PC* Bellevue
2022/2023

Devoir de chimie à rendre le 13 ou 15 mars

Première partie : Synthèse du remdesivir

Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels; les formules utilisées devront faire apparaître les doublets non liants, les lacunes électroniques et les formes mésomères des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu. L'écriture des mécanismes, lorsqu'elle est demandée dans la question, pourra se faire sous une forme simplifiée (les parties de la molécule non impliquées dans le mécanisme réactionnel seront écrites avec les symboles R, R', R''... en précisant la simplification effectuée).

Des données pertinentes pour les différentes parties sont fournies en annexe à la fin du sujet.

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). Cette partie traite de la structure et de la synthèse du remdesivir.

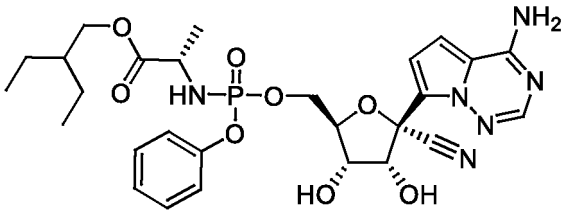
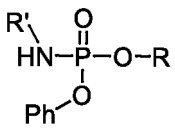


FIGURE 1 – Le remdesivir.

1.1 Aspects structuraux

Q. 1. Indiquer quels sont les atomes de carbone stéréogènes (asymétriques) dans le remdesivir

Q2. 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 :



Q3. Donner la définition d'un centre stéréogène. Selon cette définition, l'atome de phosphore est-il stéréogène ? En déduire le nombre total de stéréoisomères possibles pour le remdesivir.

1.2 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.

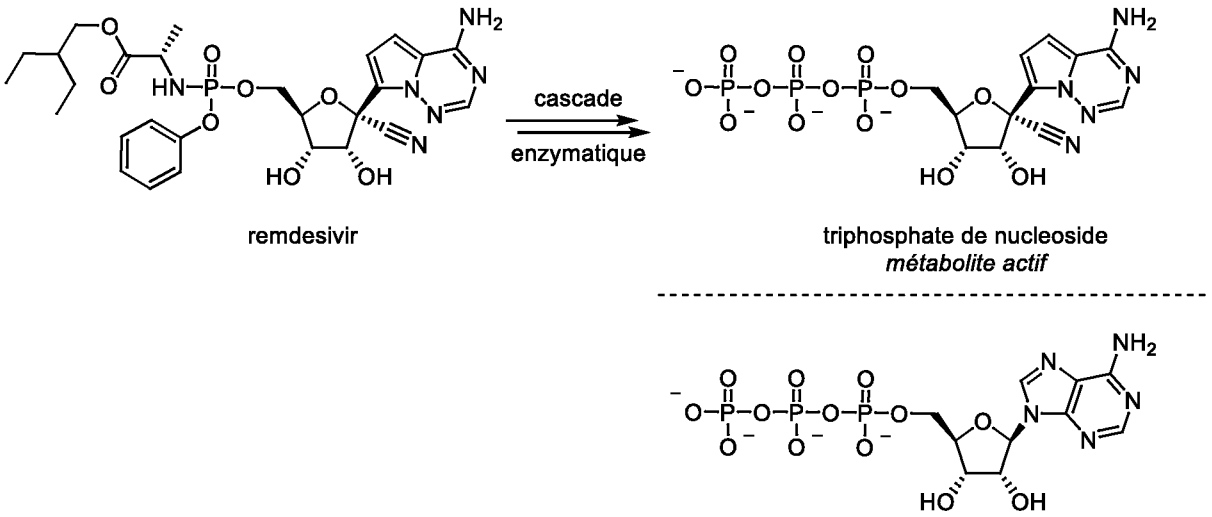


FIGURE 2 – Mode d'action du remdesivir.

Q4. 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.

1.3 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**.

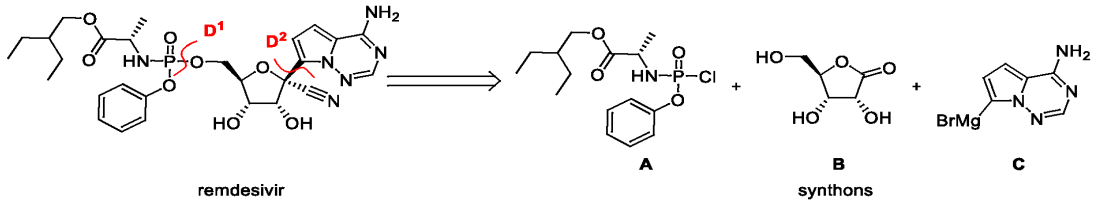


FIGURE 3 – Analyse rétrosynthétique du remdesivir.

Q5. Dans la déconnexion $\mathbf{D^1}$ révélant les synthons **A** et **B**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile, en justifiant brièvement.

