

Exercice 1 (extrait Centrale , PC, 2009)

Stereochimie de l'indinavir

II.A.1) Un carbone asymétrique porte quatre substituants différents ; on en compte 5
Les atomes de carbone symétriques étant la seule source d'isomères de configuration , on compte au maximum $2^5 = 32$ stéréoisomères . Par conséquent l'indinavir a

31 stéréoisomères de configuration

(le nombre de C* étant impair , il n'y pas de risque de composés de type méso)

II.A.2) Le classement des substituants s'écrit **N > C-OH > C=C > H** , d'où descripteur stéréochimique **S**

Synthèse du synthon A

Q3. Les composés auxquels doivent être associés les spectres RMN¹H admettent pour formule :



Pour les deux composés on distingue deux groupes de protons magnétiquement équivalents : un relatif aux protons benzéniques aux environs de 7 ppm et un singulet pour le CH₃ ou le CH₂ .

La différence entre les deux se situe principalement au niveau de la valeur du déplacement chimique .

Le brome (à effet -I) exerçant un effet déblindant , le singulet associé au CH₂ doit être plus déblindé (cad un déplacement chimique plus grand) que celui associé au groupe CH₃ . on en déduit

Spectre 1 : PhCH₂Br Spectre 2 : PhCH₃

Q4. Il s'agit d'un premier exemple de rétrosynthèse .

- ▶ S'interroger d'abord sur les méthodes connues , au programme , de formation du produit souhaité .
- ▶ La phase « S'approprier , Analyser » consiste à repérer les modifications structurales entre le produit et le composé de départ : fonctions différentes entre les deux (cf programme : interconversions entre fonctions ...) , allongement ou non de la chaîne carbonée, etc ...
- ▶ En ce qui concerne la présentation de la réponse , un schéma rétrosynthétique est la méthode la plus lisible de l'étape « S'approprier-Analyser » et doit permettre de montrer vos connaissances , votre assimilation du programme .
- ▶ Ne pas oublier d'indiquer les conditions nécessaires (catalyseur , chauffage , etc ...)
- ▶ Pour ce type de question , aucun mécanisme n'est demandé en principe : leur écriture est une perte de temps .

Ci-dessous , les éléments de réflexion qui auraient dû être les vôtres

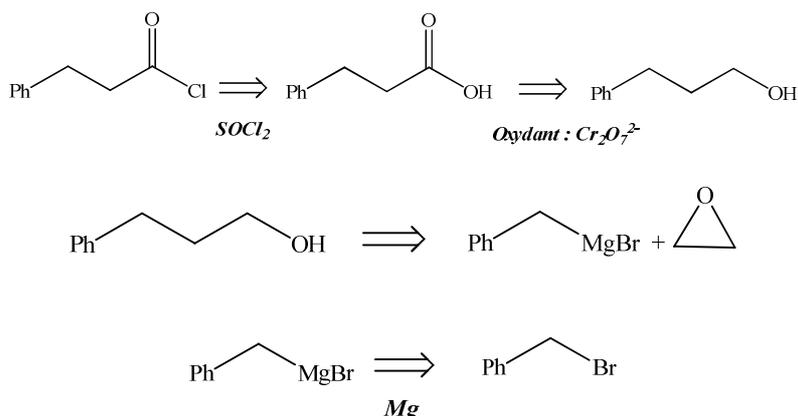
■S'approprier – Analyser :

Le composé A est un chlorure d'acyle : une seule méthode de préparation existe : acide carboxylique + SOCl₂ .

Il faut alors s'interroger sur les méthodes de formation d'un acide Cf TD : la méthode retenue sera celle qui engagera le moins d'étapes à partir du réactif de départ ...

Enfin la comparaison des formules développées montre qu'il faut **ajouter 2 atomes de carbone**. A ce jour la seule méthode permettant d'allonger la chaîne est l'utilisation d'un organomagnésien ... qui nécessite d'être préparé à partir d'un dérivé monohalogéné comme le composé bromé de départ

▪ Réaliser, réponse



Synthèse du synthon B :

Q5. Le composé **2** résulte de la **déshydratation** de l'alcool **1** : ce dernier doit donc être traité **en milieu acide** (H₂SO₄ ou H₃PO₄) et **à température élevée**.

► Parler d'élimination est maladroit ... une réaction d'élimination nécessite un milieu basique et une s'applique pas aux alcools

Q6. A nouveau question de rétrosynthèse ..

