

PREMIÈRE PARTIE

Acides aminés et peptides

Les protéines, constituants essentiels de toute cellule vivante, sont des macromolécules assemblées à partir des acides aminés en fonction de l'information présente dans les gènes. Les protéines peuvent être des enzymes, des hormones, des récepteurs, ou des neurotransmetteurs par exemple. Dans l'alimentation, les protéines sont désagrégées durant la digestion au niveau de l'estomac, hydrolysées en petits peptides, fournissant la principale source d'acides aminés pour l'organisme.

I Les acides aminés.

1) Généralités.

Les peptides et protéines sont créés à partir d'un répertoire d'acides α -aminés naturels de configuration L. Les acides α -aminés sont des acides carboxyliques porteurs d'un groupement amino en position C2 et répondent à la formule générale $RCH(NH_2)COOH$. La nature des acides aminés ne varie qu'en fonction de la chaîne latérale R. De part la présence simultanée de la fonction amine et de la fonction acide carboxylique, les acides aminés se comportent à la fois comme des acides et comme des bases.

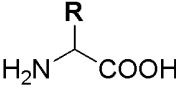
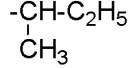
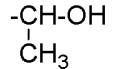
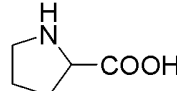
	-R	Nom	Code
	-CH ₂ -Ph	Phénylalanine	Phe
	-CH ₃	Alanine	Ala
		Isoleucine	Ile
	-CH ₂ -OH	Sérine	Ser
		Thréonine	Thr
		Proline	Pro

Figure 1.

I.1.a Combien d'acides aminés naturels différents peut-on retrouver dans les protéines humaines ?

I.1.b Parmi les acides aminés dans lesquels R est un groupement alkyle, quelle technique spectroscopique de choix permet de distinguer la proline ? Justifier.

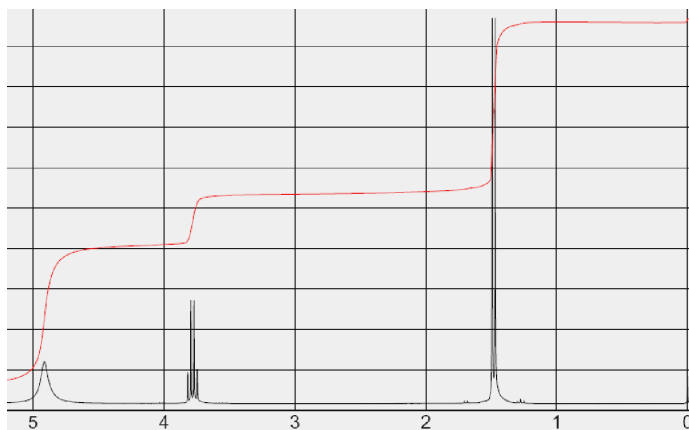
I.1.c Que signifie configuration L pour les acides α -aminés ? Dessiner la L-alanine en projection de Fischer. Donner la configuration absolue du centre stéréogène de la L-alanine.

I.1.d Donner un ordre de grandeur des pK_a de l'alanine en précisant les couples acido-basiques mis en jeu.

I.1.e Donner le diagramme de prédominance de l'alanine en fonction du pH du milieu.

I.1.f Définir le point isoélectrique (isoionique) ou pH isoélectrique d'un acide aminé. Exprimer sa valeur en fonction des pK_a de la fonction acide et de la fonction amine dans le cas de l'alanine.

I.1.g Analyser le spectre de RMN du proton de l'alanine dans le chloroforme deutéré.



I.1.h Du fait de la présence d'un groupement acide carboxylique et d'une fonction amine, le proton porté par le carbone C2 d'un acide aminé a une certaine mobilité en milieu basique, ce qui favorise la racémisation. Ecrire le mécanisme réactionnel de la racémisation de la L-alanine en milieu basique.

2) Synthèse non stéréosélective d'un acide α -aminé.

