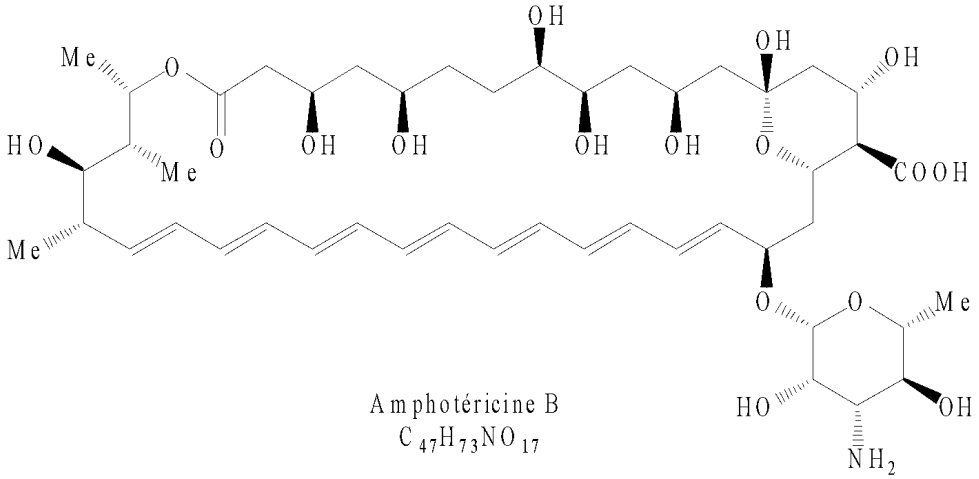
SUJET ENS 2009 PARTIE ORGA

Numérotation linéarisée

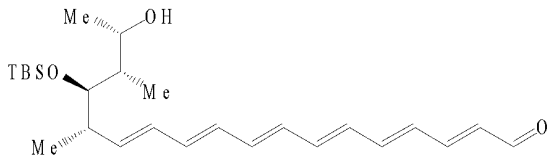
SYNTHÈSE D'UN ANTIBIOTIQUE

L'amphotéricine B est un antibiotique antifongique. Cette molécule est utilisée pour traiter certaines mycoses profondes. A l'origine, cette molécule était extraite de la bactérie *Streptomyces nodosus*. En 1987, K. C. Nicolaou a proposé une synthèse totale de cette molécule.

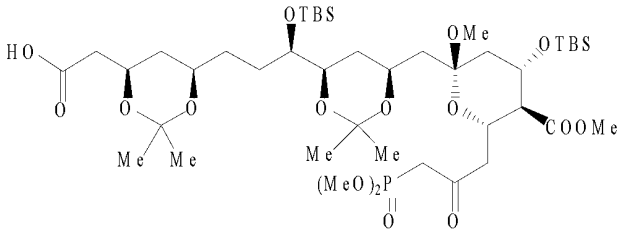


Amphotéricine B
$C_{47}H_{73}NO_{17}$

Pour obtenir ce macrocycle on couple les deux synthons **A** et **B** par des méthodes que l'on étudiera dans la dernière partie.



Synthon A



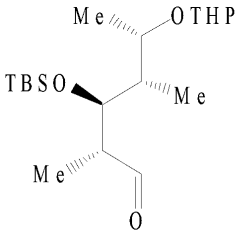
Synthon B

*Ce problème comporte quatre annexes. Dans l'**Annexe A**, on trouvera la séquence réactionnelle associée à la synthèse de **C**. Dans l'**Annexe B**, sont répertoriées des informations sur la réaction d'aldolisation diastéréosélective. L'**Annexe C** présente la séquence réactionnelle de la synthèse de **B**. Enfin l'**Annexe D** rassemble des données relatives aux abréviations utilisées dans le problème ainsi que des données spectroscopiques.*

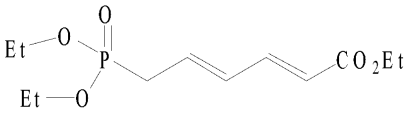
Les formules des molécules doivent, sauf avis contraire, faire apparaître la stéréochimie de ces dernières. Dans l'écriture des mécanismes, les formules de Lewis sont exigées.

Synthèse du synthon A

L'analyse rétrosynthétique de **A** montre que l'on peut obtenir cette molécule à partir du synthon **C** et du composé **D** commercial.



C



D

Synthèse de **C**

La séquence réactionnelle de la synthèse de C est donnée en ***Annexe A***.

Première séquence de la synthèse : passage de 0 à 5.

1. Donner, en justifiant, la configuration absolue (descripteur stéréochimique) des centres stéréogènes de **0**. Ce composé est-il chiral ? Justifier.

Le composé de départ **0** réagit avec l'orthoester $(EtO)_3CH$ pour donner **1**. Le composé **1** est ensuite dissous dans du THF (tétrahydrofurane) anhydre et mis en présence de $LiAlH_4$ pour conduire, après hydrolyse, au composé **2**.

2. Pourquoi fait-on agir un orthoester sur **0** avant de faire agir $LiAlH_4$? Identifier le produit **2** et justifier l'emploi de THF anhydre.