▪ **S'appropriier – Analyser :**

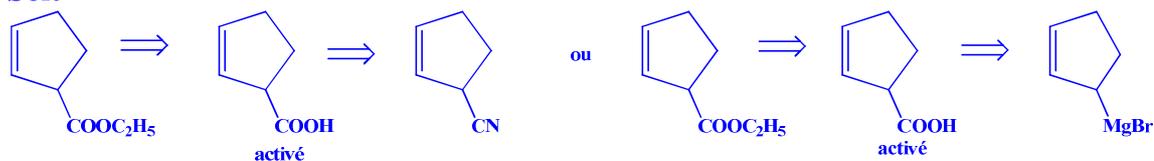
Le composé **3** que l'on souhaite est un ester : aucune hésitation, la méthode de préparation principale consiste à faire régir un **alcool sur un acide carboxylique activé**.

On peut choisir une activation in situ ou ex-situ (cf programme)

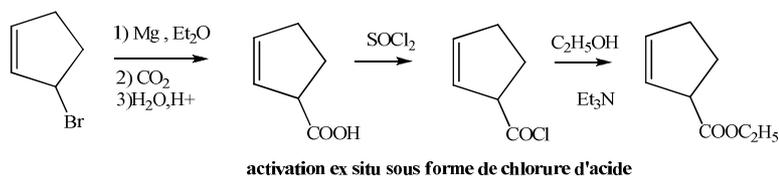
Reste à préparer un acide carboxylique ...

Enfin on note l'allongement d'un **seul atome de carbone**, ce qui permet de choisir la méthode de formation de l'acide

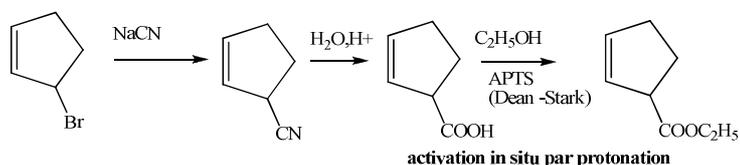
Soit



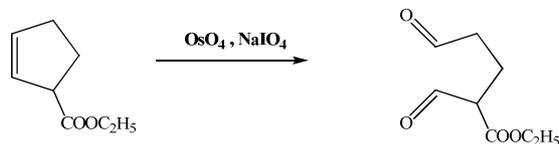
▪ **Réponses possibles :**



Ou



Q7. L'ouverture du cycle du composé **3** nécessite la rupture de la double liaison C=C ; la méthode à retenir est le **clivage oxydatif de Lemieux Johnson**



Q8. Nouveau type de question : « inventer un mécanisme ». Il s'agit ici de contrôler que vous maîtrisez les notions fondamentales, basiques du programme et que vous savez les mettre à profit : identifier nucléophile et électrophile, réactifs propices à une réaction d'addition ou de substitution, nécessité d'étapes d'activation ou de protection,

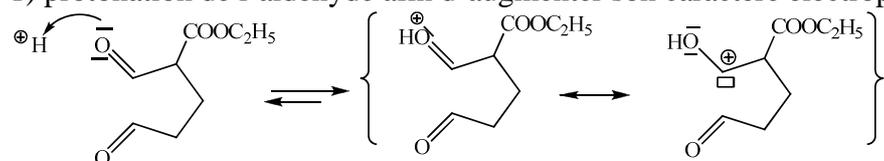
Le mécanisme proposé doit être accompagné de commentaires (toujours brefs et concis bien sûr !) qui feront apparaître les arguments cités ci-dessus et justifieront les étapes que vous proposez .

L'analyse structurale montre qu'il faut créer des liaisons entre les carbones fonctionnels des aldéhydes et l'azote. Or sur les aldéhydes, les seules réactions vues sont des réactions d'addition.

