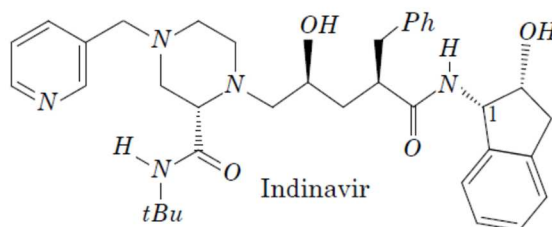


DL 5 – Mercredi 19 Janvier
Exercice 1 : Synthèse de l'indinavir

L'indinavir, dont le nom commercial est Crixivan, est un médicament anti VIH. C'est un composé qui doit être synthétisé en grande quantité (le traitement d'un patient nécessitant quasiment un kilogramme par an) tout en contrôlant parfaitement la stéréochimie de chacun des centres asymétriques.

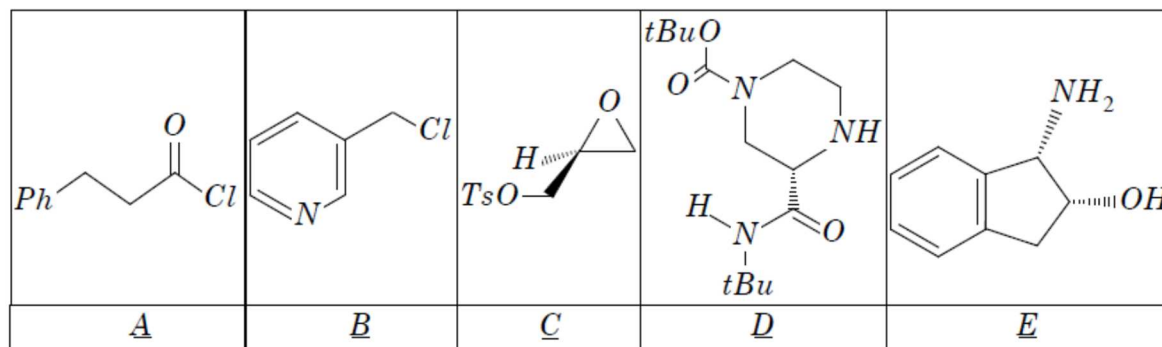

Remarques :

- les différentes parties du problème sont indépendantes ;
- lors de l'écriture de mécanismes, il n'est pas nécessaire d'écrire les molécules dans leur intégralité ; seul le fragment utile pour expliquer la réaction sera représenté. Lorsqu'on vous demande d'identifier une structure, il faudra par contre la dessiner complètement ;
- toute réponse doit être justifiée, sans donner nécessairement lieu à de longs développements.

II.A - Stéréochimie de l'indinavir

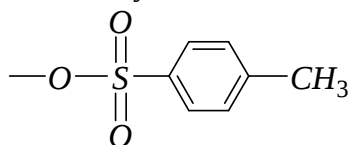
Q1. Combien ce composé compte-t-il d'atomes de carbone asymétriques et de stéréoisomères de configuration ?

Q2. Quelle est la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique numéroté 1 sur la figure ci-dessus ?