L'action de PCl_3 sur le composé **3** est une étape essentielle de cette séquence car elle induit la stéréochimie du produit final **5**.

3. Donner la structure de **3.** Pourquoi réalise-t-on la transformation de **2** en **3** avant de faire agir PCl_3 ?

Le composé **4** est mis en présence de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans le méthanol. Il se forme alors dans le milieu un intermédiaire réactionnel anionique qui évolue spontanément vers la formation du composé **5**.

4. Sachant que le sous-produit de formation de l'intermédiaire réactionnel est HCOOMe, proposer une structure pour l'intermédiaire réactionnel, puis un mécanisme pour sa formation faisant intervenir le solvant et une étape d'addition-élimination.

5. En analysant le mécanisme de la formation de **5** à partir de l'intermédiaire réactionnel, expliquer la stéréochimie de **5**, puis montrer en quoi l'action de PCl_3 induit la stéréochimie **5**.

Deuxième séquence de la synthèse : passage de 5 à C :

6. A l'aide d'une analyse du mécanisme de la réaction permettant le passage de **5** à **6**, déterminer, en justifiant, le nombre de stéréoisomères obtenus lors de cette réaction. Dessiner le(s) produit(s) de cette réaction.

7. Sachant que **8** possède un cycle à 5 chaînons, donner la structure de **8** et le mécanisme de sa formation. Préciser le rôle de l'acide paratoluènesulfonique (APTS). Quelles autres structures de **8** sont envisageables ?

Passage de 8 à 9.

Dans un ballon passé à l'étuve, 1,40 g de **8** est dissous dans 44 mL de dichlorométhane anhydre. On ajoute ensuite 1,5 g de tamis moléculaire dont la taille des pores est de 400 pm, et 3,76 g de chlorochromate de pyridinium (PCC). On laisse la réaction se dérouler pendant 2h30 avant de réaliser des lavages à l'éther diéthylique anhydre pour isoler et purifier le produit **9** de la réaction.

8. Donner la structure de **9**. Quelle est la nature de la réaction **8** → **9** ?

9. Quelle réaction parasite se produirait sans l'utilisation de solvants anhydres et d'une verrerie passée à l'étuve ?

10. Quel est le rôle du tamis moléculaire ?

11. Quelles modifications spectrales en IR et RMN peut-on attendre lors du passage de **8** à **9** ?

12. Proposer un réactif chimique permettant de caractériser **9**.

Passage de 10 à 12.

On dissout 7,0 mmol du composé **10** dans du THF fraîchement distillé. Le montage est placé sous atmosphère inerte d'argon et refroidi à – 40 °C. On ajoute alors 15,4 mmol de $LiBH_4$. Après hydrolyse et purifications, on obtient le produit **11.** Pour caractériser ce produit, on réalise son spectre IR et on compare à celui du réactif **10**. Les bandes observées sont :

- Réactif **10** : 3470 ; 3060 ; 2900 ; 1780 ; 1695 en cm^{-1}
- Produit **11** : 3405 ; 2900 en cm^{-1}

13. Attribuer les signaux du spectre IR de **10**. En déduire une structure pour **11**.
14. Quelle est la nature de la réaction **10** → **11** ? Pourquoi distille-t-on le THF et pourquoi se place-t-on sous argon ?
15. Proposer réactifs et conditions expérimentales précises afin de réaliser de manière quasi-quantitative (rendement > 90 %) la réaction **11** → **12**.

16. Donner, en justifiant, les configurations absolues (descripteur stéréochimique) de centres stéréogènes de la molécule **C**. On ne tiendra pas compte des centres stéréogènes introduits par la présence du groupement THP.

Comprendre la stéréochimie relative de C.

Le passage de **9** à **10** est une étape clé de la synthèse stéréocontrolée du synthon **C**. Il s'agit d'une étape d'aldolisation diastéréosélective qui permet d'obtenir l'isomère souhaité du composé **C** de manière largement majoritaire.
Pour comprendre la sélectivité de cette réaction, on utilise un modèle simple dont les données sont dans l'***Annexe B***.

Formation de l'énolate :

Dans un ballon, on dissout 1,53 g du composé **S** dans 13 mL de dichlorométhane sous atmosphère d'argon. La solution est refroidie à 0 °C. On ajoute ensuite, goutte à goutte, un mélange de 1,05 équivalent de $(n\text{-}Bu)_2BOTf$ et 1,2 équivalent de $(i\text{-}Pr)_2NEt$. Le bore ayant une grande affinité pour l'oxygène, l'énolate formé **T** est présent sous la forme dessinée sur la figure a de l'***Annexe B***. La stéréochimie de la double liaison C=C formée conditionne la sélectivité de l'aldolisation. Les conditions opératoires favorisent la formation de l'énolate **T** de configuration *Z*.

17. Quel est le rôle de l'amine dans la réaction de formation de **T** ?
18. Proposer un mécanisme pour la formation **T**.