Q6. Indiquer quelle déconnexion alternative $\mathbf{D^{1'}}$ 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'**. Justifier le choix de la déconnexion $\mathbf{D^1}$ plutôt que $\mathbf{D^{1'}}$.

Q7. Dans la déconnexion $\mathbf{D^2}$ révélant les synthons **B** et **C**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile, en justifiant brièvement.

1.4 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**.

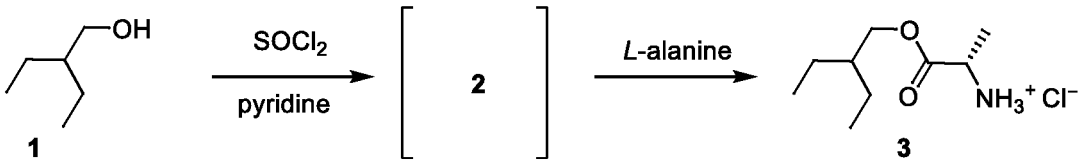


FIGURE 4 – Synthèse du composé **3** à partir de l'alcool **1**.

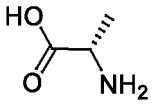
Q8. Donner le nom de l'alcool **1** selon la nomenclature IUPAC.

Q9. Donner la formule de Lewis du dichlorure de thionyle SOCl2. Justifier l'électrophilie de l'atome de soufre dans cette molécule.

Q10. La pyridine est utilisée comme solvant dans cette réaction, mais c'est également une base. En considérant le p& du couple pyridinium/pyridine (voir annexe), en déduire si elle peut initier une réaction acido-basique avec l'alcool **1**.

Q11. 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 :



Q12. 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.

Q13. 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?

Q14. 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.

Q15. 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-d6) *S* **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.

Q16. 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**.

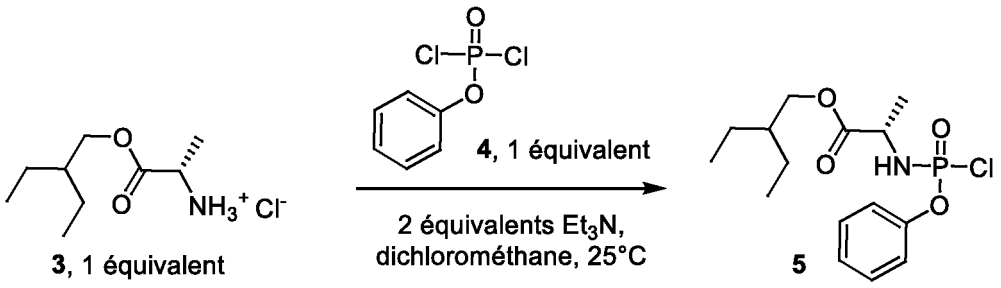


FIGURE 5 – Passage du composé **3** au composé **5**.

Q17. 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 .

1.5 Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine

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

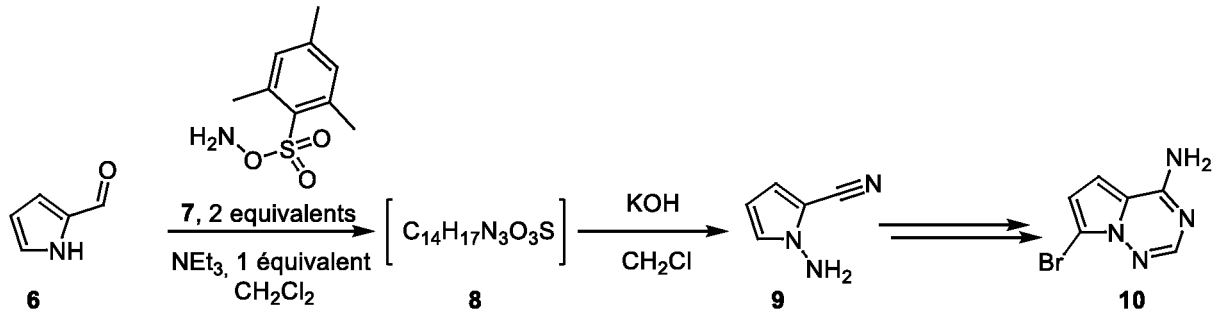


FIGURE 6 – Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine.

Q18. Quel effet inductif est attendu pour le groupement $MesSO^-_3$ dans le réactif **7**? (Mes = mésityle = 2,4,6-triméthylphényle). Justifier que le réactif **7** possède un caractère nucléophile et un caractère électrophile.

Q19. 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.

Q20. Proposer un mécanisme pour la formation de **9** à partir de **8**. **1.6**

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**.

