

PROBLÈME 2

Synthèse du fragment Nord-Est de la griséoviridine

L'émergence de bactéries multi-résistantes à différentes classes d'antimicrobiens a intensifié, ces dernières années, les programmes de recherche en nouveaux antibiotiques. Les streptogramines sont des macrolides antibiotiques, utilisés dans le cas d'infections pulmonaires atypiques telles que la légionellose. Les effets secondaires et les interactions médicamenteuses sont limités, aucun germe bactérien ne présentant de résistance acquise aux streptogramines. La griséoviridine **1**, représentée **figure 1**, appartient à l'un des groupes des streptogramines :

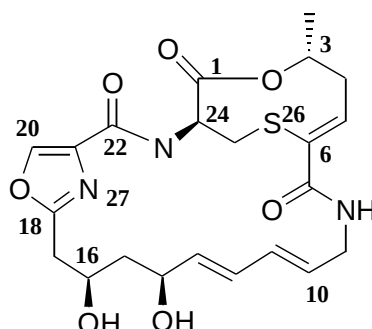
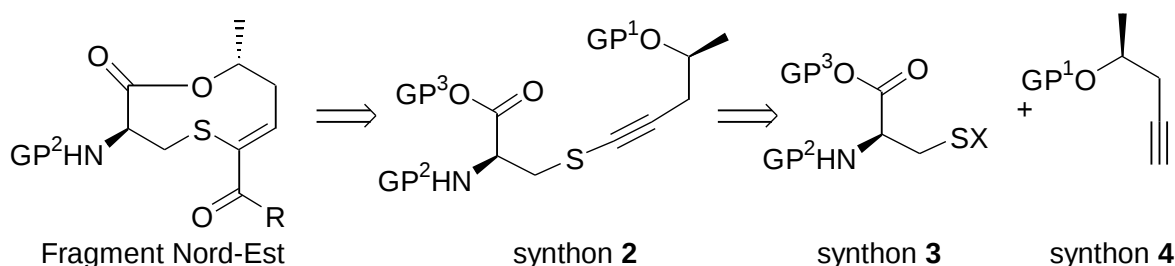


Figure 1 – Représentation de la griséoviridine **1**

Stereochimie de la griséoviridine

Q24. La griséoviridine **1** est-elle chirale ? Déterminer, en le justifiant, le descripteur stéréochimique (configuration absolue) *R* ou *S* des deux atomes de carbone numérotés 3 et 24 de la griséoviridine **1**.

On s'intéresse, dans la suite de ce problème, à une voie de synthèse du fragment Nord-Est de la griséoviridine **1** inspirée du mémoire de Thèse de G. Chaume : *Vers la synthèse totale de la griséoviridine, antibiotique de type streptogramine* (thèse de Doctorat, Université de Cergy-Pontoise, 2003). Le schéma rétrosynthétique de l'élaboration de la lactone (ester cyclique) soufrée correspondant au fragment Nord-Est de la griséoviridine **1** est présenté **figure 2** :



GP^i ($i = 1$ à 3) et X sont des groupes dont les structures seront précisées ultérieurement.

Figure 2 – Analyse rétrosynthétique de l'élaboration du fragment Nord-Est de la griséoviridine **1**

Nous étudions principalement la préparation des différents synthons, ainsi que l'étape de macrolactonisation du synthon **2** en fragment Nord-Est.

Obtention du synthon 4

Document 5 - Protocole expérimental

L'un des stéréoisomères du synthon 4, noté **4a**, est préparé à partir de l'oxyde de propylène **5** en deux étapes présentées **figure 3** :