Etude de l'aldolisation

Pour cette étude on considère la réaction modèle de la figure b de l'***Annexe B***. Sur cette figure, on définit les aldols Syn et Anti. Cette définition impose l'écriture de la chaîne carbonée en « zig-zag » (voir figure b ***Annexe B***).
Cette réaction d'aldolisation passe par un état de transition cyclique à 6 centres où le bore est complexé aux atomes d'oxygène de l'aldéhyde et de l'énolate. A l'instar du cyclohexane, cet état de transition adopte une conformation chaise. On notera que la géométrie plane de la double liaison C=C de l'énolate et la configuration *Z* de cette dernière contraignent les groupements X et R_2 à prendre une position axiale dans l'état de transition.
La formule plane de cet état de transition est présentée sur la figure b de l'***Annexe B***. Les liaisons en pointillés représentent les liaisons en cours de rupture ou de formation.

19. Dessiner en perspective les deux états de transition envisageables avec un énolate *Z*.
20. Déterminer, en justifiant votre réponse, à quel produit, après hydrolyse, conduit chacun de ces états de transition.
21. Etudier la stabilité relative de chacun de ces états de transition.
22. Quand on conduit la réaction à –78 °C, on obtient majoritairement le couple d'énantiomère Syn. Proposer une interprétation.
23. Dans ces conditions opératoires, quelle est la proportion relative de chaque énantiomère Syn ?
24. A -78°C, comment évolue le rapport Syn/Anti avec l'encombrement du groupement X ? Justifier.

Application à la transformation de 9 en 10.

25. Les stéréoisomères Anti du composé **10** ne sont pas présents dans le brut réactionnel. Proposer une explication à cette absence.
26. Dessiner le stéréoisomère de **10** (que l'on notera **10'**) que l'on s'attend à obtenir dans le brut réactionnel mélangé avec **10**.
27. Le rapport (**10** :**10'**) vaut (11 :1). Est-ce conforme aux attentes du modèle proposé précédemment ? Quelle propriété des groupements X et R_2, négligée dans ce modèle, peut expliquer ce résultat ?
28. Dessiner l'état de transition de la réaction d'aldolisation conduite à –78 °C entre l'énolate issu de **S** de configuration *E* et **9**. En déduire le produit que l'on aurait obtenu.

Obtention du synthon A

A est obtenu à partir du synthon **C** par une séquence réactionnelle multi-étapes. Deux étapes consistent à faire réagir un équivalent de **D** suivant une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Cette réaction, analogue à une réaction de Wittig, est *E*-sélective.

Etude la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons sur un exemple

La figure 1 présente un exemple de réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

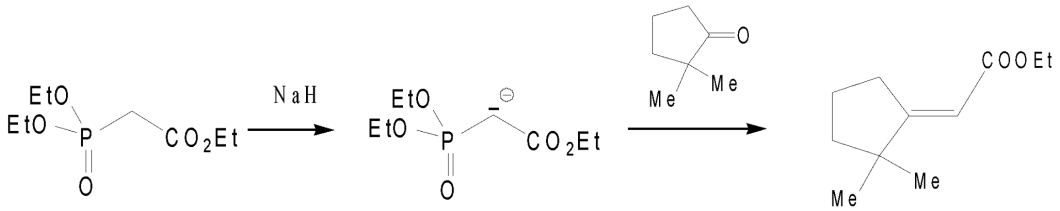


Figure 1 : exemple de réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

Le phosphonate $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$ est préparé à partir de $P(OEt)_3$ et du bromoacétate d'éthyle $Br\text{-}CH_2COOEt$. Sachant que :

- le mécanisme est séquentiel
- la première étape est une substitution nucléophile dans laquelle le phosphite de triéthyle $P(OEt)_3$ est le nucléophile
- le sous-produit de la réaction est le bromo-éthane

29. Ecrire une formule de Lewis du phosphite de triéthyle $P(OEt)_3$.
30. Identifier les sites nucléophiles et électrophiles sur le phosphite de triéthyle et le bromoacétate d'éthyle.
31. Proposer un mécanisme pour la formation du phosphonate.

32. Quel est le rôle de NaH dans la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons? Quel est l'intérêt d'utiliser ce réactif?

Application à la synthèse de A

Dans une première étape, on introduit dans le milieu les composés **C**, **D** et le diisopropylamidure de lithium (LDA). On obtient alors le produit **13.** Le passage de **13** à **A** se fait par une série d'étapes parmi lesquelles on trouve l'action du deuxième équivalent de **D**.

33. La réaction entre le LDA est le phosphonate **D** est quantitative. Expliquer.
34. Donner la structure du composé **13**.
35. Proposer une série de réactions permettant d'aboutir à **A**.

Précision : la déprotection d'une fonction alcool protégée par un groupement tétrahydropyrane (THP) se fait par l'action du méthanol en présence d'un catalyseur acide.

Synthèse du synthon B

Le synthon **B** est obtenu par le couplage de 3 synthons : les molécules **E**, **F**, et **G** dont les structures sont représentées sur la figure 2. Dans cette partie on ne s'intéresse pas à la synthèse de ces briques élémentaires mais à leur assemblage pour former **B**.