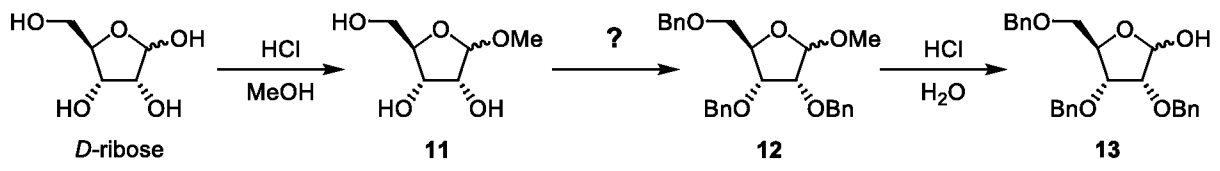


FIGURE 7 – Formation du ribose tribenzylé **13**.

Q21. Proposer un mécanisme pour la formation de **11**. Justifier que le groupement méthoxy ne soit pas incorporé de manière stéréosélective.

Q22. Proposer des conditions réactionnelles pour la formation de **12**. Expliquer quel est l'intérêt de cette étape.

Q23. 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**.

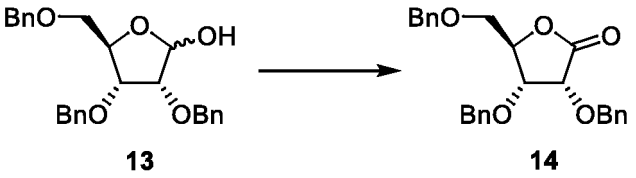


FIGURE 8 – Formation du composé **14**

Q24. Indiquer de quel type de réaction il s'agit, et le justifier. Donner le nom de la fonction ainsi formée dans **14**.

1.7 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**.

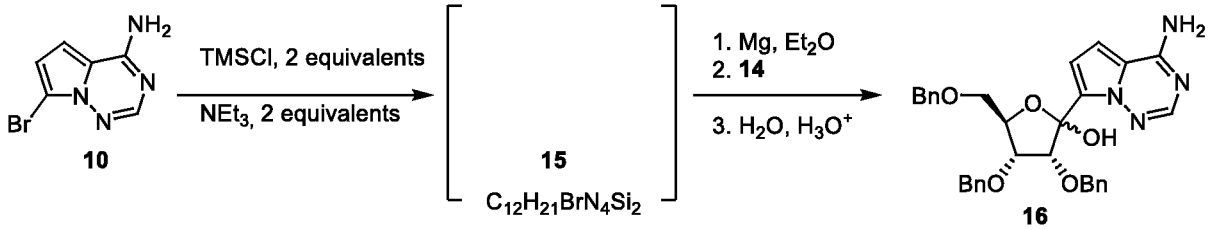


FIGURE 9 – Synthèse du composé **16**.

Q25. La formule du chlorotriméthylsilane (ou *trimethylsilyl chlœride*, 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).

Q26. 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, $(CH_3)_3CCl$) ?

Q27. Proposer une structure pour le composé **15**.

Q28. Proposer un mécanisme pour les étapes notées 2 et 3 (voir figure 9) de la formation de **16** à partir de **15**.

Q29. 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.

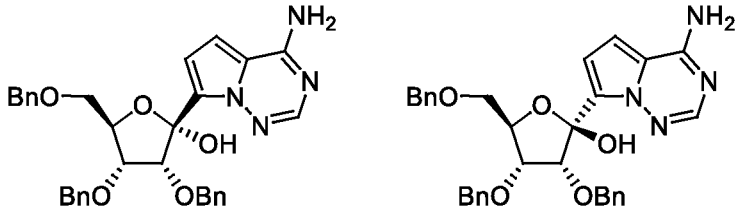


FIGURE 10 – Les deux formes du composé **16**.

Q. 30. Indiquer la relation d'isomérie 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.

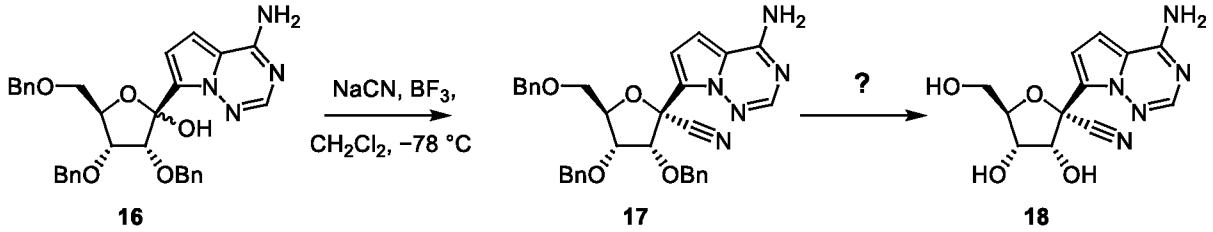


FIGURE 11 – Introduction de la fonction nitrile et déprotection.

Q31. 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**.