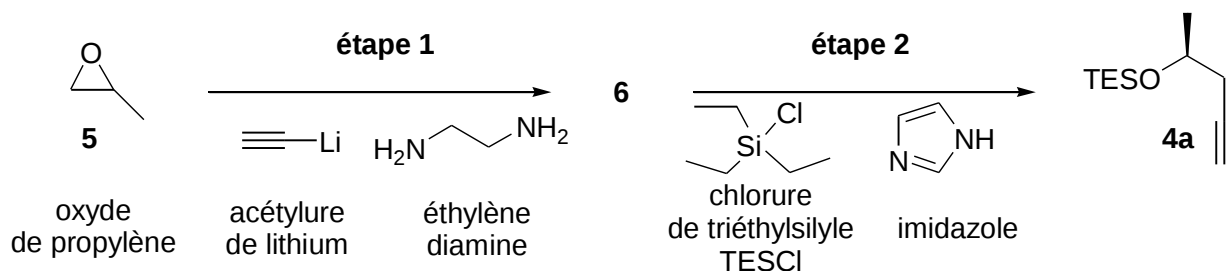


Figure 3 – Préparation de **4a**

L'obtention du composé **6** (**étape 1**) se fait selon le protocole opératoire suivant :

À une suspension du complexe acétylure de lithium–éthylènediamine (15,9 g, 0,17 mol) dans 120 mL de diméthylsulfoxyde de formule $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (DMSO) refroidi à 5 °C sous atmosphère de diazote, est ajouté l'oxyde de propylène (5,8 g, 100 mmol). Le milieu réactionnel est laissé 12 heures sous agitation et à température ambiante puis refroidi à 0 °C. On ajoute alors une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium NH_4Cl puis 120 mL de diéthyléther. La suspension alors obtenue est extraite avec du diéthyléther (3 fois 120 mL), les phases organiques regroupées sont lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique refroidie (5 fois 50 mL) et de chlorure de sodium (50 mL), puis séchées. Après élimination des solvants, le composé **6** (10 g, 80 mmol) de formule $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$, obtenu sous forme d'huile, est ensuite engagé, sans autre purification, dans la transformation suivante (**étape 2**).

Le spectre de résonance magnétique nucléaire RMN ^1H du composé **6**, réalisé dans le chloroforme deutéré CDCl_3 , présente les signaux regroupés dans le **tableau 3** :

protons	déplacement chimique en ppm	multiplicité	intégration
H_a	1,26	doublet	3 H
H_b	1,98	singulet large	1 H
H_c	2,04	triplet	1 H
H_d	2,29 - 2,39	multiplet	2 H
H_e	3,96	multiplet	1 H

Tableau 3 – Signaux du spectre RMN ^1H du composé **6**

Q25. Proposer une voie de synthèse de l'oxyde de propylène **5**, sous forme racémique, à partir d'un substrat et de tout réactif organique et inorganique de votre choix.

Q26. Quelle est la nature de la réactivité de l'acétylure de lithium ? Pourquoi opérer sous atmosphère de diazote ?

Q27. Proposer, à l'exclusion de dérivés d'éléments de la famille du lithium, un réactif autre que l'acétylure de lithium, de réactivité et de structure analogues, permettant de réaliser la transformation de **5** en **6**. Indiquer une méthode de préparation de ce réactif, à partir entre autres, d'acétylène $\text{HC}\equiv\text{CH}$ et de tout composé organique ou inorganique de votre choix.

Q28. Donner des éléments de justification à l'utilisation du DMSO, dans le protocole opératoire décrit pour la formation de **6**.

Q29. Écrire la formule topologique du composé **6**. Proposer un mécanisme simplifié rendant compte de sa formation.

Q30. Expliquer l'intérêt des opérations de lavage des phases organiques regroupées. Proposer une technique de séchage de la phase organique et de purification du composé **6**.

Q31. Attribuer les différents signaux, observés en RMN ^1H , aux protons du composé **6** désignés par une lettre indiciaire dans le **tableau 3** en justifiant leur multiplicité.

Q32. Commenter les quantités de réactifs introduites et déterminer le rendement brut pour l'étape de transformation **5** $\rightarrow$ **6**.

Q33. Peut-on utiliser un mélange racémique d'oxyde de propylène **5** pour former sélectivement le stéréoisomère **4a** ? Justifier. Représenter, dans le cas contraire, le stéréoisomère de **5a** permettant de former sélectivement **4a** à l'issue de ces deux étapes.

Q34. Justifier que l'imidazole utilisé dans l'étape **2** est un composé basique. Indiquer le site responsable de cette propriété. Préciser le rôle de l'imidazole dans cette étape.