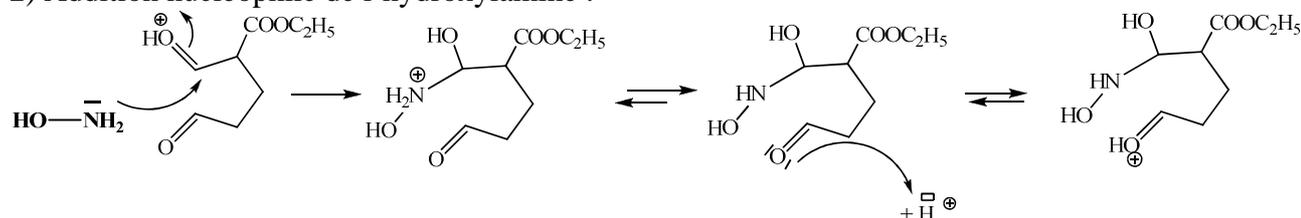
L'hydroxylamine constitue un réactif nucléophile potentiel, précisément N et O sont deux sites nucléophiles : on envisage son addition nucléophile. La question de la chimiosélectivité peut se poser : addition sur l'aldéhyde ou sur l'ester ? mais les aldéhydes sont plus réactifs vis-à-vis des nucléophiles que les esters.

Enfin il est précisé : « milieu acide » : il ne faut surtout pas protoner l'hydroxylamine, ce qui anéantirait son caractère nucléophile. Par contre la protonation de l'aldéhyde est connue pour activer son électrophilie (réaction d'acétalisation)

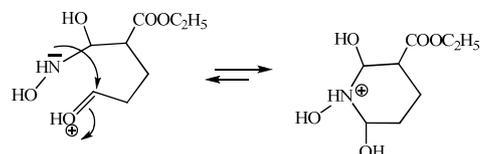
1) protonation de l'aldéhyde afin d'augmenter son caractère électrophile



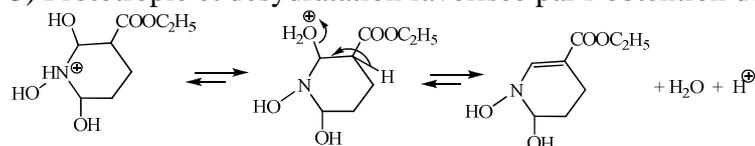
2) Addition nucléophile de l'hydroxylamine :

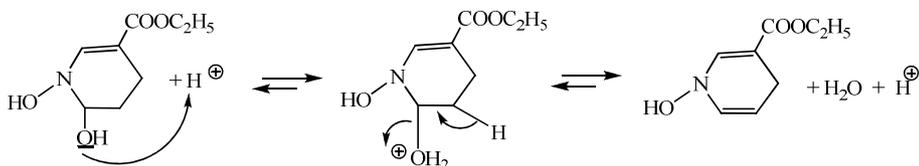


3) Nouvelle addition nucléophile intramoléculaire de l'azote sur l'autre fonction aldéhyde activée

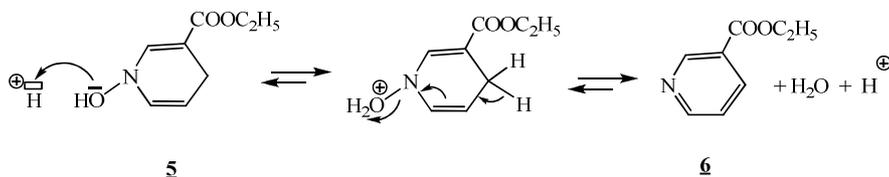


3) Prototropie et déshydratation favorisée par l'obtention de doubles liaisons conjuguées



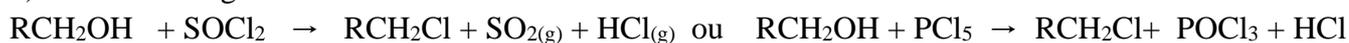


Passage de **5** à **6** : déshydratation favorisée par l'obtention d'un composé fortement conjugué (*En réalité la stabilité du composé 6 est liée à son caractère aromatique : présence d'un système plan totalement conjugué impliquant 6 électrons délocalisables...mais la notion de composé aromatique n'est pas au programme ...*)

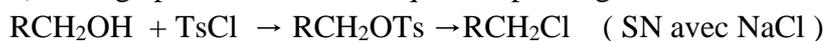


Q9. La question à se poser est celle des méthodes de formation des dérivés chlorés primaires : RCH_2Cl Seules deux méthodes peuvent être envisagées dans le cadre du programme et elles utilisent un alcool primaire ...