Q32. Proposer des conditions réactionnelles « standard » pour la formation de **18**. Quel autre groupement fonctionnel de la molécule pourrait être affecté dans ces conditions? Proposer alors des conditions suffisamment sélectives pour passer de **17** à **18**.

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

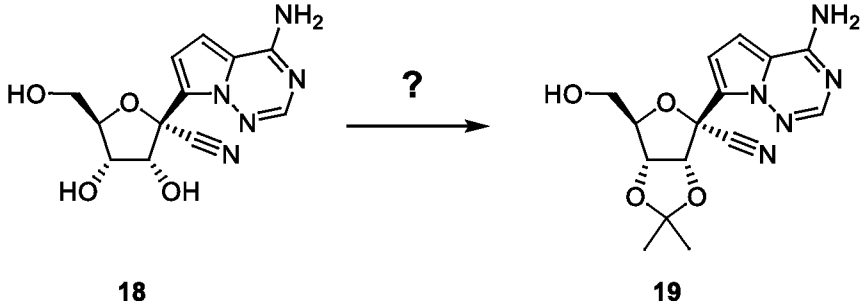


FIGURE 12 – Protection du composé **18**.

Q33. 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.

Q34. 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.

Q35. 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.

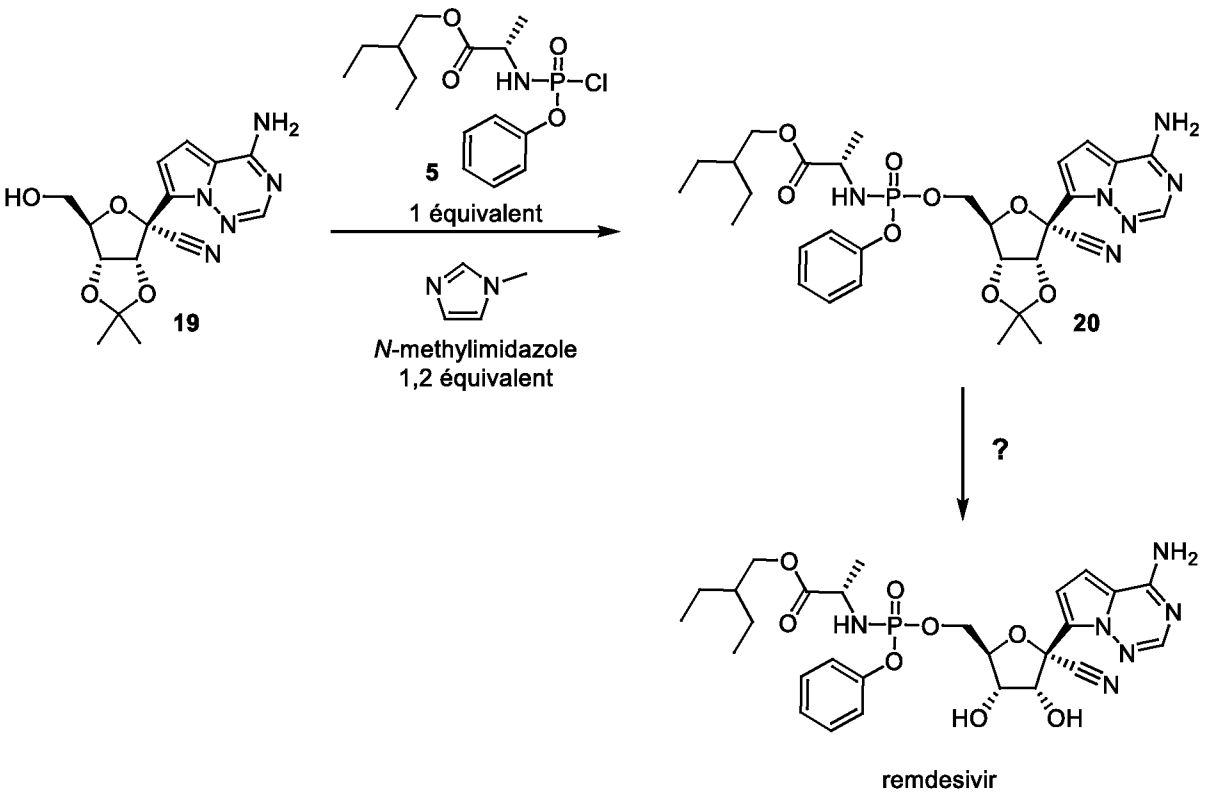


FIGURE 13 — Étapes finales de la synthèse du remdesivir.

Q36. 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.