Obtention du synthon 3 : activation électrophile de la cystine

Document 6 - La cystine et le groupe Boc

La cystine, représentée **figure 4**, est un dipeptide naturel formé de deux unités cystéine liées par un pont disulfure (liaison soufre-soufre). La cystéine intervient notamment dans la synthèse de la mélanine, pigment naturel de la peau et des cheveux et dans celle du coenzyme A.

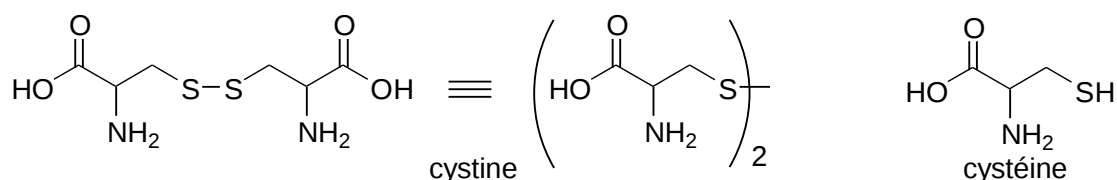


Figure 4 – Représentations de la cystine et de la cystéine

Le dicarbonate de di-*tert*-butyle, noté Boc_2O et représenté **figure 5**, permet la transformation, en présence de triéthylamine Et_3N , d'une amine primaire R_1NH_2 (ou secondaire $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, avec R_1 et R_2 des groupes alkyles) en carbamate dont la formation s'accompagne de *tert*-butanol (2-méthylpropan-2-ol) et de dioxyde de carbone :

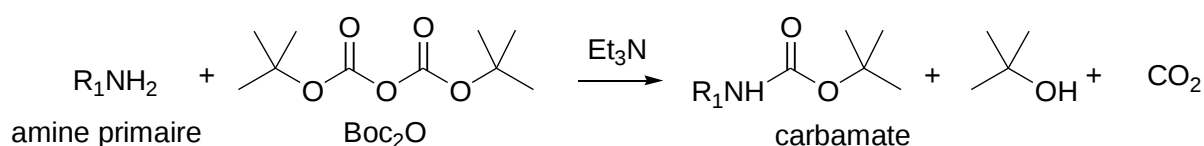


Figure 5 – Transformation d'une amine primaire en carbamate avec le dicarbonate de di-*tert*-butyle

Q35. Préciser la nature de la transformation de la cystéine en cystine. Justifier votre réponse.

Le synthon **3** est préparé à partir de la D-(+)-cystine **7** selon la séquence réactionnelle présentée **figure 6** :

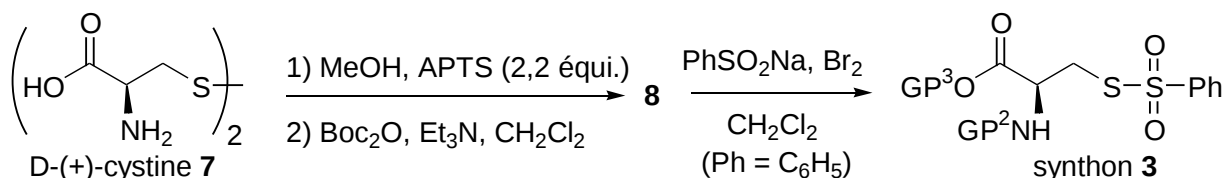


Figure 6 – Préparation du synthon **3**

Q36. Représenter la formule topologique du composé **7b** formé à partir de la D-(+)-cystine **7** et du méthanol en présence de 2,2 équivalents d'acide para-toluène sulfonique (APTS). Préciser le rôle de l'APTS, son intérêt et discuter des proportions (2,2 équivalents) utilisées. Proposer un mécanisme pour la formation de **7b**.

Q37. Proposer deux protocoles expérimentaux pouvant être mis en œuvre pour optimiser la formation du composé **7b** à partir de la D-(+)-cystine **7**.

