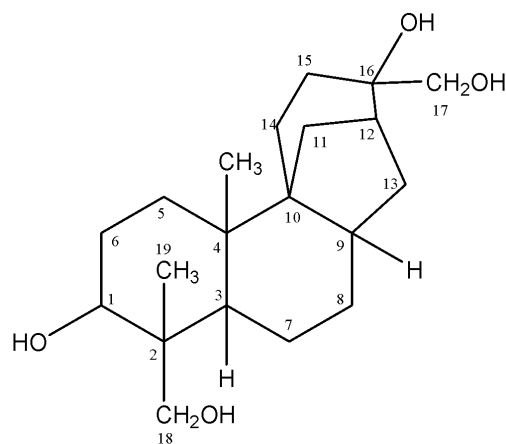


Problème : synthèse de l'aphidicoline

L'aphidicoline est une drogue utilisée en biologie cellulaire et en oncologie (traitement du cancer) car elle semble posséder une action inhibitrice de l'enzyme ADN-polymérase impliquée dans le mécanisme de réplication de l'ADN, interrompant ainsi le cycle de division cellulaire. Elle est aussi testée parfois avec succès en association avec le Carboplatine™ dans le traitement de cancers. La synthèse totale de ce produit a été réalisée par plus de 6 équipes entre 1979 et 1983, illustrant l'intérêt de cette molécule.



Aphinicoline

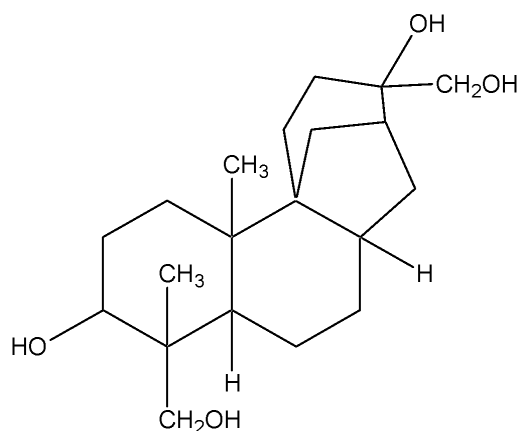
Le but de ce problème est d'étudier la synthèse « historique » réalisée par Trost, Nishimura et Yamamoto, publiée en 1979 dans le *Journal of the American Chemical Society* (1979, 101, 1328-1330).

NOTE IMPORTANTE : De nombreuses questions sont indépendantes. Les indications de l'énoncé peuvent être utilisées sans démonstration pour avancer dans la résolution des questions. Ne pas se laisser effrayer par la taille des molécules !

Remarque : Lorsqu'on vous demande un mécanisme ou que vous devez étudier une fonction, vous pouvez ne représenter que la partie de la molécule qui vous intéresse.

Questions générales

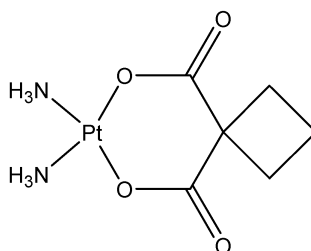
1. L'aphidicoline active, extraite du champignon *Cephalosporium aphidicola*, possède une stéréochimie bien précise. Quels sont les carbone asymétriques de l'aphidicoline ?



Aphinicoline

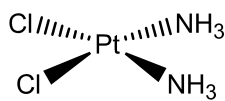
2. Quel est le nombre de stéréoisomères pour cette molécule ? Justifier avec soin la réponse.

Nous avons vu qu'on pouvait utiliser l'aphidicoline en association avec un complexe d platine : le Carboplatine.