1) Action d'un agent chlorurant



2) Passage par un ester sulfonique : à privilégier



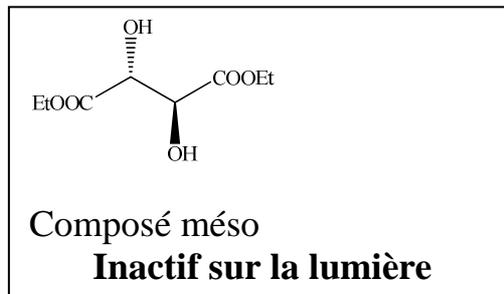
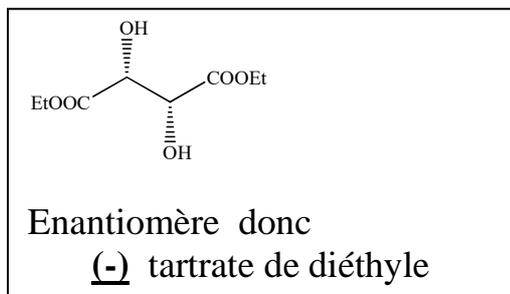
Préférer le tosylate (RCH_2OTs) au mésylate (RCH_2OMs) car ce dernier peut donner des éliminations

Par ailleurs ici l'obtention d'un alcool primaire est directement envisageable par réduction de l'ester .



Synthèse du synthon C

Q10. Le tartrate de diéthyle comporte 2 atomes de carbone asymétriques ...mais ayant des substituants identiques deux à deux . On compte donc au total 3 stéréoisomères et finalement le (+) tartrate admet 2 stéréoisomères qui sont représentés ci-dessous :



Cette réponse a été source de beaucoup d'erreurs , suite à une utilisation non raisonnée du terme « symétrie » .

Un objet , une molécule a des ELEMENTS de symétrie ...

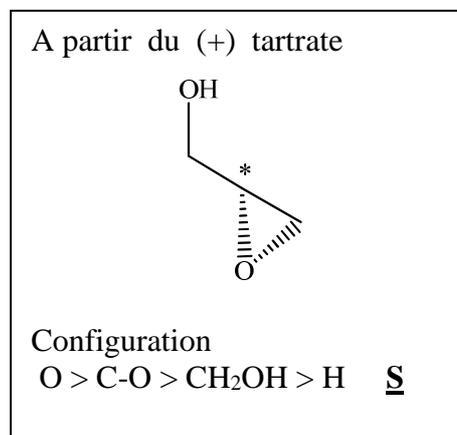
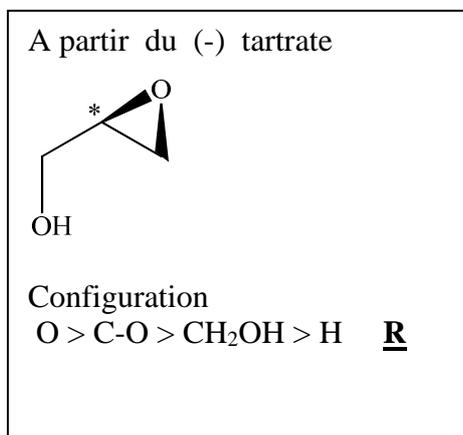
Quelques exemples :

Il (*on ne sait pas de quel composé il s'agit*) présente deux C* et pas de symétrie donc on ne peut avoir que 3 stéréoisomères ...

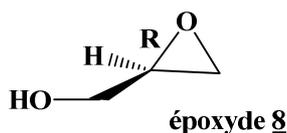
Elle (..idem) a 2 C asymétriques et un plan de symétrie , par conséquent 2 stéréoisomères ..

Si *elle* désigne la molécule de (+) tartrate , cette réponse est fautive : le (+) tartrate n'a pas de plan de symétrie , si tel était le cas , il ne serait pas chiral et donc pas optiquement actif , on n'aurait pas (+)

Q11. En utilisant les indications données dans l'énoncé , on obtient les époxydes :



L'époxyde **8** dont dérive le composé C admet la structure ci-dessus et donc une configuration R :



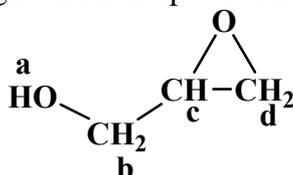
il faut donc utiliser **le (-) tartrate de diéthyle**

b) En ne considérant que les énantiomères R et S dans le mélange , la somme de leur pourcentage (P_R et P_S) est égale à 100 , d'où l'expression de l'excès énantiomérique :

$$ee = 100 \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} = 100 \frac{P_R - P_S}{P_R + P_S} = 100 \frac{P_R - (100 - P_R)}{100} \text{ d'où } P_R = \frac{1}{2}(ee + 100)$$