Il existe de nombreuses stratégies de synthèse permettant de préparer des acides α -aminés, sous la forme de mélanges racémiques ou d'énantiomères isolés. Une de ces méthodes met en jeu la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky, une réaction d'alpha bromation d'acides carboxyliques. Dans un premier temps, un bromure d'alcanoyle est formé. Celui-ci s'énolise rapidement dans le milieu acide. L'énol formé est ensuite bromé, avant de subir une réaction d'échange avec une molécule d'acide carboxylique restante, via la formation d'un anhydride intermédiaire. Ainsi, le bromoacide souhaité est généré avec une autre molécule de bromure d'alcanoyle permettant le réamorçage du cycle de la réaction. La réaction de Hell-Volhard-Zelinsky suivie d'une amination, peut de ce fait permettre de transformer les acides carboxyliques en acides α -aminés.

Suivant ce principe, la synthèse d'un acide α -aminé est réalisée à partir de l'acide propanoïque. À une solution d'acide propanoïque fraîchement distillé et de dibrome (1,1 équivalent), sous argon et sous agitation, est additionné lentement du tribromure de phosphore (0,2 équivalent). Le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C pendant quatre heures. Après distillation fractionnée sous vide (125-140 °C/18-20 mmHg) du milieu réactionnel, le composé **1** est obtenu avec un rendement de 66%. Ce dernier est ensuite traité par 10 mL d'une solution d'ammoniaque concentrée (35%), pour conduire après agitation à température ambiante pendant quatre jours, et traitement, à l'acide α -aminé **2**, sous la forme de cristaux blancs, avec un rendement de 49%.

I.2.a Donner la structure du composé **1** et l'équation de réaction de la transformation de l'acide propanoïque en **1**.

I.2.b Proposer un schéma synthétique de la réaction de Hell-Volhard-Zelinski faisant apparaître les différents intermédiaires. Donner le mécanisme réactionnel rendant compte uniquement de l'échange entre l'énol bromé et la deuxième molécule d'acide carboxylique.

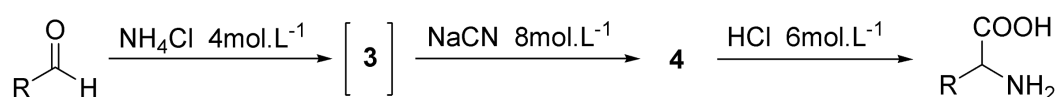
I.2.c En présence d'un excès de tribromure de phosphore, quel composé sera majoritairement formé ?

I.2.d Donner la structure du composé **2** et le mécanisme réactionnel de la transformation de **1** en **2**. Nommer le composé **2**.

I.2.e La séquence réactionnelle permettant la synthèse du composé **2** à partir de l'acide propanoïque est-elle stéréosélective ? Justifier.

I.2.f Proposer un schéma réactionnel de synthèse de la L-isoleucine, acide (2*S*,3*S*)-2-amino-3-méthylpentanoïque, à partir de l'acide (S)-3-méthylpentanoïque en utilisant la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky.

Découverte en 1850, la réaction de Strecker, permet quant à elle de préparer à grande échelle des acides α-aminés à partir de l'aldéhyde correspondant, de chlorure d'ammonium (ou de différentes amines), et d'acide cyanhydrique.



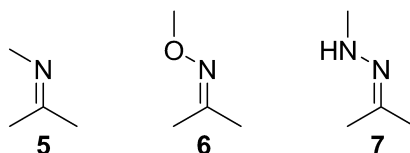
I.2.g Donner la structure du composé **3** ainsi que le mécanisme de sa formation.

I.2.h Donner la structure du produit obtenu par condensation de la diéthylamine sur l'éthanal. Nommer le groupement fonctionnel ainsi généré.

I.2.i Proposer un mécanisme d'hydrolyse des imines non substituées sur l'azote permettant de justifier leur instabilité en milieu acide.

I.2.j L'imine **3** étant un intermédiaire instable, proposer des conditions expérimentales pour éviter son hydrolyse et permettre de ce fait la synthèse du composé **4**.

I.2.k Les systèmes C=N **6** et **7** sont-ils plus, ou moins, stables vis-à-vis d'une hydrolyse acide que les imines ? Justifier la réponse.

