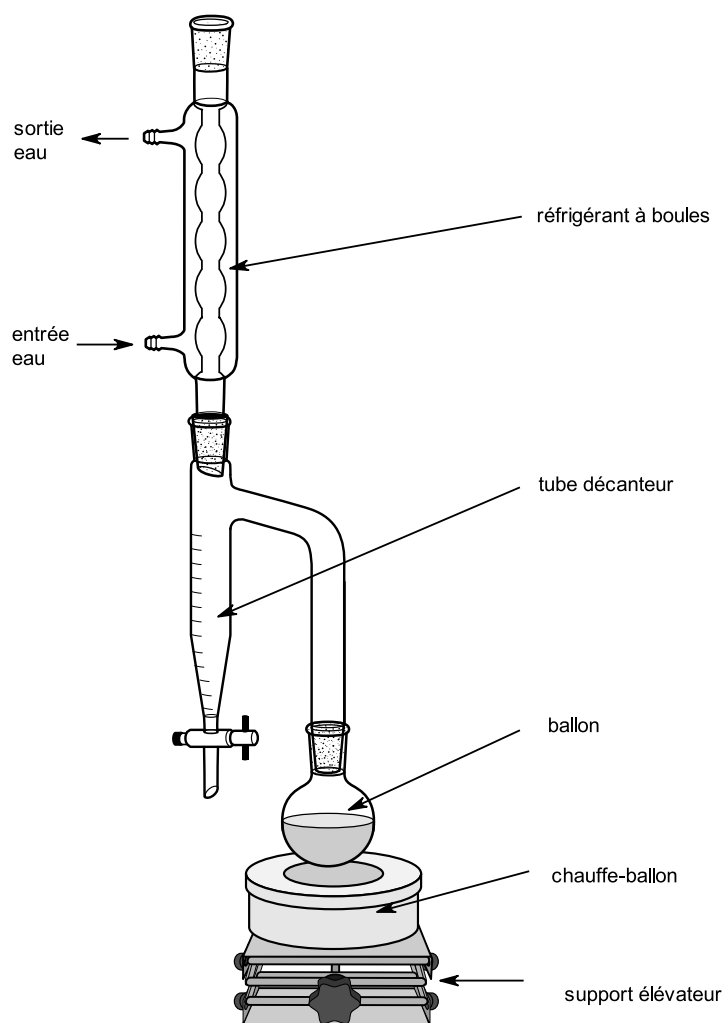
L'hydrogénation catalytique est une méthode de déprotection plus douce et spécifique du groupe benzylique, qui serait à privilégier ici.

25) Le passage de **18** à **19** est une acétalisation, qui permet de protéger les deux groupes OH en *cis* de **18** sous forme d'un dioxolane. Il faut pour cela ajouter de l'**acétone** (propanone) :



L'acétalisation est thermodynamiquement peu favorable ; il faut donc déplacer l'équilibre en éliminant l'eau au fur et à mesure de sa formation, c'est pourquoi il faut réaliser cette réaction dans un **montage de Dean-Stark**. On utilise un solvant non miscible à l'eau et moins dense que l'eau comme le toluène, et on ajoute un catalyseur acide non aqueux comme l'**APTS**.

Lorsque l'eau se forme, elle est vaporisée et entraînée avec les vapeurs de toluène jusque dans le réfrigérant à boules où elle se liquéfie. Étant plus dense que le toluène, elle retombe dans le tube décanteur, rempli de toluène où elle peut être soutirée, alors que le toluène déborde et est recyclé dans le ballon :



Montage de Dean-Stark

26) Il s'agit de la réaction inverse de la précédente : la **rétroacétalisation**. On la réalise en réalisant une **hydrolyse acide**, par exemple en plaçant **20** dans une solution aqueuse d'acide sulfurique et en portant à ébullition quelque temps dans un montage à reflux.