A.N. **$P_R = 97\%$ et $P_S = 3\%$**

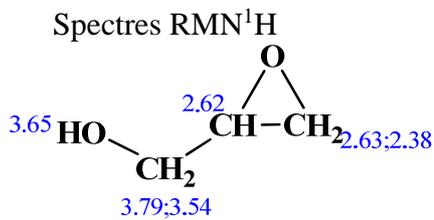
c) L'époxyde **8** présente 4 groupes de protons chimiquement équivalents désignés ci-dessous par les lettres a, b, c et d . On peut alors proposer 4 signaux sur le spectre RMN¹H



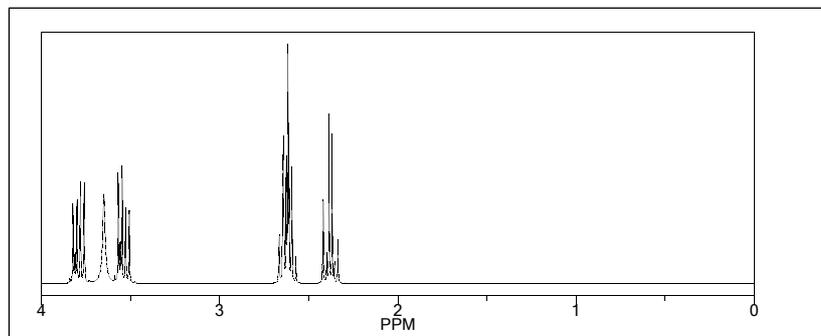
Cependant les protons H_d ne sont pas forcément magnétiquement équivalents , c'est un exemple de protons diastérotopiques (en α d'un carbone asymétrique) . Il en est de même pour les protons H_b . Aussi on peut prévoir

6 signaux sur le spectre RMN¹H

► la non équivalence des protons H_b sera plus facilement excusée que celle des protons H_d ..

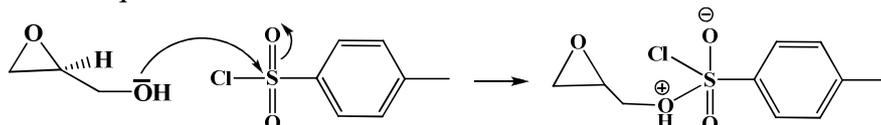


Valeurs des δ (ppm)

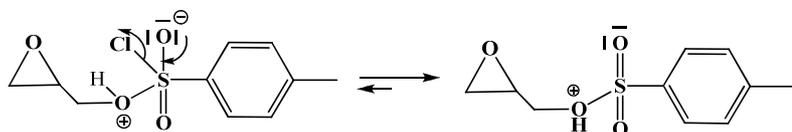


Q12. Il s'agit du mécanisme classique addition /élimination d'un alcool sur un chlorure d'acyle :

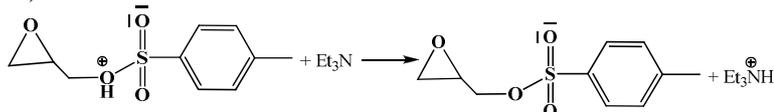
1) addition nucléophile de l'alcool sur le chlorure d'acyle avec formation d'un « intermédiaire tétraédrique » :



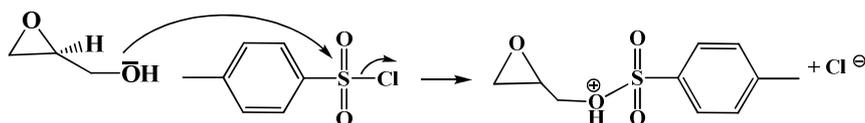
2) Elimination



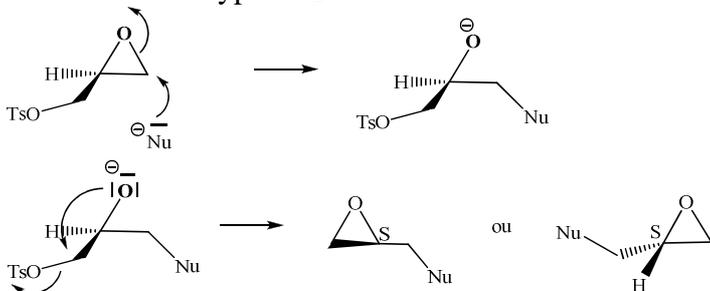
3) Réaction acide base



Remarque : Il a été montré récemment que ce mécanisme n'est pas le bon ; on a simplement un mécanisme de type SN₂