Q38. Représenter la formule topologique du composé **8**. Proposer un mécanisme pour la formation du *tert*-butanol, du dioxyde de carbone et du composé **8** à partir de **7b**. Il est recommandé d'adopter une écriture simplifiée des molécules concernées pour décrire ce mécanisme.

Q39. Justifier que la transformation de **8** en synthon **3** permet d'activer l'électrophilie du soufre de la cystéine.

Formation du synthon **2** : formation de la liaison S-C

Le composé **4a** est traité à basse température par une solution de méthyllithium (MeLi) dans le THF. On observe alors un dégagement gazeux. Lorsque celui-ci cesse, le synthon **3** est additionné. Après traitement opératoire usuel, le synthon **2** est alors isolé avec un rendement de 74 % :

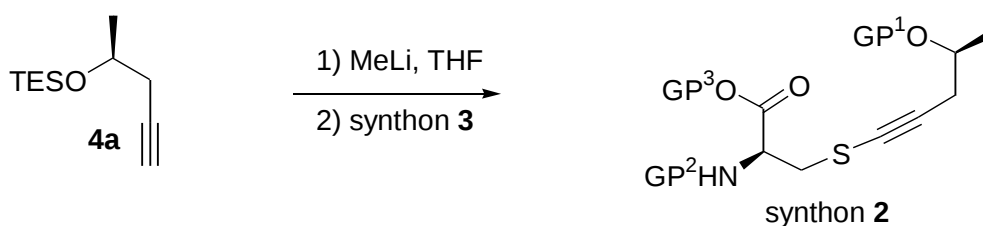


Figure 7 – Transformation du composé **4a** en synthon **2**

Q40. Indiquer la formule du gaz formé ainsi que la nature de la transformation mise en jeu lors de sa formation.

L'hydrolyse du synthon **2** en alcool **9**, de formule $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NS}$, est réalisée dans le méthanol à l'aide d'Amberlyst 15 solide. L'Amberlyst 15 est une résine dont le motif est représenté **figure 8** :

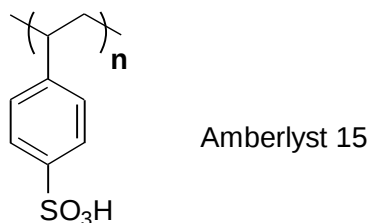


Figure 8 – Représentation du motif de l'Amberlyst 15

Q41. Préciser la formule topologique du monomère susceptible de conduire à la formation d'Amberlyst 15. Préciser le rôle et l'intérêt de cette résine dans l'étape de transformation de **2** en **9**.

L'action sur **9** d'une solution aqueuse de lithine (LiOH) conduit, avec un rendement supérieur à 90 %, à la formation d'un solide ionique **10** dont l'hydrolyse acide conduit au composé **11** représenté **figure 9** :

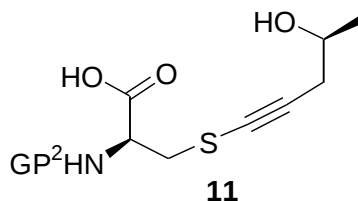


Figure 9 – Représentation du composé **11**

Q42. Proposer une formule topologique pour les composés **9** et **10**. Nommer la transformation **9** → **10**. Pourquoi les transformations **6** → **4a** et **2** → **9** sont-elles nécessaires dans cette approche de synthèse du synthon **2** ?

Macrolactonisation selon la réaction de Mitsunobu

Document 7 - Réaction de Mitsunobu

La réaction de Mitsunobu permet une transformation stéréosélective des alcools par activation de leur électrophilie. Elle est compatible avec une grande variété de groupes fonctionnels nucléophiles tels que les acides carboxyliques. Les conditions opératoires mettent en jeu les réactifs suivants : triphénylphosphine et diéthylazodicarboxylate ou DEAD représentés **figure 10**. Ces conditions permettent l'activation nucléophile de la fonction acide carboxylique par le DEAD et l'activation électrophile de la fonction alcool par la triphénylphosphine Ph_3P . La réaction de Mitsunobu a été développée pour réaliser, entre autres, à haute dilution des macrolactonisations schématisées de façon générale **figure 10** à partir d'acide carboxylique hydroxylé.