Q37. 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}H (600 MHz, solvant methanol-d4) : *ô* 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.*

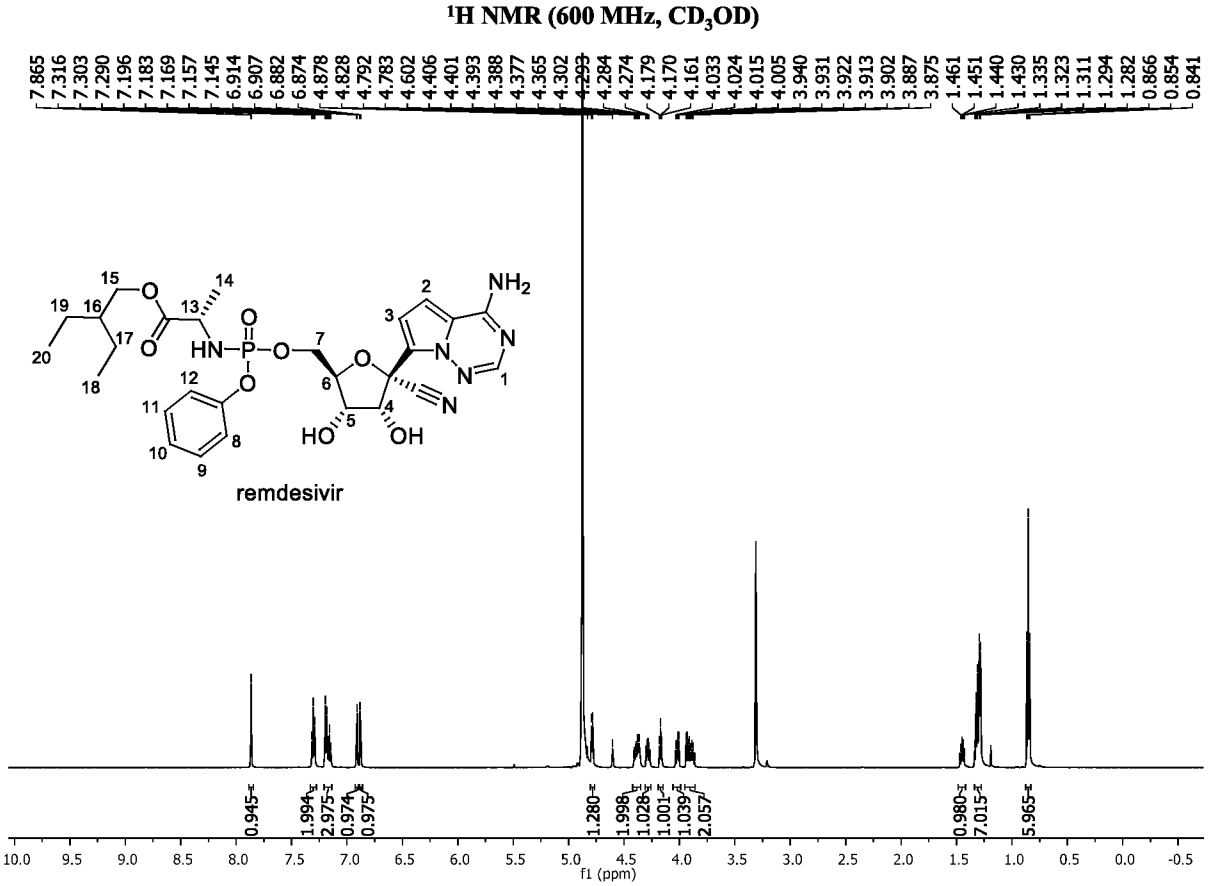


FIGURE 14 – Spectre RMN ^{I}H du remdesivir.

Q38. 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.

Q39. Indiquer à quel proton correspond le signal le plus déblindé, visible sous la forme d'un singulet à 7,87 ppm

Annexe

Constantes fondamentales :

- Constante d'Avogadro : $N_A = 6{,}02.\ 10^{23}\ mol^{-1}$
- Constante de Boltzmann: $k_B = 1{,}38.10^{-23}\ m^2 \cdot kg \cdot s^{-2} \cdot K^{-1}$
- Constante des gaz parfaits : $R = 8{,}314\ Jmol^{-1}K^{-1}$
- Charge élémentaire : $e = 1{,}60\ .10^{-19}\ C$
- Constante de Planck : $h = 6{,}63 \times 10^{-34}\ J\ s$
- Vitesse de la lumière dans le vide : $c = 3{,}00\ .10^{8}\ m \cdot s^{-1}$
- Permittivité diélectrique du vide : $e_0 = 8{,}85.\ 10^{-12}\ F \cdot m^{-1}$

Conversion d'unités :

- Millimètre de mercure (unité de pression) : 1 mmHg =133,3 Pa

Grandeurs chimiques :

- Solubilité du dioxygène dans l'eau à 37°C : S_{O2} = 6 mg L^{-1}
- pH du sang humain: 7,4
- Constantes d'acidité (à 25°C) des couples associés au CO_2 : p*K*a1(H_2CO_3/HCO_3^-) = 6,4 p*K*a2(HCO_3^-/CO_3^{2-}) = 10,3
- Constante d'acidité (à 25°C) du couple pyridinium/pyridine : pK_a = 5,21