Carboplatine

Un dérivé du platine est utilisé dans le traitement des cancers : le **Cisplatine**. C'est un complexe plan carré de platine de formule $[\text{Pt}(\text{Cl})_2(\text{NH}_3)_2]$:

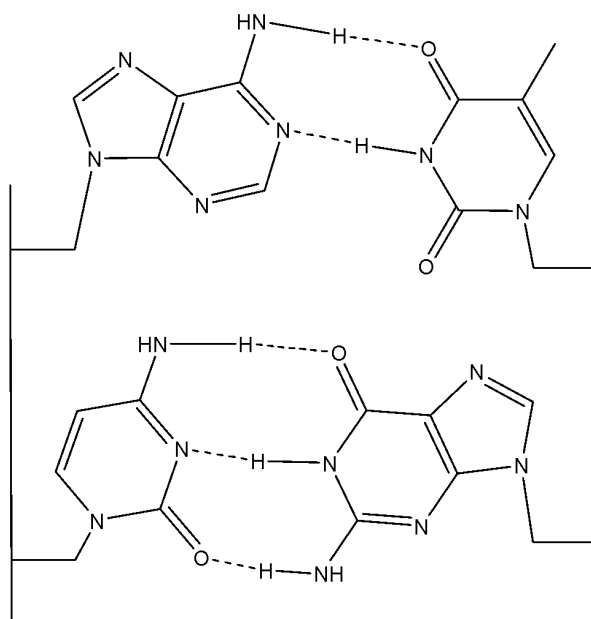


Cisplatine

3. Quels sont les atomes liés au platine ? Que peut-on dire des propriétés acido-basiques de Lewis de Pt^{2+} et des ligands ?

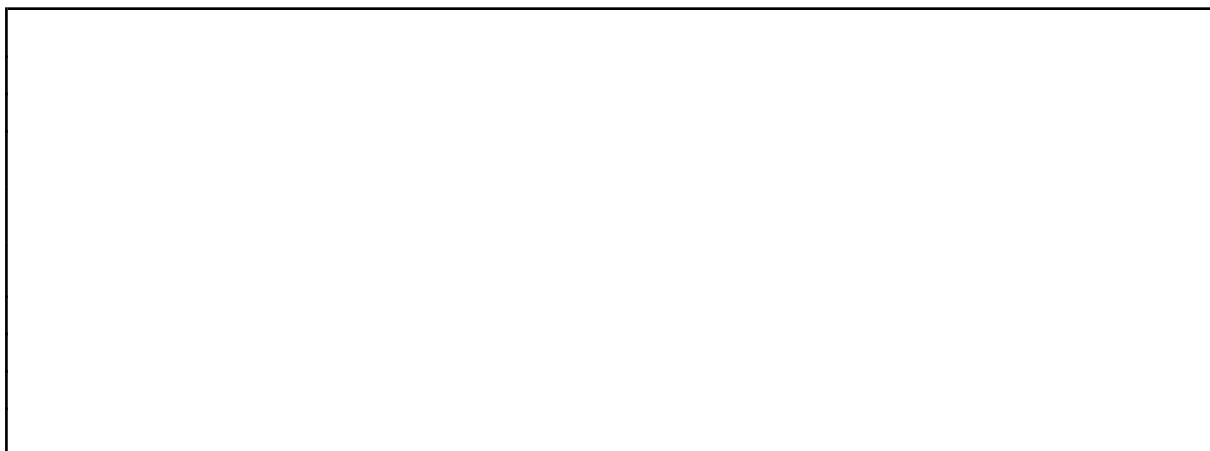
4. Ce complexe possède un . Lequel ? Comment pourriez-vous le nommer par analogie avec le Cisplatine ?

Dans la cellule, le Cisplatine pénètre dans le noyau et interagit avec l'ADN en formant un complexe où chaque ligand ammine est remplacé avec rétention (conservation) de configuration par un atome du brin d'ADN.



Structure d'une séquence d'ADN

5. Quels atomes de l'ADN sont susceptibles de former un complexe avec le platine ? Préciser par un schéma sommaire l'allure du complexe en indiquant les atomes liés au platine et le brin d'ADN (on admet que le complexe ne se forme que sur un seul brin).