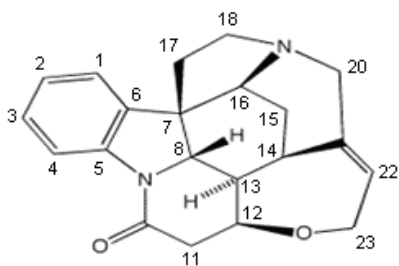


I.2.l Donner la structure et le nom générique du composé **4**.

3) Dédoublage d'un mélange racémique d'acides α -aminés.

Dans le cas de la synthèse d'acides α -aminés sous la forme d'un mélange racémique, plusieurs méthodes permettent de séparer l'acide aminé dont le centre stéréogène C2 est de configuration (*S*), de son énantiomère dont le centre stéréogène C2 est de configuration (*R*). Le dédoublement d'un mélange racémique de (*R,S*)-alanine a été étudié selon le protocole suivant.

À une solution refroidie à 0 °C de (*R,S*)-alanine dans la soude aqueuse à 0,5 mol.L⁻¹ (2,0 équivalents) est additionné goutte à goutte du chlorure de benzoyle (2,0 équivalents). Après agitation à température ambiante pendant quatre heures, le milieu réactionnel est acidifié à pH = 2 par une solution d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est filtré et séché. Après purification par recristallisation dans l'éther de pétrole, le composé **8** est obtenu avec un rendement de 60%. À une solution aqueuse de **8** chauffée à 50 °C est ensuite additionnée de la strychnine (1,0 équivalent). Le milieu réactionnel est agité pendant une heure, puis laissé sans agitation à 4 °C pendant 12 heures. Il se forme un précipité. Le précipité formé est filtré (le filtrat est conservé), recristallisé dans l'eau, pour conduire au composé **9a** avec un rendement de 44%. Le filtrat conservé précédemment est évaporé sous pression réduite pour fournir le composé **9b** avec un rendement de 45%. Les deux composés **9a** et **9b** sont alors traités parallèlement de la même manière selon le protocole suivant : (i) agitation à température ambiante en présence d'une solution aqueuse de potasse (1,3 mol.L⁻¹, 1,0 équivalent), (ii) filtration du précipité formé, (iii) acidification du filtrat avec une solution d'acide chlorhydrique concentrée à 0 °C jusqu'à pH = 1, afin de générer respectivement les composés **10a** et **10b** sous la forme de cristaux blancs avec un rendement de l'ordre de 90%. La température de fusion du composé **10a** est de 148 °C, celle du composé **10b** est de 148 °C. Une solution de **10a** de concentration $c = 67 \text{ mg.mL}^{-1}$ dans la potasse à 1 mol.L⁻¹ placée dans une cellule de longueur 10 cm et éclairée par une lampe au sodium a un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}$ de +37. Une solution de **10b** a un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}$ de -37, en appliquant les mêmes conditions. Le composé **10a** et le composé **10b**, sont ensuite solubilisés séparément dans 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 20% qui est portée à reflux pendant une heure. Après refroidissement du milieu réactionnel, traitement et purification, les composés **11a** et **11b** sont obtenus séparément avec un rendement quantitatif.



Strychnine

$C_{21}H_{22}N_2O_2$, $T_f = 284\text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{25^\circ\text{C}}$ de -104 ($c = 5\text{ g.L}^{-1}$ dans l'éthanol, $20\text{ }^\circ\text{C}$)

Solubilité médiocre dans l'eau (156 mg.L^{-1}).

Très bonne solubilité dans le chloroforme (200 mg.mL^{-1})

I.3.a Donner la configuration absolue des centres stéréogènes de la strychnine en justifiant les ordres de priorité et en utilisant la numérotation proposée.

I.3.b Donner la structure du composé **8** et le mécanisme réactionnel de la transformation de l'alanine en **8**.

I.3.c Justifier l'utilisation d'une base lors de la réaction et préciser le rôle de l'acidification par l'acide chlorhydrique lors des traitements.

I.3.d De nombreux produits secondaires peuvent se former lors de l'obtention du composé **8**, expliquant le rendement modeste de la réaction. Donner la structure de deux produits secondaires probables.