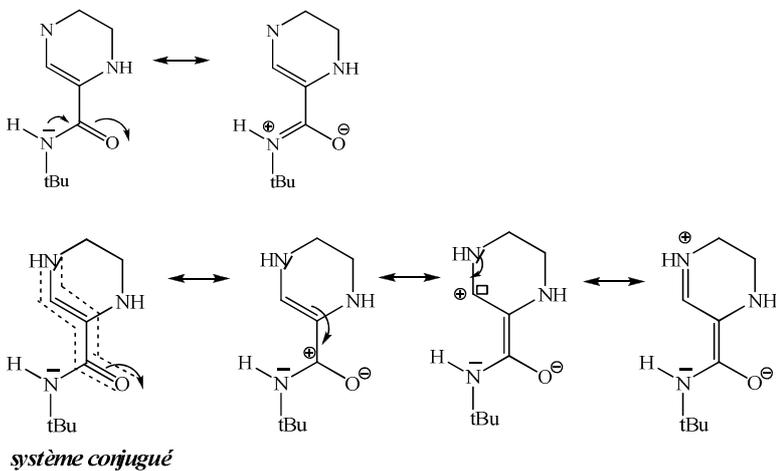


Q12. Le nucléophile donne lieu à une addition anti sur l'époxyde ; cela conduit à un ion de type alcoolate , nucléophile potentiel . Or l'intérêt du groupe tosylate -OTs est d'être un bon groupe partant : on envisage une réaction de type SN₂ : l'alcoolate intervenant comme nucléophile



Synthèse du synthon D

Q13. L'azote le plus nucléophile est celui pour lequel le doublet est le moins délocalisé . Or suite à l'effet -M du groupe C=O , on peut écrire les formes mésomères suivantes :



Le troisième atome d'azote n'est pas impliqué dans un système conjugué impliquant C=O : son doublet sera donc moins délocalisé ; c'est cet azote qui est le plus nucléophile .

Les composés 11 (anhydride d'acide) et 12(chlorure d'acyle) sont de bons agents électrophiles ; ils réagiront quantitativement sur l'azote le plus nucléophile .

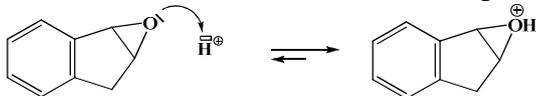
Pour obtenir le composé souhaité il faut donc **introduire d'abord le composé 12** .

Q14. Catalyseur : **Ni, Pt ou Pd** . La catalyse hétérogène rend la réaction **stéréospécifique SYN**

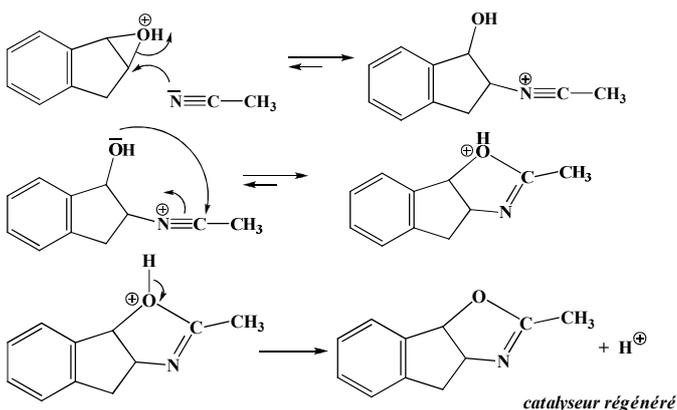
b) A l'issue de l'hydrogénation , on obtient un mélange de D et de son énantiomère .

Synthèse du synthon E

Q15. En milieu acide , on observe la protonation de l'époxyde selon



Cette protonation facilite l'addition d'un nucléophile ; on peut alors envisager l'addition même si le pouvoir nucléophile est faible , ce qui est le cas de l'acétonitrile :



Q16. Méthode de résolution de Pasteur qui utilise un réactif chiral résolvant qui en présence du mélange racémique forme des diastéréoisomères qui eux peuvent être séparés par les méthodes « usuelles » .