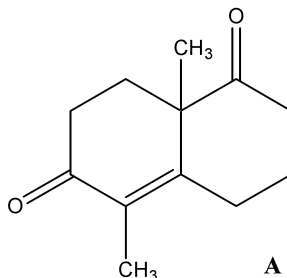


6. L'isomère du Cisplatine de la question 4 aura-t-il une activité comparable ? Vous pourrez représenter le produit obtenu sur un schéma du même type qu'à la question 5.



Première partie de la synthèse

On va maintenant étudier la première partie de la synthèse. On part du produit **A** : la Δ^4 -4,10-diméthyl-3,9-dione.

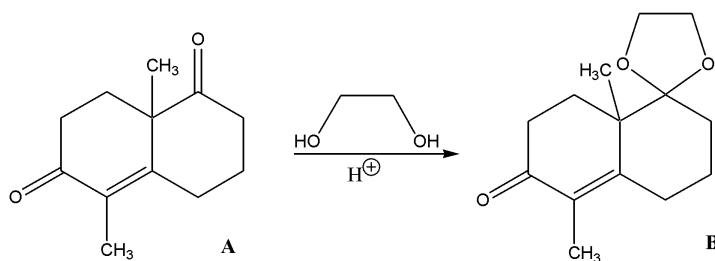


7. Quelles caractéristiques simples la molécule **A** présente-t-elle (il n'est pas interdit de se servir du nom...)?

8. Les deux fonctions oxygénées présentent des propriétés différentes. Ainsi, en IR, la bande d'élongation de la liaison C=O apparaît pour deux valeurs, $\sigma = 1695 \text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 1710 \text{ cm}^{-1}$. Attribuer à chaque liaison C=O son nombre d'onde.

9. La $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ présente deux sites électrophiles. Identifiez-les en justifiant soigneusement la réponse.

Dans la première étape, on fait réagir **A** avec de l'éthane-1,2-diol en présence d'un acide de Bronsted pour obtenir le produit **B**.

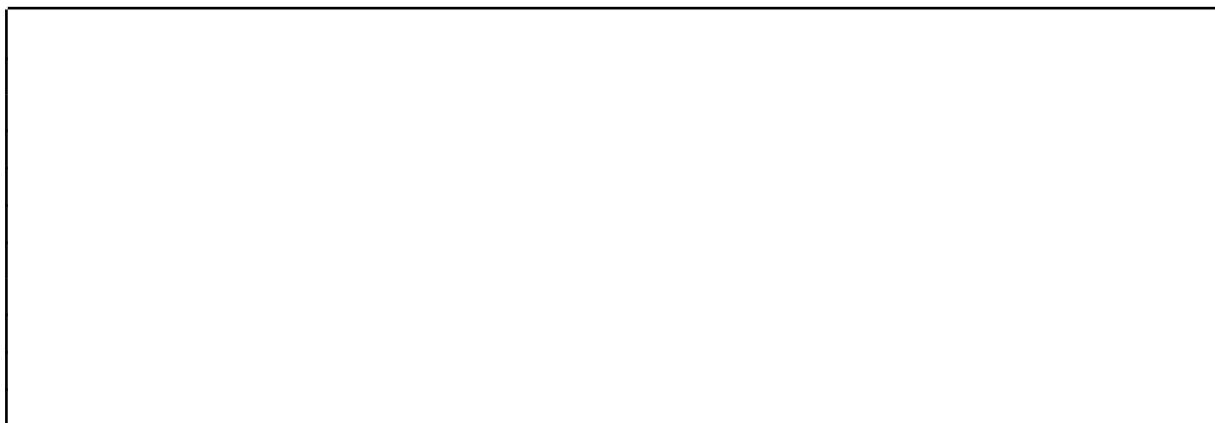


10. Proposer un mécanisme pour le passage de **A** à **B** sachant que l'acide est un catalyseur de cette réaction. On ne représentera que la partie de la molécule qui réagit.



On met en présence dans l'ammoniac liquide (-78°C) **dB** et d'ion hydrure, obtenu par la réduction du solvant NH_3 par le lithium métal.