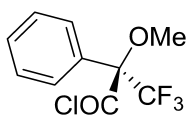
I.3.e Donner la structure des composés **9a** et **9b** ainsi que des composés **10a** et **10b**, en prenant en compte le fait que le dérivé dextrogyre obtenu possède un centre stéréogène (*S*).

I.3.f Expliquer et schématiser cette méthode de dédoublement racémique, en n'omettant pas de justifier l'utilisation d'une solution aqueuse de potasse et l'acidification subséquente du filtrat lors de l'obtention des composés **10a** et **10b**.

I.3.g Donner la structure des composés **11a** et **11b** et le mécanisme de leur formation.

I.3.h Justifier la réaction initiale de *N*-benzoylation.

Une autre méthode de dédoublement racémique consiste à utiliser le chlorure d'acide de Mosher pour former l'amide à partir du mélange racémique d'acides aminés.



Réactif de Mosher

I.3.i Définir la diastéréoisométrie.

I.3.j Donner la configuration absolue du centre stéréogène du chlorure d'acide de Mosher.

I.3.k Détailler la méthode de dédoublement racémique utilisant le chlorure d'acide de Mosher.

I.3.l Comparer les deux méthodes de dédoublement racémique.

4) Synthèse stéréosélective d'un acide α -aminé.

La première version asymétrique de la réaction de Strecker n'a été développée que tardivement. Actuellement, deux stratégies sont utilisées, l'approche diastéréosélective dans laquelle une amine chirale est mise en jeu, et l'approche énantiosélective dans laquelle les réactifs non chiraux sont mis en présence d'un catalyseur chiral.

À une solution de (*R*)-2-amino-2-phényléthanamide et de pivaldéhyde (2,2-diméthylpropanal, 1,1 équivalent) dans le méthanol à température ambiante, sont additionnés, lentement et simultanément, sous agitation, une solution méthanolique de cyanure de sodium (1,1 équivalent) et de l'acide acétique glacial (1,1 équivalent). Après 20 heures d'agitation, le mélange réactionnel reste limpide. Après évaporation sous pression réduite, les composés **12a** et **12b** sont obtenus avec un rendement de 80%, dans un rapport **12a/12b** de 65/35. La configuration absolue du centre stéréogène créé dans le composé majoritaire est *S*. Lorsque la réaction est réalisée à 70 °C dans l'eau, en utilisant une solution aqueuse, et non méthanolique, de cyanure de sodium (1,1 équivalent), le composé **12a** précipite au fur et à mesure de sa formation. Après 20 heures d'agitation à 70 °C, refroidissement du milieu réactionnel, et filtration, le composé **12a** est obtenu seul avec un rendement de 92%

Le composé **12a** est ensuite hydrolysé, sans racémisation, dans des conditions drastiques, en présence d'acide sulfurique dans le dichlorométhane pendant deux heures, pour générer le composé **13** de formule brute $C_{14}H_{21}N_3O_2$. Ce dernier est directement mis en solution dans de l'éthanol sous une pression de dihydrogène de deux bars, en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon actif, pendant 20 heures, avant de réagir avec de l'acide chlorhydrique concentré à reflux pendant 24 heures, pour conduire à l'acide α -aminé correspondant avec un rendement global de 80%.

I.4.a Définir le terme d'auxiliaire chiral. Citer un inconvénient majeur lié à une approche diastéréosélective utilisant un auxiliaire chiral.

I.4.b Dessiner le (*R*)-2-amino-2-phényléthanamide en représentation de Cram.

I.4.c Les doubles liaisons C=N des imines existent sous deux configurations *Z* et *E*. Quelle est la configuration la plus stable de l'imine intermédiairement formée lors de la réaction entre le (*R*)-2-amino-2-phényléthanamide et le pivaldéhyde? Justifier.

I.4.d Quelle espèce chimique forme-t-on *in situ* en introduisant une solution méthanolique de cyanure de sodium et de l'acide éthanoïque?

I.4.e Donner la structure des composés **12a** et **12b** et le mécanisme de leur formation, en précisant la configuration absolue des centres stéréogènes. Représenter sur un modèle l'approche de l'acide cyanhydrique permettant de justifier la stéréosélectivité observée en solution méthanolique.