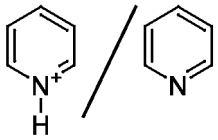
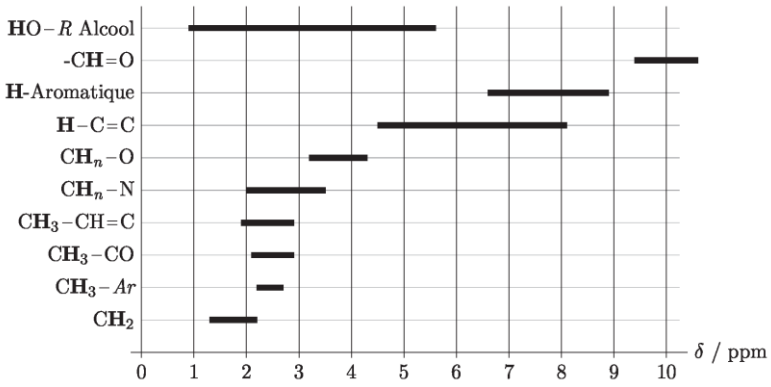
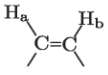
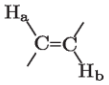
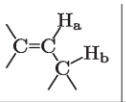
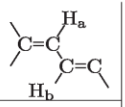


Table de valeurs de déplacements chimiques en RMN ^{1}H :



Constantes de couplages en RMN ^{1}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 :

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

Deuxième partie : Piles électrochimiques

Exercice 1 :

Le 12 novembre 2014, un robot baptisé Philae s'est détaché de la sonde spatiale européenne Rosetta pour se poser à la surface de la comète 67P/Churymov-Gerasimenko.

L'énergie électrique nécessaire à Philae est fournie par un accumulateur au lithium comprenant 32 cellules utilisant le couple lithium-chlorure de thionyle (Li-$SOCl_2$). L'ensemble doit fournir 1000 Wh au moment du déploiement de Philae.
On s'intéresse dans un premier temps au couple redox faisant intervenir le chlorure de thionyle, $SOCl_2$. C'est une espèce liquide qui joue aussi le rôle de solvant pour le soufre, S, et le dioxyde de soufre, SO_2.
Demi-équation redox incomplète : $SOCl_{2(\ell)}$ + ... = $SO_{2(solvaté)}$ + $S_{(solvaté)}$ + …

I1. En revenant à sa définition , déterminer le nombre d'oxydation de l'élément soufre dans les trois espèces soufrées intervenant dans la demi-équation redox incomplète.
En déduire le couple redox mis en jeu et équilibrer la demi-équation redox incomplète avec des ions chlorure Cl^- et des électrons.

I2. Écrire la demi-équation redox qui se produit à l'autre électrode, puis donner l'équation de fonctionnement de la pile (sachant qu'il se forme du chlorure de lithium, LiCl, solide).