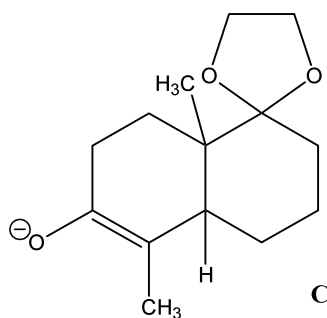
11. les propriétés nucléophiles de l'ion hydrure. À l'aide de la question 9 déterminer quels sont les produits.



12. Le produit obtenu est un énolate. Expliquer la stabilité de cette espèce.

13. Quel est l'intérêt d'avoir d'abord fait réagir l'éthane-1,2-diol sur **A** puis l'ion hydruure, et non l'inverse ?

On obtient ainsi intermédiairement le produit **C** en solution dans l'éther thylique :

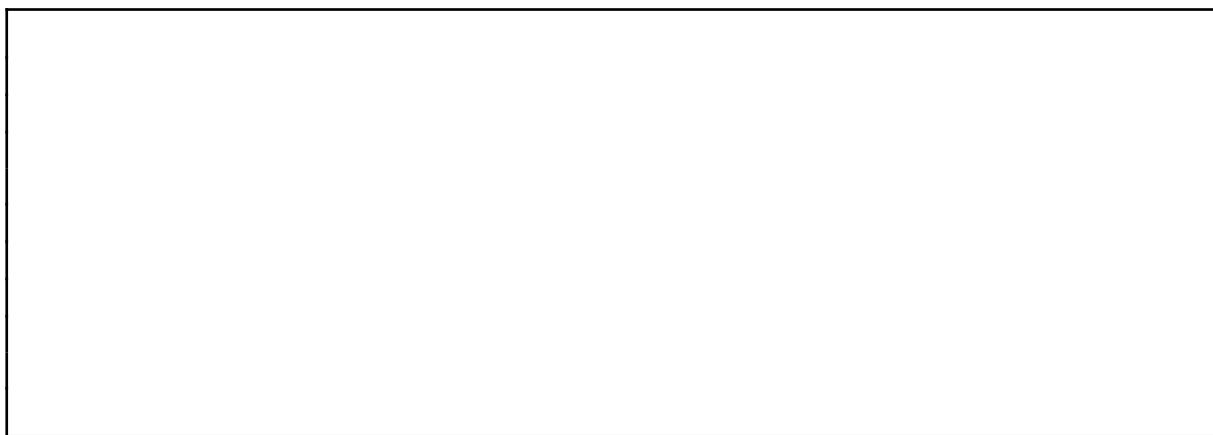


On fait barboter dans cette solution du méthanal gazeux (nom commun : formaldéhyde). On obtient après hydrolyse en milieu tamponné neutre le produit **E** présentant les caractéristiques suivantes :

$$\text{IR : } \sigma = 3500 \text{ cm}^{-1}$$

$$\sigma = 1695 \text{ cm}^{-1}$$

14. Donner la formule développée de **E** en attribuant les valeurs IR aux liaisons correspondantes et en proposant un mécanisme pour la réaction **C**→**E**.



Au milieu réactionnel on ajoute un équivalent d'hydruure de *bis(isopropyl)tertbutylaluminium*, noté R_3AlH . un donneur d'ions hydruure H^- . Cet hydruure va réagir sur **E**.