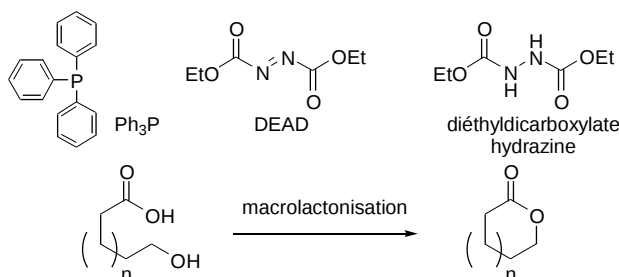


Figure 10 – Représentations de la triphénylphosphine, du DEAD, de la diéthylazodicarboxylate hydrazine et schématisation de macrolactonisation à partir d'acide carboxylique hydroxylé

Un des mécanismes décrit pour cette macrolactonisation stéréosélective est le suivant :

- **étape 1** : addition nucléophile de type 1,4 de la triphénylphosphine sur le DEAD ;
- **étape 2** : activation de la nucléophilie de l'acide carboxylique selon un équilibre acidobasique ;
- **étape 3** : activation de l'électrophilie de l'alcool et formation de diéthylazodicarboxylatehydrazine représentée **figure 10** ;
- **étape 4** : macrolactonisation selon une étape concertée stéréosélective.

Q43. Montrer que le DEAD présente deux types de sites électrophiles. Proposer un mécanisme pour la macrolactonisation à partir des quatre étapes décrites (**document 7**, page 10). Quel peut être le moteur de la réaction de Mitsunobu par analogie avec une réaction connue ? Nommer le mécanisme limite de l'**étape 4** et préciser la nature de sa stéréosélectivité.

L'étape de macrolactonisation stéréosélective est réalisée à haute dilution à partir du composé **11**.

Q44. Représenter la formule topologique de la macrolactone **12** formée dans ces conditions à partir de **11**.

Aminocarbonylation

La lactone **12** est transformée en iodolactone **13**, représentée **figure 11**, selon une suite de transformations non décrites. L'iodolactone **13**, en solution dans l'acétonitrile CH_3CN , est traitée à 50°C par du monoxyde de carbone (8 bar), de l'amine propargylique, en présence du complexe de palladium $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, noté PdCl_2L_2 avec $\text{L} = \text{PPh}_3$. On obtient alors le fragment Nord-Est selon une réaction d'aminocarbonylation mise au point par R.F. Heck, prix Nobel de Chimie en 2010.

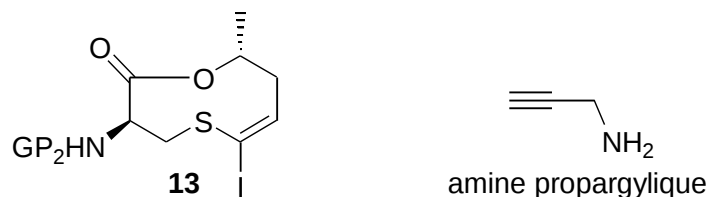


Figure 11 – Représentations de l'iodolactone **13** et de l'amine propargylique

Le cycle catalytique proposé pour cette transformation est présenté **figure 12** dans laquelle l'iodolactone **13** est notée $\text{R}'\text{-I}$ et l'amine propargylique R_1NH_2 .

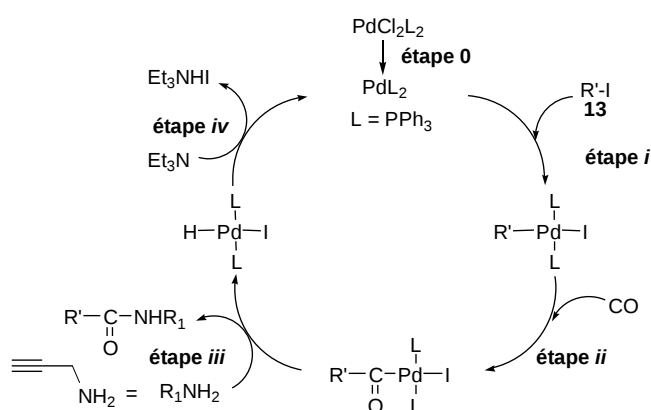


Figure 12 – Cycle catalytique proposé pour la réaction d'aminocarbonylation

Q45. Écrire l'équation de la réaction d'aminocarbonylation réalisée à partir de l'iodolactone. Préciser la nature de la catalyse.