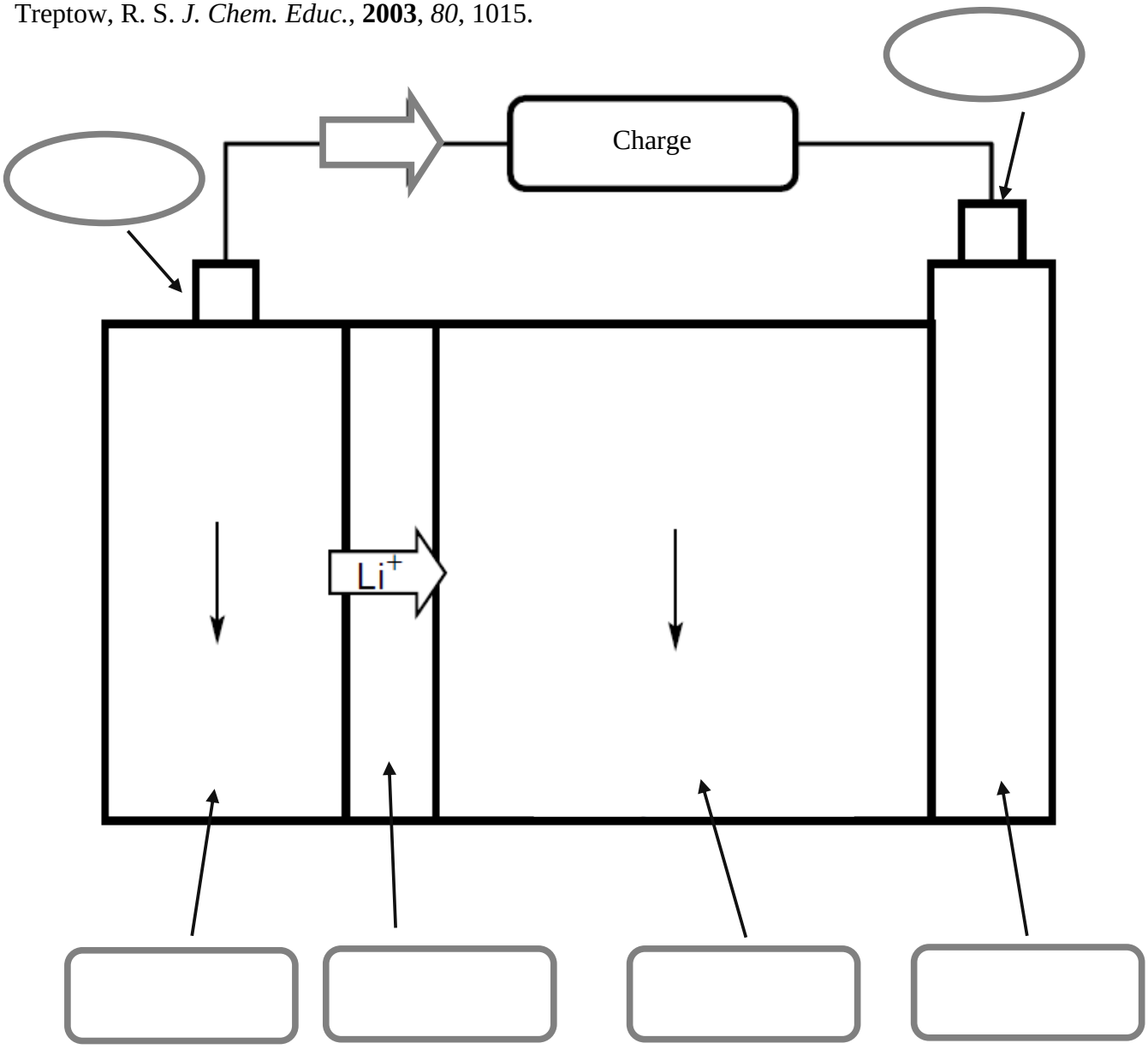
I3. Compléter le document donné en annexe en indiquant :
- les différents porteurs de charges dans les flèches symbolisant leur sens de déplacement ;
- les termes anode et cathode ;
- les termes électrode $Li_{(s)}$, $SOCl_{2(\ell)}$, électrode collectrice, séparateur ;
- la demi-équation redox ayant lieu dans chaque compartiment.

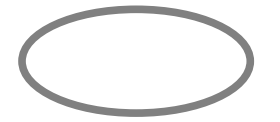
I4. Estimer qualitativement la force électromotrice, f.e.m., de la cellule. Pour la suite du problème, on prendra la valeur réelle qui est de 3 V.

I5. Préciser quelle énergie (en J) est disponible dans chaque cellule. En déduire la quantité d'électricité, puis les masses minimales de chlorure de thionyle et de lithium contenues dans chaque cellule.

Données
Numéros atomiques O : 8 S : 16 Cl : 17
Charge élémentaire : $e = 1{,}6\times10^{-19}$ C
Nombre d'Avogadro : $N_A = 6{,}02\times10^{23}$ mol^{-1}
Potentiels standard à 25°C : $E°(Li^+/Li) = -3{,}04$ V ; $E°(SOCl_2/S) = +0{,}65$ V
Masse molaire ($g\cdot mol^{-1}$) : M(Li) = 6,94 ; M(O) = 16,0 ; M(S) = 32,1 ; M(Cl) = 35,5
Figure extraite de la publication :
Treptow, R. S. *J. Chem. Educ.*, **2003**, *80*, 1015.

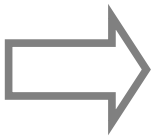
Figure extraite de la publication :
Treptow, R. S. *J. Chem. Educ.*, **2003**, *80*, 1015.





à compléter avec les termes anode et cathode

à compléter avec les termes électrode $Li_{(s)}$, $SOCl_{2(\ell)}$, électrode collectrice, séparateur ;