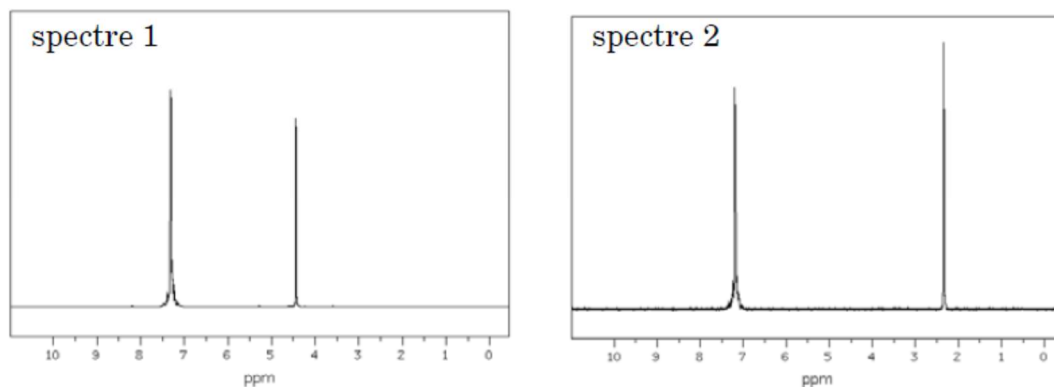


Nous allons dans premier temps nous intéresser à quelques aspects de l'élaboration des 5 synthons A, B, C, D, E ci-dessus dont trois devront être préparés sous forme d'énantiomères purs.

Les groupements *Ph*, *tBu* et *TsO* représentent respectivement les groupements phényle, *tertiobutyle* : $-C(CH_3)_3$ et *paratoluènesulfonyl* :

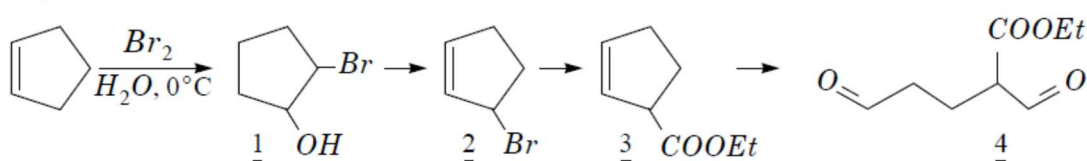

Synthèse du synthon A

Q3. Un des spectres ci-dessus correspond au toluène $Ph-CH_3$, l'autre à $Ph-CH_2Br$. Attribuer le spectre en justifiant votre réponse



Q4. Comment peut-on passer de $Ph-CH_2Br$ au composé A ? On pourra utiliser n'importe quel réactif organique, minéral ou solvant.

Synthèse du synthon B

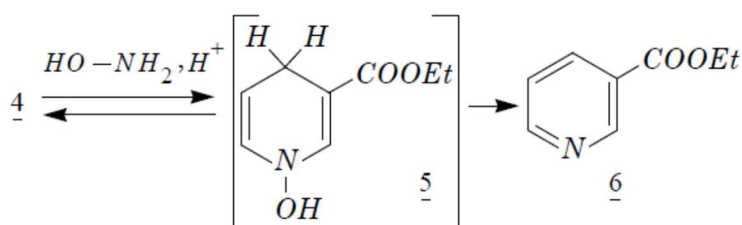


Q5. Préciser les conditions expérimentales permettant de passer de 1 à 2.

Q6. Proposer une synthèse de 3 à partir de 2 et de n'importe quel réactif organique ou minéral.

Q7. Comment effectuer la transformation de 3 en 4 ?

Q8. L'action de l'hydroxylamine NH_2OH sur 4 en milieu acide conduit, dans un premier temps à l'intermédiaire 5 qui se déshydrate ensuite en 6.

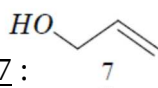


Proposer un mécanisme pour ces transformations. Quelle est la force motrice de la transformation $5 \rightarrow 6$?

Q9. Comment passer de 6 au composé B ? On précisera réactif organique, minéral et solvant si nécessaire.

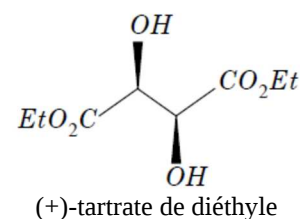
Synthèse du synthon C

Le composé de départ est l'alcool allylique 7 :



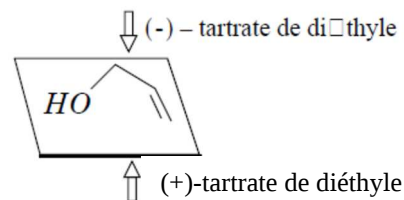
K.B. Sharpless a mis au point une méthode particulièrement efficace pour réaliser une époxydation énantiosélective d'un alcool allylique en présence de tartrate de diéthyle. Avec cette méthode, on synthétise l'époxyde 8 ce qui permet de conduire à C avec la stéréochimie souhaitée.