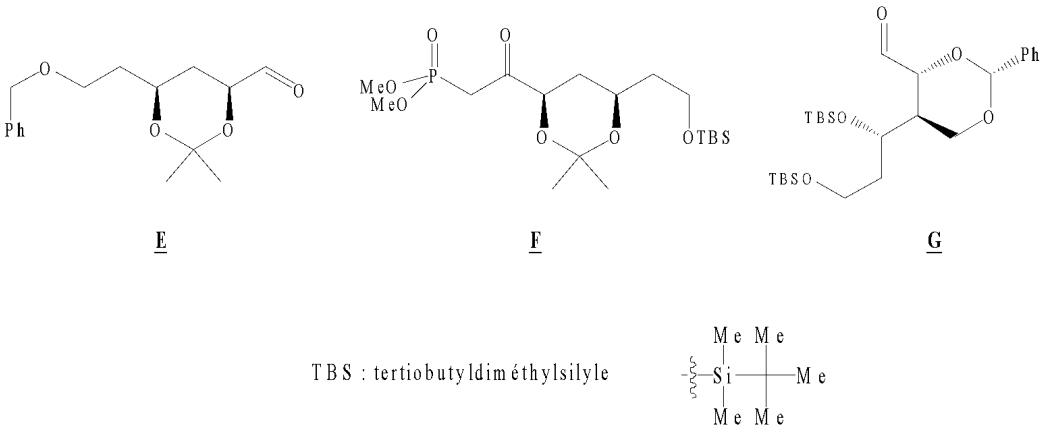


figure 2 : synthons pour la synthèse de **B**.

Dans la suite de cette partie, on rencontrera les groupements TBS et TPS. Ce sont des groupements protecteurs des fonctions alcools à base de dérivés silylés.

Première séquence de la synthèse.

La première séquence réactionnelle se fait suivant le schéma de la figure 3 :

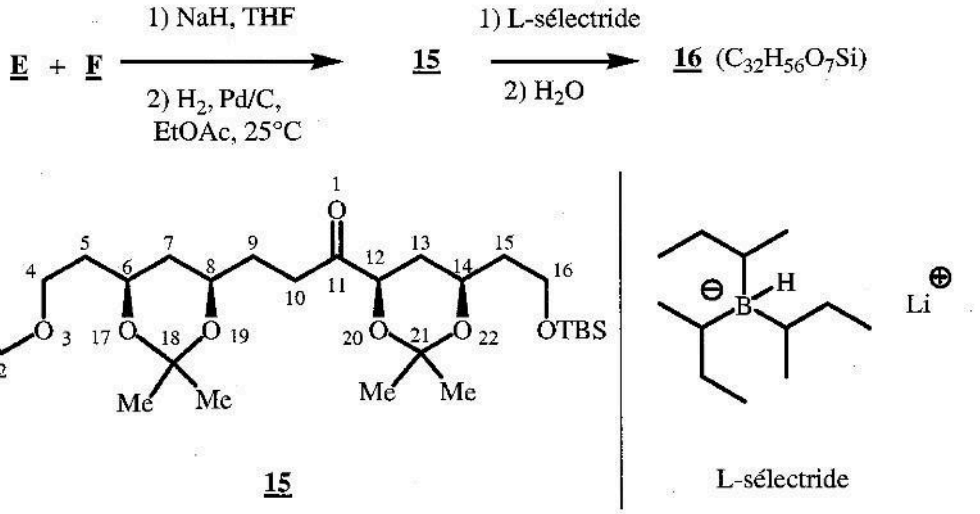


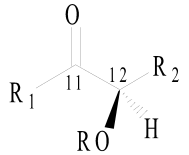
figure 3

L'action du L-sélectride sur le composé **15** conduit, après hydrolyse à un seul diastéreoisomère. Cette sélectivité détermine la stéréochimie du synthon **B**.

36. Sachant que le L-sélectride se comporte comme un donneur d'hydrure, montrer que son action sur le composé **15** peut conduire *a priori*, après hydrolyse, à un mélange de deux diastéréoisomères que l'on dessinera.

On modélise la molécule **15** par la structure suivante :

15



37. Représenter la molécule modèle en projection de Newman suivant la liaison C_{11}-C_{12}.

Le groupement -OR est plus volumineux que le groupement -R_2. On se place en première approximation dans les hypothèses suivantes :

- l'énergie de répulsion entre -OR et l'oxygène du carbonyle est égale à l'énergie de répulsion entre -OR et -R_1.(H_1)
- les autres énergies de répulsion sont nulles. (H_2)

38. Dessiner un diagramme représentant l'énergie relative des conformères de la molécule modèle en fonction de l'angle dièdre entre la liaison C=O et la liaison C-OR. Représenter les conformères les plus stables.