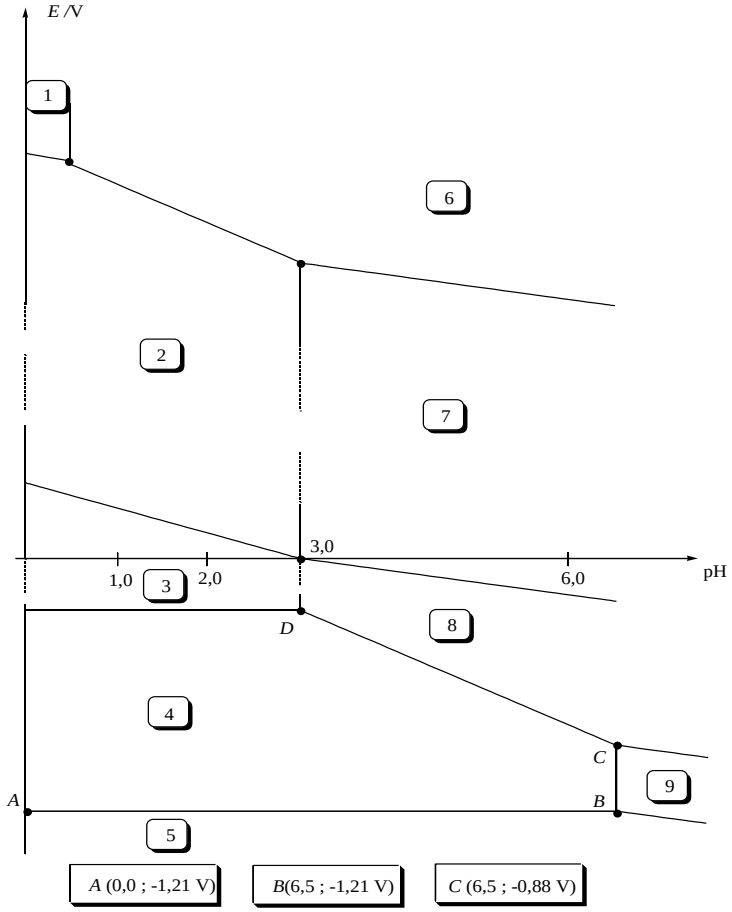
à compléter avec les porteurs de charges

à compléter avec les demi-équations redox

Exercice 2 :

Diagramme potentiel-pH

La figure suivante donne le diagramme potentiel-pH du vanadium à 298 K. Les espèces présentes dans ce diagramme sont V(s), V^{2+}, V^{3+}, VO^{2+}, VO_2^+ et les hydroxydes solides notés $V(OH)_2(s)$, $V(OH)_3(s)$, $VO(OH)_2(s)$ et $VO_2(OH)(s)$. L'axe des ordonnées est volontairement non gradué, les coordonnées de certains points sont indiquées sous la figure.



II1.Affecter les espèces dans les domaines correspondants. On expliquera brièvement le raisonnement.

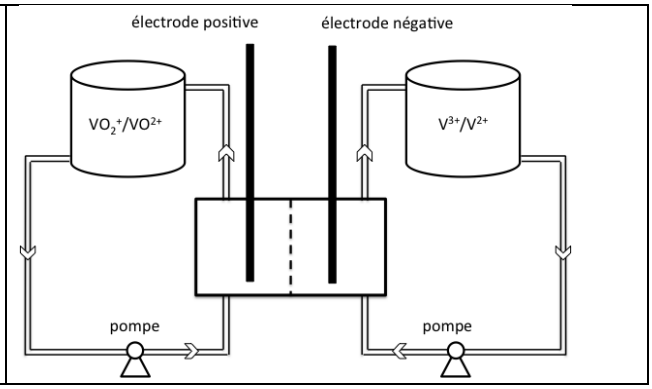
II2.Calculer la concentration de tracé qui a été utilisée pour établir ce diagramme.

II3.Calculer le produit de solubilité de $V(OH)_2(s)$ (noté K_{s2}).

II4.Calculer le potentiel standard du couple V^{3+}/V^{2+}.

Batteries rechargeables à flux au vanadium.

Le schéma de principe de ce type de batterie est donné ci-contre (le circuit extérieur n'est pas représenté). Les électrolytes sont préparés par dissolution de précurseurs de type sulfates ou oxysulfates en milieu acide sulfurique. Les 2 réservoirs ont le même volume V_R, très grand par rapport aux volumes des tuyaux et de la cellule. On s'intéressera au fonctionnement du système en situation de décharge.



II5.Ecrire les demi-équations redox à chaque électrode et donner l'équation bilan en situation de décharge.

II6.Exprimer la force électromotrice en fonction des concentrations c_i des espèces i et des potentiels standard pertinents.

Exprimer l'évolution de la concentration $c_i(t)$ des différentes espèces i du vanadium dans les réservoirs en fonction du temps t, du volume de réservoir V_R et de l'intensité de courant I qu'on supposera constante.

II7.Exprimer la concentration $c_i^S(t)$ des espèces du vanadium juste en sortie de cellule en fonction de la concentration d'entrée $c_i^E(t)$, du débit Q(t) de l'électrolyte (exprimé en $L.s^{-1}$) et de I.

II8.En faisant l'hypothèse que la concentration des espèces dans la cellule est égale à la demi-somme de la concentration d'entrée et de la concentration de sortie, en déduire l'expression de la variation de la force électromotrice en fonction du temps.

II9.A votre avis, quels sont les avantages et les inconvénients de ce type de batteries ?