Q10. La structure du (+)-tartrate de diéthyle est représentée ci-contre. Combien ce composé compte-t-il de stéréoisomères de configuration ? Les représenter dans l'espace et préciser, si c'est possible, le signe de leur pouvoir rotatoire.



L'interprétation de la stéréochimie de la réaction d'époxydation de Sharpless peut se modéliser de la façon suivante.

En plaçant l'alcool allylique dans un plan comme sur la figure ci-contre, l'utilisation de (-)-tartrate de diéthyle permet une époxydation par le dessus et c'est l'inverse avec le (+)-tartrate de diéthyle.



Q11.

- a) À l'aide de ce résultat, préciser si l'on doit, pour cette réaction d'époxydation, utiliser du (+) ou du (-) tartrate de diéthyle (aucun mécanisme n'est demandé).
- b) En notant $[R]$ et $[S]$ les concentrations respectives en énantiomères R et S dans le mélange, on définit l'excès énantiomérique par

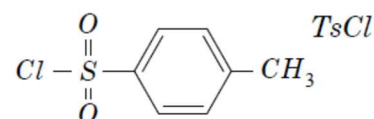
$$ee = 100 \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]}.$$

Dans cette synthèse, l'excès énantiomérique atteint 94%.

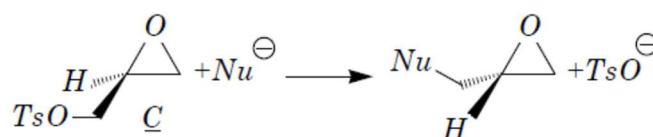
Quels sont les pourcentages de composés R et S dans le mélange ?

- c) Combien le spectre RMN de 8 fait-il apparaître de groupes de protons magnétiquement équivalents ?

Q12. On fait réagir 8 sur le chlorure de l'acide *paratoluène* sulfonique : $TsCl$ afin d'obtenir C. Préciser le mécanisme de cette réaction ($TsCl$ réagissant comme un chlorure d'acyle).

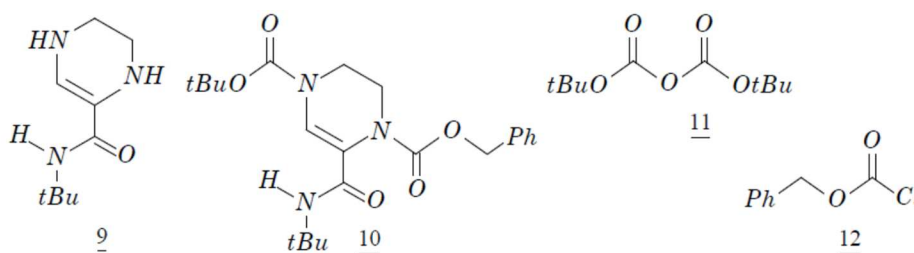


Q12. Considérons la réaction d'un nucléophile Nu^- sur C correspondant à la transformation suivante :



Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Synthèse du synthon D



Notre point de départ sera le composé 9 que l'on transforme en 10. On dispose pour cela des réactifs 11 et 12.

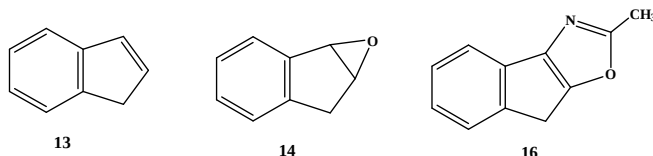
Q13. Quel est l'atome d'azote le plus nucléophile de 9 ? Dans quel ordre doit-on faire réagir 11 et 12 pour passer de 9 à 10 ?