L'approche la plus favorable d'un nucléophile sur un carbonyle se fait avec un angle α de 105° par rapport à la double liaison C=O (voir figure 4). Les orbitales moléculaires du groupement carbonyle sont représentées sur la figure 4 :

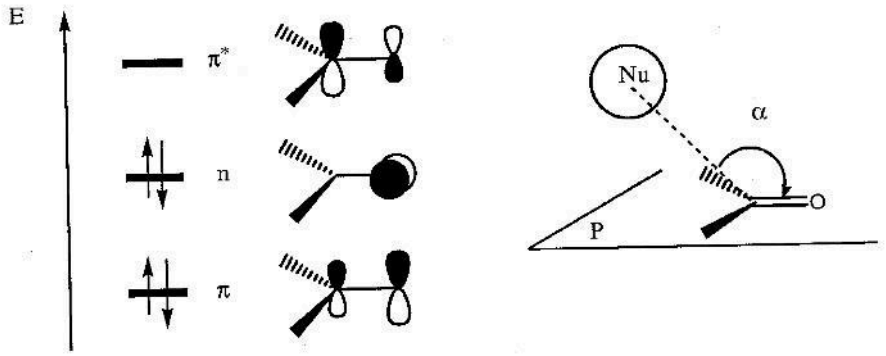


figure 4 : orbitales moléculaires du groupement carbonyle.

39. Expliquer la valeur de l'angle d'attaque d'un nucléophile sur le groupement carbonyle.

40. Sur les conformères les plus stables présentés précédemment, en vous appuyant sur une étude précise des différents angles impliqués, représenter les attaques d'un nucléophile sur le carbonyle modèle.

On considère que l'attaque nucléophile est d'autant plus rapide que la gène stérique entre le nucléophile et le carbonyle est faible.

41. A partir des résultats déjà obtenus, déterminer le produit majoritaire, après hydrolyse, d'une attaque d'un nucléophile sur la molécule modèle réalisée sous contrôle cinétique.

Application à la transformation de **15** en **16** : on observe les résultats expérimentaux suivants pour l'action du L-sélectride sur **15**.

Conditions opératoires	Rapport (**16a** :**16b**)
THF, 0°C	3 : 1
THF, -78°C	5 : 1
THF, -110 °C	1 : 0

42. Identifier les produits **16a** et **16b**. Justifier votre réponse.
43. Interpréter l'évolution du rapport (**16a** :**16b**) avec la température. On conduit la réaction à -110 °C. Préciser la structure de **16** (avec stéréochimie).

Deuxième séquence de la synthèse.

La deuxième séquence de la synthèse de **B** est donnée en ***Annexe C***. Les réactions de protection et déprotection des alcools par des groupements silylés sont les suivantes :

Protection :

$$R-OH \quad + \quad TBS-X \quad \longrightarrow \quad RO-TBS \quad + \quad HX$$

avec *X* groupe partant

Déprotection :

$$RO-TBS \quad \xrightarrow{TBAF} \quad R-OH$$

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

Les réactions de protection et déprotection sont les mêmes pour le groupement TPS.

Passage de 16 à 18 :

44. Donner la structure de **17**. On pourra écrire la molécule en laissant l'abréviation TPS. Sachant que l'on ne met qu'un équivalent de TBAF et que ce dernier est plus réactif face au TBS qu'au TPS, donner la structure de **18**. A quoi sert cette séquence réactionnelle ?

Passage de 18 à 20 :

45. Donner la structure de 19 et proposer un mécanisme pour sa formation. Pourquoi a-t-on rajouté de la triéthylamine (Et_3N) dans le milieu réactionnel ?
46. Proposer une structure pour **20**. Pourquoi emploi-t-on MsCl avant de faire agir NaI ?

Passage de 21 à 23 :

21 réagit avec **G** suivant une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (voir exemple partie A.II.1)
47. Donner les structures des composés **22** et **23**.

Passage de 24 à 25.

1,51 mmol de **24** est dissous dans 15 mL de THF à 0 °C. On y ajoute à 1,66 mL d'une solution aqueuse de LiOH à 1 $mol.L^{-1}$. Après 20 minutes de réaction, on ajoute 5mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl à la solution puis 75 mL d'éther diéthylique. Les caractérisations réalisées montrent que le nombre d'atomes de carbone reste inchangé quand on passe de **24** à **25**.

48. Justifier le volume utilisé de la solution aqueuse de LiOH, puis proposer une structure pour **25**.
49. Pourquoi ajoute-on 5 mL de NH_4Cl après 20 minutes de réaction ?
50. A quoi sert l'ajout des 75 mL d'éther diéthylique ?

Passage de 25 à 26.

L'action du diazométhane (CH_2N_2) sur un acide carboxylique conduit à la formation d'un ester méthylé de type R-COOMe et à la production de diazote.

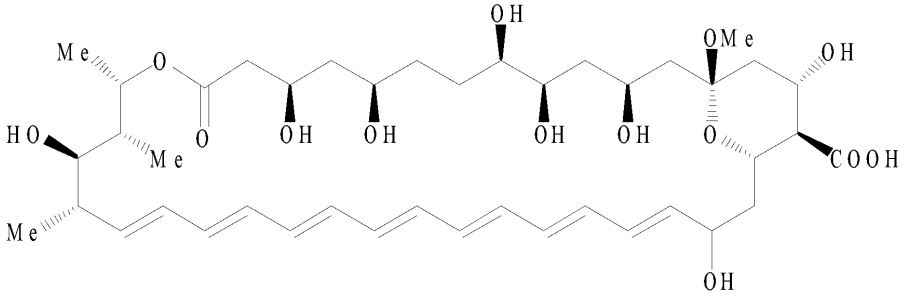
51. Ecrire une formule de Lewis pour CH_2N_2. Justifier la stabilité de ce composé.
52. Sachant que le diazométhane est une base forte, proposer un mécanisme pour la formation de **26**. Préciser la structure de **26**.
53. Quelle est la force motrice de la réaction ?