I.4.f Rappeler la définition d'un excès diastéréoisomérique ou "e.d.". Donner la valeur de l'excès diastéréoisomérique obtenu lors de l'utilisation d'une solution méthanolique.

I.4.g Justifier l'obtention d'un seul stéréoisomère lorsque la réaction est effectuée en milieu aqueux.

I.4.h Donner la structure du composé **13** et de l'acide α -aminé synthétisé.

I.4.i Décrire une stratégie pour synthétiser l'énantiomère de l'acide α -aminé synthétisé.

II La liaison peptidique.

1) Généralités.

Une protéine est une macromolécule dans laquelle une liaison peptidique relie la fonction amine d'un acide α -aminé et la fonction acide carboxylique d'un autre acide α -aminé. En général, on parle de protéine lorsque la chaîne contient plus de 50 acides aminés. Dans le cas contraire, on parle de peptides et de polypeptides.

Dans l'écriture d'une chaîne peptidique, l'acide aminé *N*-terminal (extrémité aminée) est représenté par convention à gauche alors que l'acide aminé *C*-terminal (extrémité carboxylique) est représenté à droite. La chaîne primaire peptidique se replie et s'organise

pour former des structures secondaires (hélice α , feuillet β) résultant de la rigidité des liaisons amides et de la présence notamment de nombreuses liaisons hydrogènes.

II.1.a Donner un exemple d'un rôle biologique important que peut avoir une protéine.

II.1.b Expliquer pourquoi la liaison peptidique est plane. Préciser quels atomes sont coplanaires.

II.1.c Donner la définition d'une liaison hydrogène et représenter une liaison hydrogène intramoléculaire dans un peptide.

II.1.d Créer une liaison peptidique ne pose pas de difficulté, le problème est de créer une liaison spécifique. Par exemple la L-alanine et la L-proline peuvent former plusieurs dipeptides différents. Combien et lesquels (les citer en utilisant l'écriture peptidique conventionnelle précisée ci-dessus) ?

2) Utilisation de groupements protecteurs.

Afin de synthétiser le dipeptide Ala-Pro de manière sélective, la stratégie suivante a été employée. D'une part, la L-alanine (Ala) est solubilisée dans l'eau en présence d'anhydride de l'acide *tert*-butyloxyméthanoïque (Boc_2O , 1,1 équivalent) et de carbonate de sodium (1,1 équivalent) pour conduire après 12 heures d'agitation à température ambiante et traitement au composé **14** de manière quantitative. D'autre part, à une suspension à 0 °C de L-proline dans de l'éthanol anhydre, est additionné, sous agitation, du chlorure de triméthylsilane (5,0 équivalents). Après agitation à température ambiante du milieu réactionnel pendant une nuit, puis évaporation sous pression réduite, le produit **15** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif. Le spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 90 MHz) du composé **15** présente les signaux suivants (sl = singulet large, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet) :

1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,74-2,13 (m, 4H), 2,88-3,05 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 4,19 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 8,52 (sl, 2H).

II.2.a Nommer la fonction -O-CO-NH- impliquée dans la protection de la fonction amine.

II.2.b Donner la structure du composé **14** ainsi que le mécanisme réactionnel de sa formation.

II.2.c Le groupement *tert*-butyloxycarbonyl est acido-labile. Ecrire l'équation de réaction et le mécanisme réactionnel qui permet la déprotection de la fonction amine de la *N*-Boc-L-alanine en présence d'une solution d'acide trifluoroacétique (TFA) à 80% dans le dichlorométhane.

II.2.d Donner la structure du composé **15** ainsi que l'équation de réaction de la transformation de la L-proline en **15**.

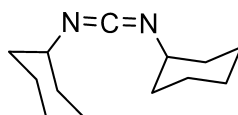
II.2.e Donner la définition de la saponification. Détailler le mécanisme réactionnel de saponification du composé **15**. De quelle réaction secondaire risque de s'accompagner la saponification de **15** ?

II.2.f Attribuer les signaux de RMN ^1H du composé **15**.