Q14. L'hydrogénation de 10, suivie d'une déprotection sélective d'une des fonctions amide conduit à D.

- a) Citer un catalyseur d'hydrogénation. Quelle est la stéréochimie de cette réaction ?
- b) Le catalyseur précédent permet-il d'obtenir D avec la stéréochimie souhaitée ?

Synthèse du synthon *E*

L'indène 13 est le composé de départ pour cette synthèse.



Q15. Le traitement de 14 par l'acétonitrile CH_3-CN en milieu acide conduit à 16.

- Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel 15 majoritairement obtenu lors de l'ouverture de l'époxyde 14 en milieu acide.
- Proposer alors un mécanisme pour la transformation 15 → 16 (sans se soucier de la stéréochimie de la réaction).

L'hydrolyse de 16 donne *E* sous forme de mélange racémique. L'utilisation d'acide tartrique $HOOC-CHOH-CHOH-COOH$ permet alors la résolution du mélange racémique précédent.

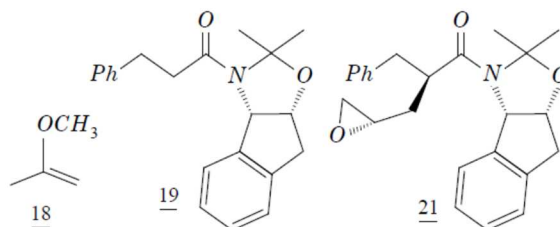
Q16.

- Proposer une méthode de séparation d'un mélange d'énantiomères.
- A-t-on intérêt ici à utiliser le dérivé *méso* (2*R*-3*S*) de l'acide tartrique ou un des énantiomères purs ((2*R*-3*R*) ou (2*S*-3*S*)) ?
- Quelle est la réaction mise en jeu, ici lors de l'action de l'acide tartrique sur *E* à température ambiante ?

Synthèse de l'indinavir

Q17. On souhaite réaliser l'acylation de la fonction amine de *E* à l'aide du réactif A. Il n'est pas nécessaire ici de protéger la fonction alcool ; expliquer pourquoi. Donner la structure du composé 17 alors obtenu.

Q18. On traite 17 à l'aide de l'éther d'énol 18 en milieu *acide*. Expliquer l'obtention de 19.



Q19. (uniquement 5/2)

Le passage de 19 à 21 est effectué grâce à l'action d'une base dans un premier temps. L'intermédiaire 20 obtenu est, dans un second temps, opposé à C (mécanisme similaire à celui évoqué au Q12). On obtient un mélange de diastéréoisomères 21 et 21' dans un rapport 96 : 4 le composé majoritaire étant 21.

- Quelle base peut-on utiliser ? Doit-on l'introduire, a priori, en quantité stœchiométrique ou catalytique ? Quelle est la structure de l'intermédiaire 20 ?
- Justifier la stéréochimie des carbones asymétriques de 21. Quelle est la structure du composé 21' ?

Q20. 21 est ensuite opposé au composé D. On obtient le composé 22. Donner sa structure ainsi que le mécanisme de sa formation.

Q21. L'action d'acide chlorhydrique à 6 mol. L^{-1} permet de libérer les différents groupements protecteurs de 22. On obtient ainsi le composé 23 qu'il reste alors à faire réagir sur B pour obtenir l'indinavir.

Quelle est la structure de 23 ? Nommer le mécanisme qui permet de passer de 23 à l'indinavir.

Exercice 2 : Procédé traditionnel de synthèse de l'ibuprofène

Développé et breveté par la société Boots dans les années 1960, il se compose de sept réactions décrites sur les schémas 3, 4 et 5. La production annuelle de 13 000 tonnes d'ibuprofène génère plus de 20 000 tonnes de déchets à détruire.