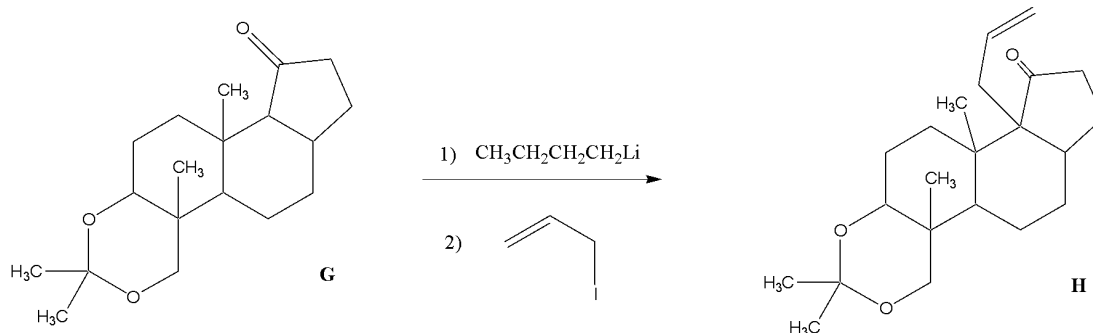
15. Par analogie avec la question 9, sur quels sites de la molécule l'hydruure peut-il réagir ? Quel sera le produit obtenu après hydrolyse ? Détailler le mécanisme. (On notera ce produit **F**).