Dernière étape.

54. Pourquoi utilise-t-on deux équivalents de $(OMe)_2P(O)CH_2Li$?
55. Quel(s) autre(s) site(s) aurai(en)t pu subir l'attaque de $(OMe)_2P(O)CH_2Li$ et pourquoi cela ne se produit-il pas?

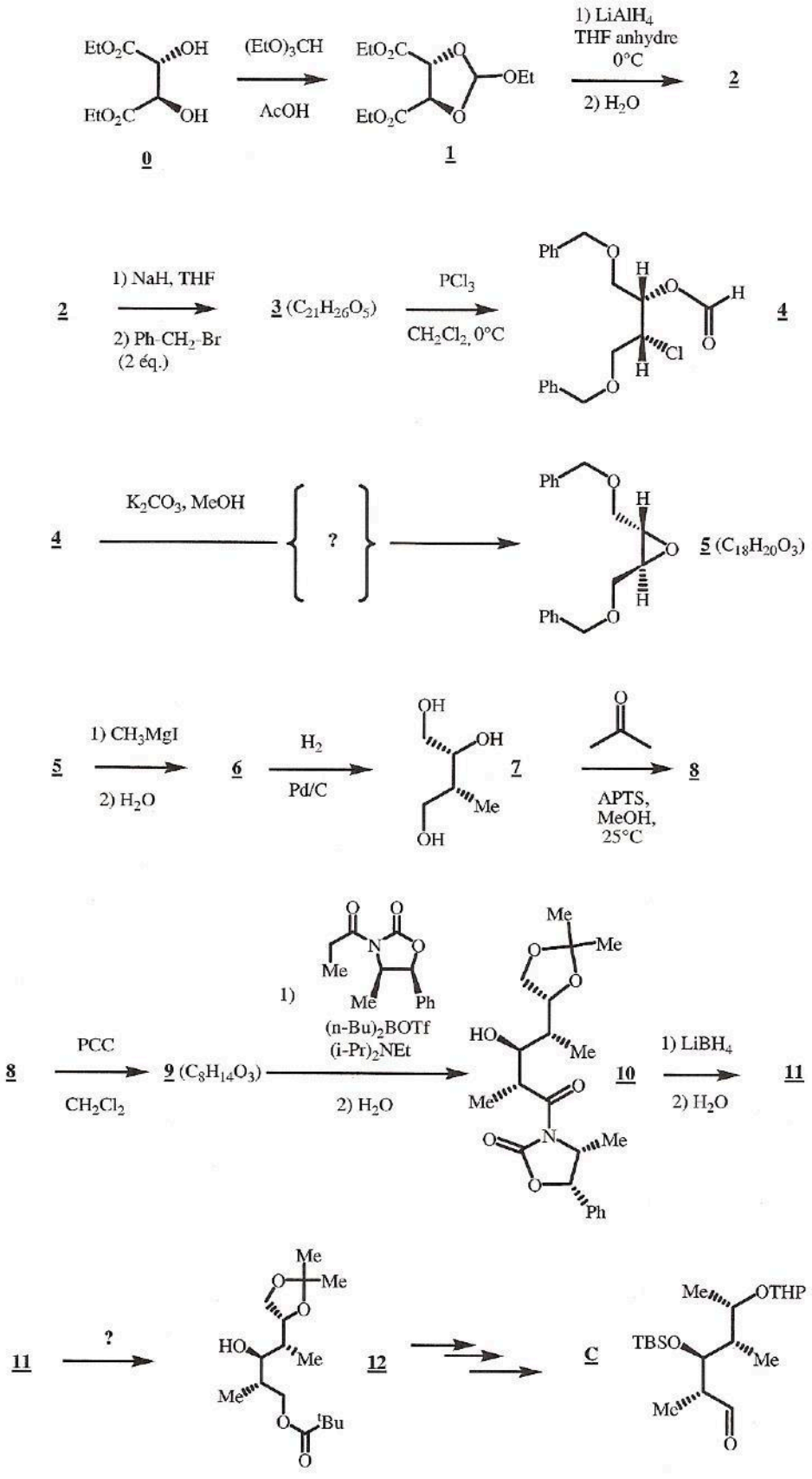
Fin de la synthèse de l'amphotéricine B

Le couplage des synthons **A** et **B** conduit à un précurseur de l'amphotéricine B. La structure de précurseur est donnée ci-dessous.
Une séquence de réactions conduit ensuite à l'amphotéricine B