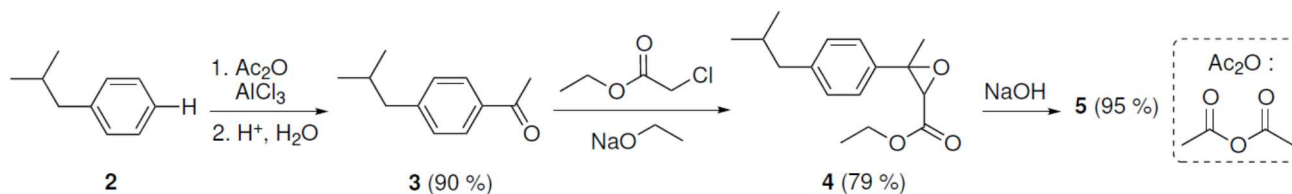


Schéma 3 – Synthèse de l'ibuprofène par le procédé Boots (partie 1)

La première étape est une acylation de Friedel & Crafts : dans un premier temps, 2 est mis à réagir avec de l'anhydride acétique en présence de chlorure d'aluminium AlCl_3 , qui est un catalyseur. Dans un deuxième temps, une hydrolyse est réalisée et le composé 3 est alors obtenu avec un rendement de 90% (schéma 3).

Q43. Donner l'équation de cette réaction d'acylation.

Q44. Proposer un mécanisme en trois actes élémentaires avec une addition nucléophile pour la deuxième étape permettant la formation du composé 4. Préciser l'intérêt d'utiliser de l'éthanolate de sodium comme base.

Le composé 4 est ensuite mis à réagir avec de l'hydroxyde de sodium NaOH , permettant l'obtention de 5 avec un rendement de 95%.

Q45. Donner la structure de 5, le nom ainsi que le mécanisme de la réaction.

Après hydrolyse acide de 5, l'aldéhyde 6 est obtenu. Ce dernier est mis à réagir avec de l'hydroxylamine en milieu acide pour donner une oxime (7) (schéma 4).

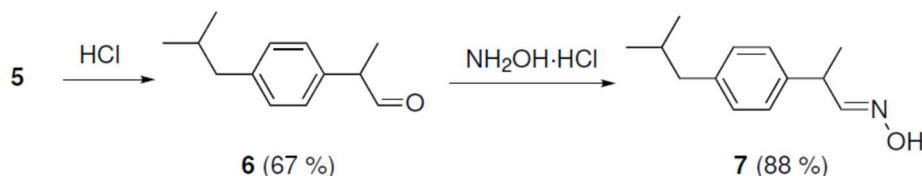


Schéma 4 – Synthèse de l'ibuprofène par le procédé traditionnel Boots (partie 2)

Q46. Proposer un mécanisme pour l'obtention de l'aldéhyde 6 à partir du composé 5, sachant que du dioxyde de carbone CO_2 est libéré lors de cette transformation.

Q47. Par analogie avec la réaction d'acétalisation, proposer un mécanisme pour l'obtention de l'oxime 7.

Q48. Donner le nombre de stéréoisomères que l'on peut a priori obtenir pour 7 à partir d'un stéréoisomère de 6. Justifier l'obtention majoritaire de 7.

L'addition d'amines primaire sur des carbonyles a été le sujet de nombreuses études. Une caractéristique remarquable de ce type de réaction est la présence d'un maximum sur la courbe représentant la constante de vitesse k_{obs} en fonction du pH, comme représenté sur la figure 3.

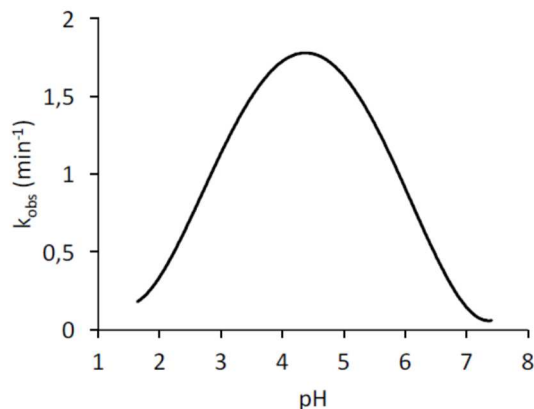


Figure 3

Q49. Proposer une explication pour cette observation. On pourra déterminer quelle étape du mécanisme est cinétiquement déterminante pour des pH élevés (entre 5 et 7) et pour des pH inférieurs à 5.