Q46. Identifier le précurseur et le catalyseur de cette transformation. Déterminer la variation du degré d'oxydation du palladium au cours de l'**étape 0** du cycle catalytique et indiquer la nature des **étapes i, ii et iv**.

Q47. Représenter la formule topologique du fragment Nord-Est obtenu à partir de **13**.

On étudie grâce à la théorie des orbitales moléculaires la nature de la liaison Pd-CO du complexe formé lors de l'**étape ii** du cycle catalytique. On indique, **figure 13**, les niveaux d'énergie et la représentation conventionnelle de l'une des OM du monoxyde de carbone :

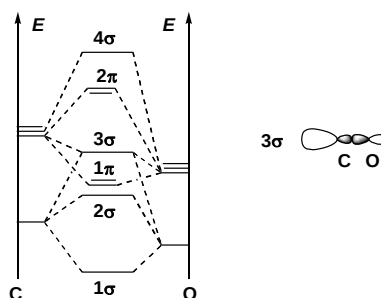


Figure 13 – Représentation du diagramme d'énergie des OM de CO

Pour l'étude de la liaison Pd-CO par la théorie des orbitales moléculaires, on se limite pour les orbitales du palladium aux seules OA d et pour celles de CO à ses seules OM frontalières. La liaison métal-CO dans un complexe organométallique peut être décrite par deux phénomènes :

- transfert électronique du ligand vers le métal appelé donation ;

- transfert électronique du métal vers le ligand appelé rétro-donation.

On suppose que le ligand carbonyle CO est lié au palladium selon l'axe Oz, axe internucléaire de la liaison CO.

Q48. Justifier que les énergies des orbitales atomiques 2s, 2p de l'oxygène sont plus faibles que celles du carbone. Écrire la configuration électronique du monoxyde de carbone dans son état fondamental. Quel est l'ordre de liaison ?

Q49. Représenter un schéma de Lewis du monoxyde de carbone en accord avec cet ordre de liaison. Indiquer, à partir de ce schéma, l'atome du ligand CO qui se lie au métal.

Q50. Identifier les OM frontalières de CO. Proposer une représentation conventionnelle des OM basses vacantes de CO. En déduire une schématisation des interactions orbitales responsables des phénomènes de donation et de rétro-donation mis en jeu dans la liaison Pd-CO.

Données

Énergies des OA 3s et 3p du sodium : $-5,2 \text{ eV}$; $-3,1 \text{ eV}$

Énergie de l'OA 1s de l'hydrogène : $-13,6 \text{ eV}$

Constantes d'acidité à 298 K :

couples	$\text{RCOOH}/\text{RCO}_2^-$	$\text{R-NH}_2/\text{RNH}_3^+$	RSH/RS^-	ROH/RO^-	$\text{RC}\equiv\text{CH}/\text{RC}\equiv\text{C}^-$	H_2/H^-
pKa	4 – 5	9 – 10	10 – 13	16 – 19	25	35

Table 1 – Ordre de grandeur de quelques pKa de couples acido-basiques

Données RMN ^1H :

Proton	-CH-C-	-CH-C=C-	H-C $\equiv$ C-	-CH-C=O	-CH-OR	-CH=C-	-CH=O
δ (ppm)	0,9 – 1,3	1,6 – 2,5	1,8 – 3,1	2,0 – 3,0	3,3 – 3,7	4,5 – 6,0	9,5 – 10,0

Table 2 – Valeurs de déplacements chimiques δ du proton en RMN ^1H

	-CH-CH-	<i>cis</i> -CH=CH-	<i>trans</i> -CH=CH-	HC $\equiv$ C-CH-
J (Hz)	6 – 20	0 – 12	12 – 18	1 – 3

Table 3 – Valeurs de constantes de couplage en RMN ^1H