56. Proposer une synthèse multi-étapes permettant de coupler les synthons **A** et **B** conduisant à ce précurseur.

Annexe A : Séquence réactionnelle pour la synthèse de C



Annexe B : Aldolisation diastéréosélective

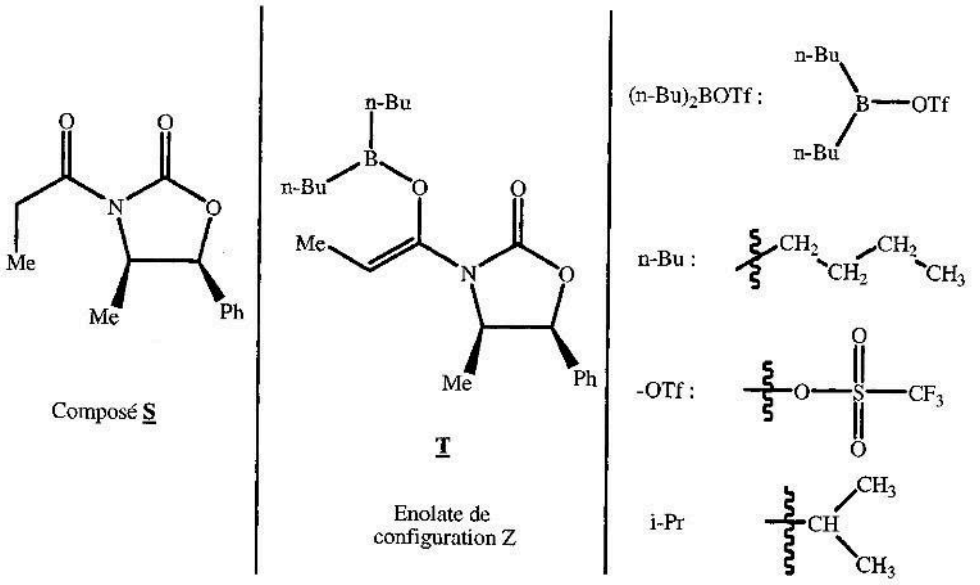


Figure a : Structure du composé S et de l'énolate F.

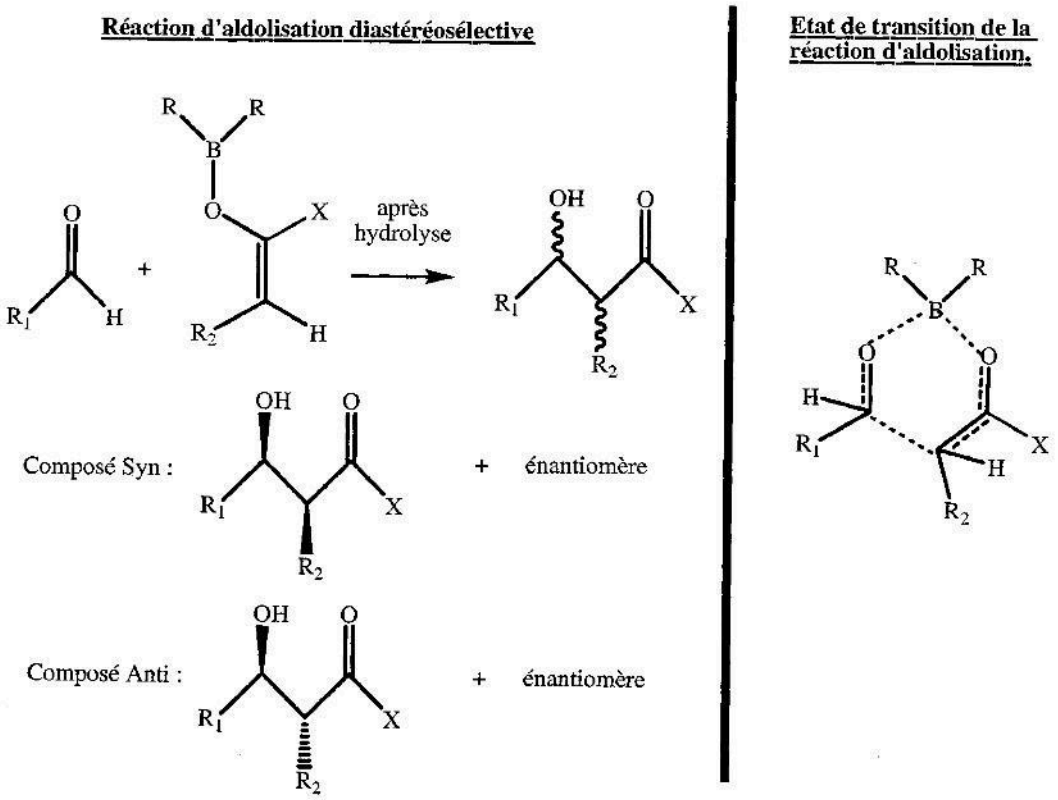
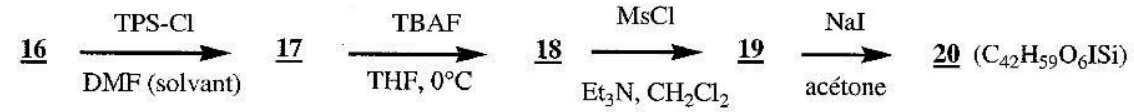
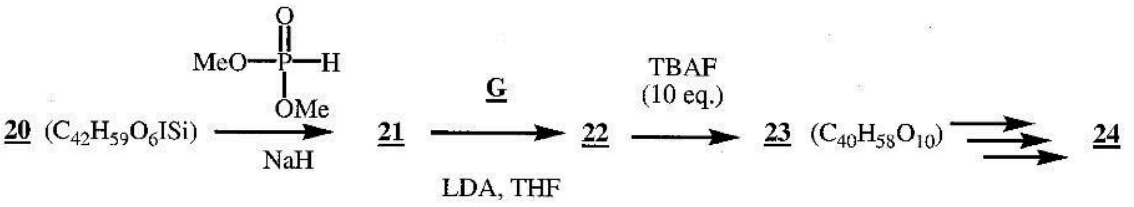
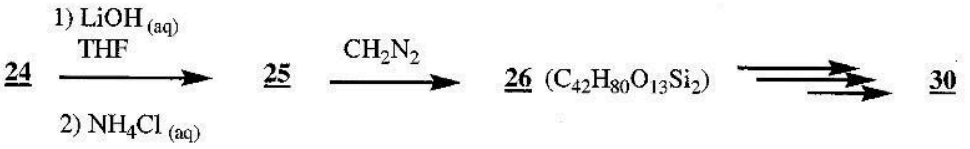