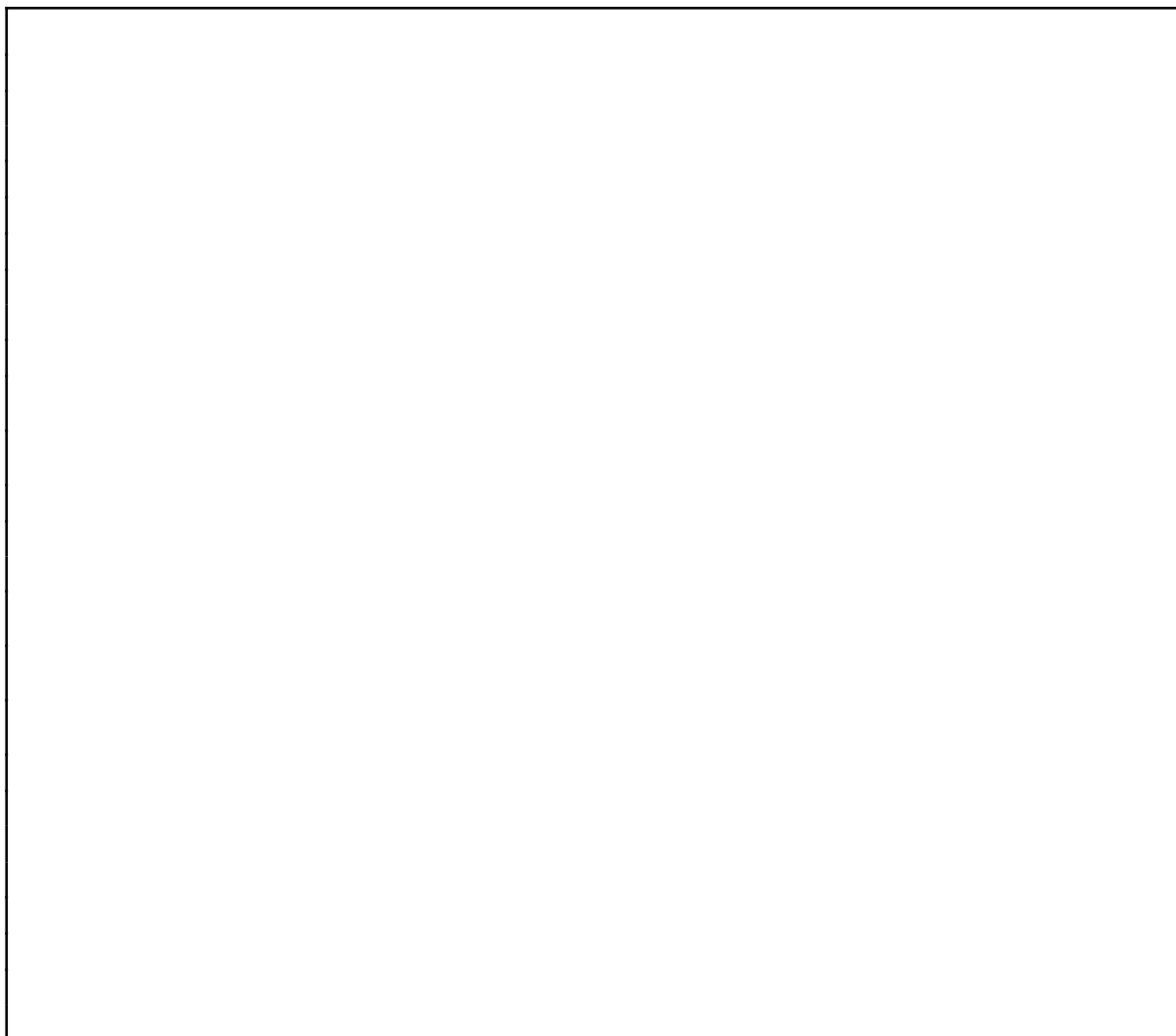
Deuxième partie de la synthèse

A l'aide de réactions qui ne seront pas étudiées ici, on passe du produit **F** au produit **G**.

On ajoute à une solution de **G** dans le THF du butyllithium, qui est une base très forte, puis du 3-iodopropène (iodure d'allyle) pour donner **H**.



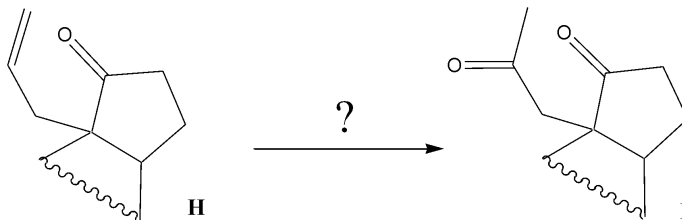
16. Quelles précautions expérimentales faut-il prendre organomagnésien ? Dessiner avec le maximum de le montage expérimental de la préparation de PhMgBr (par exemple) dans l'éther .



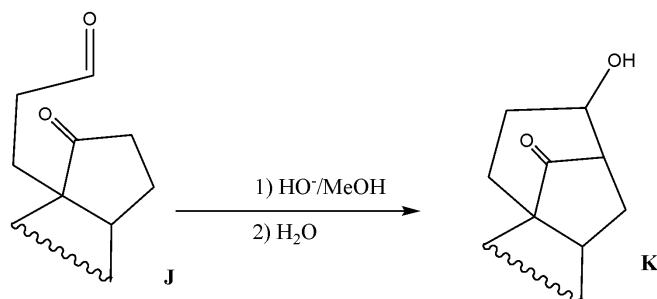
17. Quels sont les deux produits obtaddition du butyllithium dans le milieu ? Que devient le butyllithium ? Donner le mécanisme d passage **G**→**H**.



18. Quelle séquence réactionnelle (réactifs, mécanisme quand vous le connaissez) proposeriez-vous pour passer de **H** à **I** ?



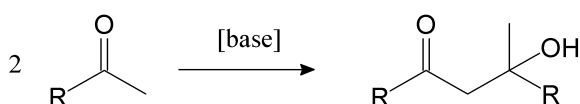
On sait par ailleurs très bien convertir **H** en **J**.