Après traitement par de l'anhydride acétique Ac_2O , l'oxime **7** est convertie en nitrile pour donner le composé **8**. Ce dernier donne de l'ibuprofène **9** après hydrolyse en milieu acide (schéma 5).

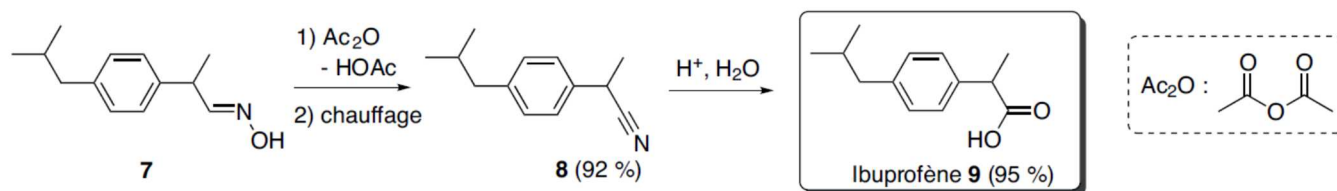


Schéma 5 – Synthèse de l'ibuprofène par le procédé traditionnel Boots (partie 3)

Q50. Proposer la structure de l'intermédiaire réactionnel **7a** obtenu par réaction entre l'oxime **7** et l'anhydride acétique, sachant qu'une bande de vibration d'élongation autour de 1750 cm^{-1} , non présente dans le composé **7**, apparaît en infrarouge.

Le nitrile **8** est ensuite obtenu en une étape supplémentaire, par chauffage de l'intermédiaire **7a**.

Q51. Donner la nature de la réaction mise en jeu (le mécanisme n'est pas demandé).

Enfin, nous nous intéressons à la transformation du composé **8** en ibuprofène **9**. Dans une première étape, la fonction nitrile est transformée en fonction amide par hydrolyse acide. Pour ce faire, la fonction nitrile de **8** subit une activation électrophile par H^+ pour donner un intermédiaire **8a**. Une molécule d'eau s'additionne ensuite sur ce dernier pour former une fonction amide en deux étapes mécanistiques supplémentaires et conduire au composé **8b**.

Q52. Représenter une formule de Lewis de la fonction nitrile. Identifier quel atome est susceptible de capter un proton et justifier la réponse.

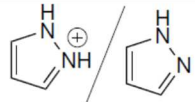
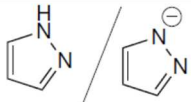
Q53. En dessinant une formule mésomère pertinente de **8a**, justifier la réactivité observée.

Q54. Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation du composé **8b**.

Q55. Donner le mécanisme permettant d'obtenir l'ibuprofène **9** à partir de **8b**.

Données

Ordres de grandeur de pK_A de quelques couples acide/base utiles

Acide/Base			H_2CO_3 / HCO_3^-	HCO_3^- / CO_3^{2-}
pK_A	2,5	14,2	6,4	10,3

Sélection de bandes d'absorption IR (vibrations d'élongation) :

Type de liaison	$\bar{\nu} / \text{cm}^{-1}$
O-H alcool	$\approx 3200\text{-}3700$
O-H acide carboxylique	$\approx 2500\text{-}3200$
C-H (H aromatique)	3000-3100
C-H (H aliphatique)	2800-3000
C=O (ester)	1700-1760
C=O (aldéhyde et cétone)	1650-1730
	(abaissement de 20 à 30 cm^{-1} si conjugaison)
C=O (acide carboxylique)	1680-1710
C=C (cycle aromatique)	1450-1600
C-O (alcools)	1000-1250

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