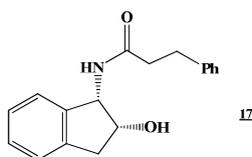
b) Il faut utiliser un composé chiral optiquement pur donc surtout pas le composé méso.

c) Le groupe amino du composé **E** réagit sur une fonction acide de l'acide tartrique selon une réaction acide base pour donner des carboxylate d'ammonium (- NH₃⁺ , - COO⁻)

Synthèse de l'indinavir

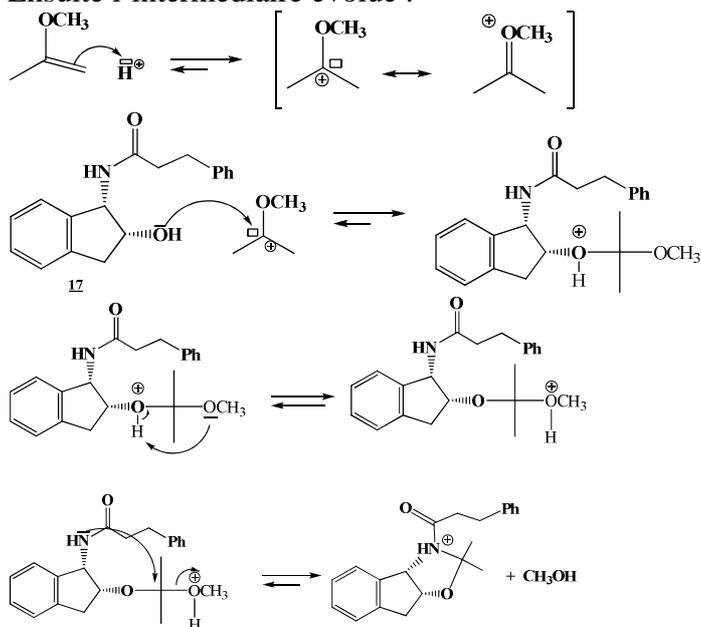
III. Si l'étape de protection n'est pas nécessaire c'est que l'alcool est moins nucléophile que le groupe amino .

On forme l'amide de formule



Q17. En milieu acide , on forme le carbocation (stabilisé par effet + M de OCH₃) à partir d el' éther d'énol. Le groupe hydroxyle du composé **17** , nucléophile potentiel , s'additionne ensuite sur ce carbocation .

Ensuite l'intermédiaire évolue :

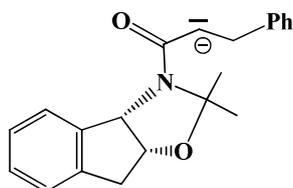


Par perte d'un proton on isole le composé **19**.

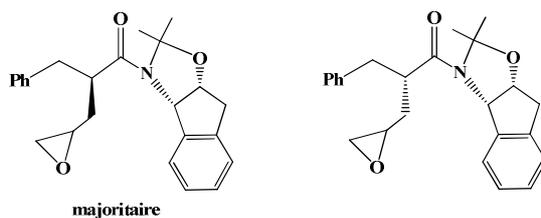
Q19.

a) On veut former un énolate : on introduit une base forte peu nucléophile comme le LDA en quantité équimolaire .

L'énolate **20** admet pour formule :

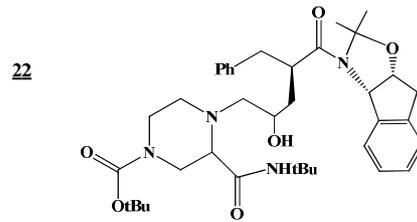


L'énolate précédent constitue un nucléophile potentiel , d'où l'addition de **20** sur la fonction époxyde de **C**. Par analogie à ce qui a été vu à la question D4 , on obtiendra un mélange de

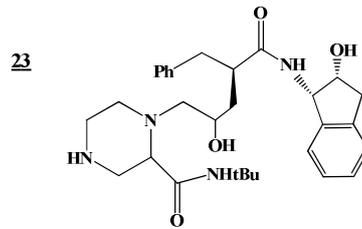


L'approche privilégiée est celle se produisant à l'opposé des groupes - N et -O

Q21 . Le composé 22 résulte de l'addition nucléophile de l'azote le plus nucléophile de D sur l'époxyde du composé 21, soit :



Q21. La déprotection conduit à



Pour obtenir l'indivir , on réalise une S_N2 sur le composé B.