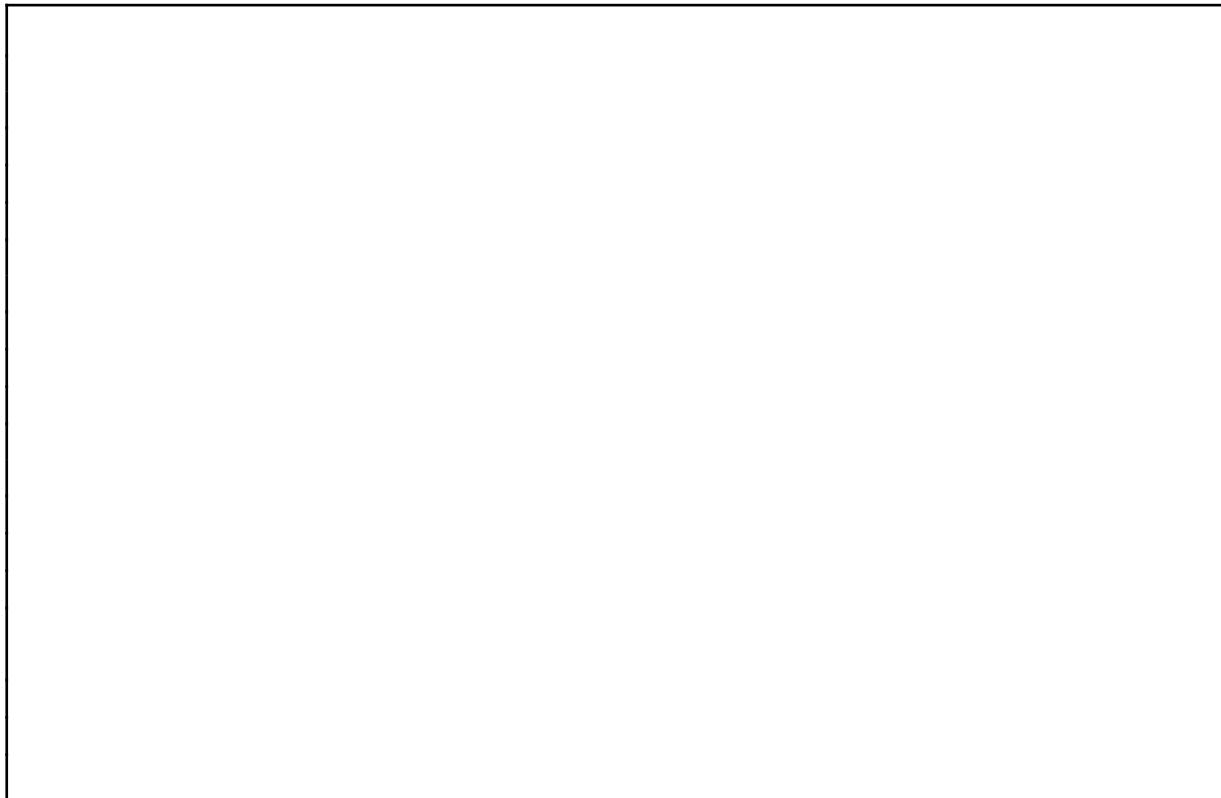
19. Proposez de manière succincte un (ou plusieurs) moyen(s) d'obtenir **J** à partir de **H**. (cette question est indépendante).

On ajoute de la potasse KOH à la solution de **J** dans le méthanol CH_3OH . Le méthanol est suffisamment polaire pour dissocier KOH en $\text{K}^+ + \text{OH}^-$. **K**.

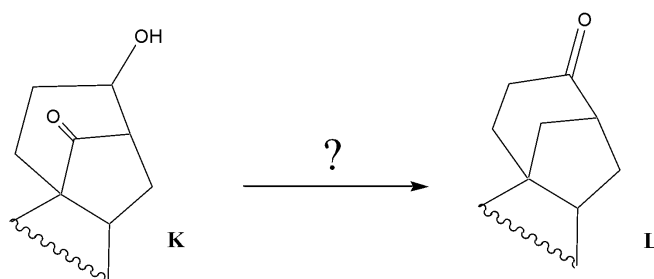
20. Comment s'appelle la réaction suivante entre deux cétones en milieu basique ? En donner le mécanisme schématisé.



21. En appliquant la même réaction aux deux fonctions carbonyles de la molécule **J**, donner un mécanisme détaillé de la transformation **J**→**K**.



La synthèse est presque terminée. Il faut maintenant convertir **K** en **L**.



22. Quels réactifs proposez-vous pour cette transformation ?





La fin de la synthèse n'est pas très difficile maintenant qu'on a **L**. Mais on n'obtient pas l'aphidicoline avec une pureté satisfaisante, et il faudra attendre quelques années pour avoir une superbe synthèse parfaitement énantiosélective.