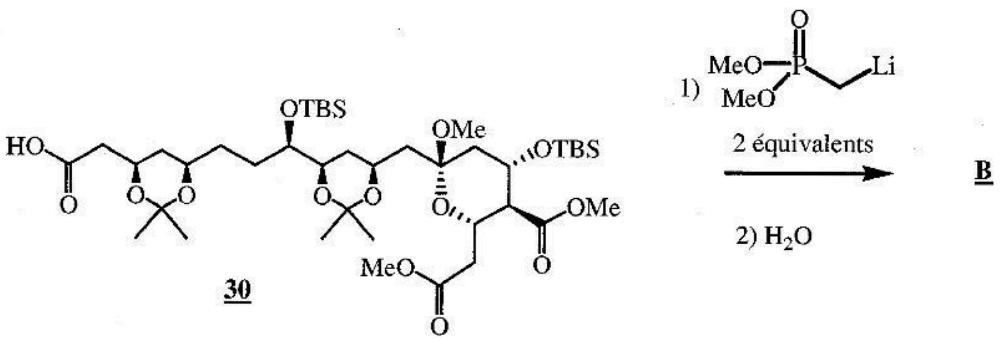
Figure b : réaction d'aldolisation.

Annexe C : Synthèse de B

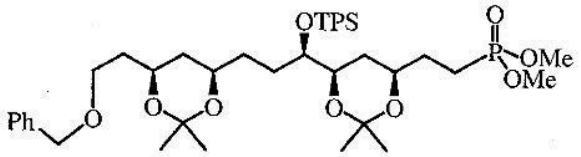




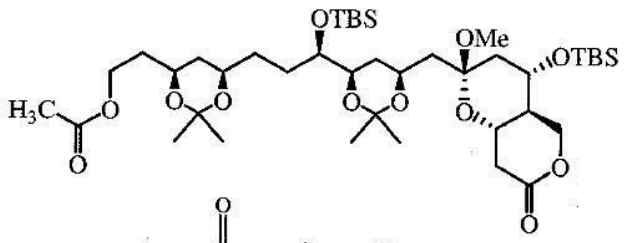




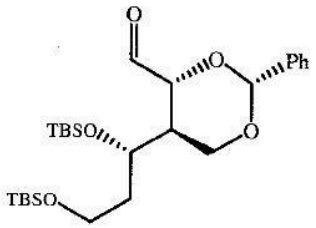
Structure du composé **21** :



Structure du composé **24** :



Structure du composé **G** :



Annexe D

Abréviations utilisées dans le problème :

Molécules			Groupements		
THF	tétrahydrofurane		THP	Groupement tétrahydropyrane	
AcOH	acide acétique ou acide éthanoïque	CH_3COOH	TBS	Groupement tertiobutyl-diméthylsilyle	
APTS	acide paratoluène sulfonique		TPS	Groupement tertiobutyl-diphenylsilyle	
PCC	chlorochromate de pyridinium		Ms	Groupement mésylate	
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium	$N(Bu)_4^+$; F^-			

Données de spectroscopie Infra-Rouge

Spectroscopie Infra-Rouge			Spectroscopie RMN	
Liaison	Fonction	Nombre d'onde en cm^{-1}	Type de proton	Deplacement chimique en ppm
C-H	Alcane	2810 – 3000	ROH (alcool)	0,7 – 5,5
C-H	Aromatique	3030 – 3080	ArOH (phenol)	4,5 – 7,1
C-H	Alcène	3000 – 3100	CO-NH (amide)	6,0 – 8,5
O-H	Alcool	3300 – 3600	RCOOH (acide carboxylique)	10,5 – 12,5
C=O	Aldéhyde et cétone	1650 – 1730	ArH (aromatique)	6,5 – 8,2
C=O	Ester	1700 – 1790	RCH=O (aldéhyde)	9,5 – 10,0
C=O	Amides	1650 – 1700	$R\text{-}CH_2\text{-}$	1,10 – 1,25
C=C	Aromatique	1450 – 1600	$R\text{-}CH_3$	0,80 – 0,90
C=C	Alcène	1625 – 1680		