II.2.g Dans le cas de la synthèse d'un dipeptide Ser-Pro, quel groupement protecteur de la fonction hydroxyle présente sur la chaîne latérale peut-on envisager d'utiliser ? Proposer un schéma synthétique de Ser-Pro en utilisant des acides aminés convenablement protégés.

3) Couplage peptidique.

La dicyclohexylcarbodiimide (DCC), dont la réactivité électrophile est analogue à celle d'un isocyanate, est un agent de couplage qui permet, en milieu basique non racémisant, l'activation de la fonction acide libre de l'acide aminé en *O*-acylurée.



Dicyclohexylcarbodiimide (DCC).

À une suspension de chlorhydrate de l'ester éthylique de la L-proline dans le dichlorométhane est additionnée, goutte à goutte, à température ambiante et sous agitation, de la diisopropyléthylamine (3,4 équivalents). Après dissolution totale, et refroidissement à 0 °C du milieu réactionnel, la *N*-Boc-L-alanine (1,0 équivalent) et la dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 1,1 équivalent) sont ajoutées successivement. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 12 heures. Après filtration de l'urée insoluble et évaporation sous vide du solvant, le brut réactionnel est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé successivement par (i) une solution d'acide citrique à 10%, (ii) une solution

d'hydrogénocarbonate de sodium, (iii) une solution de chlorure de sodium saturée. Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, évaporation sous vide et purification par chromatographie sur gel de silice, le composé **16** est obtenu avec un rendement de 74%.

II.3.a Donner la structure du composé **16** en précisant sa stéréochimie.

II.3.b Donner la structure de la *O*-acylurée intermédiairement formée, très réactive vis-à-vis des nucléophiles. Proposer un mécanisme réactionnel pour la synthèse du composé **16**.

II.3.c Proposer une autre stratégie d'activation de l'acide carboxylique de l'acide aminé *N*-protégé.

II.3.d Une des réactions secondaires possibles lors de l'utilisation de la DCC est le réarrangement de la *O*-acylurée en *N*-acylurée. Donner la structure du produit secondaire formé et justifier sa différence de réactivité vis-à-vis d'un nucléophile.

II.3.e Une autre réaction secondaire possible lors de l'utilisation de la DCC est la cyclisation de la *N*-Boc-Ala activée en *N*-carboxyanhydride. Proposer une structure pour le produit secondaire formé.

II.3.f Nommer et donner la structure de l'urée, produit secondaire insoluble dans le solvant de couplage peptidique utilisé. Quel avantage l'insolubilité de cette dernière confère-t-elle à la manipulation ?

II.3.g Justifier le lavage acide.

II.3.h Justifier le lavage basique.

II.3.i Quelle serait l'étape synthétique suivante indispensable avant d'initier un autre couplage peptidique ?

4) Synthèse de peptide sur phase solide.

Il est possible d'automatiser la synthèse de peptides en utilisant un support solide polymérique, insoluble et inerte à tout solvant ou réactif utilisés en chimie organique, sur lequel le premier acide aminé est ancré. Les étapes de déprotection et de couplage peptidique s'effectuent sur le support, en milieu hétérogène. Une dernière étape de clivage est nécessaire pour décrocher le peptide du support.

Le polymère le plus fréquemment utilisé par les peptidistes est un copolymère styrène-divinylbenzène convenablement fonctionnalisé. Le procédé initié par R.B. Merrifield

(Prix Nobel, 1984), utilise une résine *p*-chlorométhylée sur laquelle le premier acide aminé, par exemple la *N*-Boc-L-alanine, est greffé. Après déprotection de l'amine supportée, la chaîne peptidique peut croître par une succession de couplages peptidiques et déprotections.

II.4.a Donner le mécanisme de la polymérisation du styrène (phényléthylène, vinylbenzène) en présence de peroxyde de benzoyle. Le copolymère est constitué de 2% de *p*-divinylbenzène. Quel est le rôle du divinylbenzène ?

II.4.b La chlorométhylation du polymère s'effectue en présence de chlorométhyl-éthyléther et de tétrachlorure d'étain (IV). Proposer un mécanisme réactionnel pour la synthèse de la résine de Merrifield à partir du copolymère styrène-divinylbenzène.

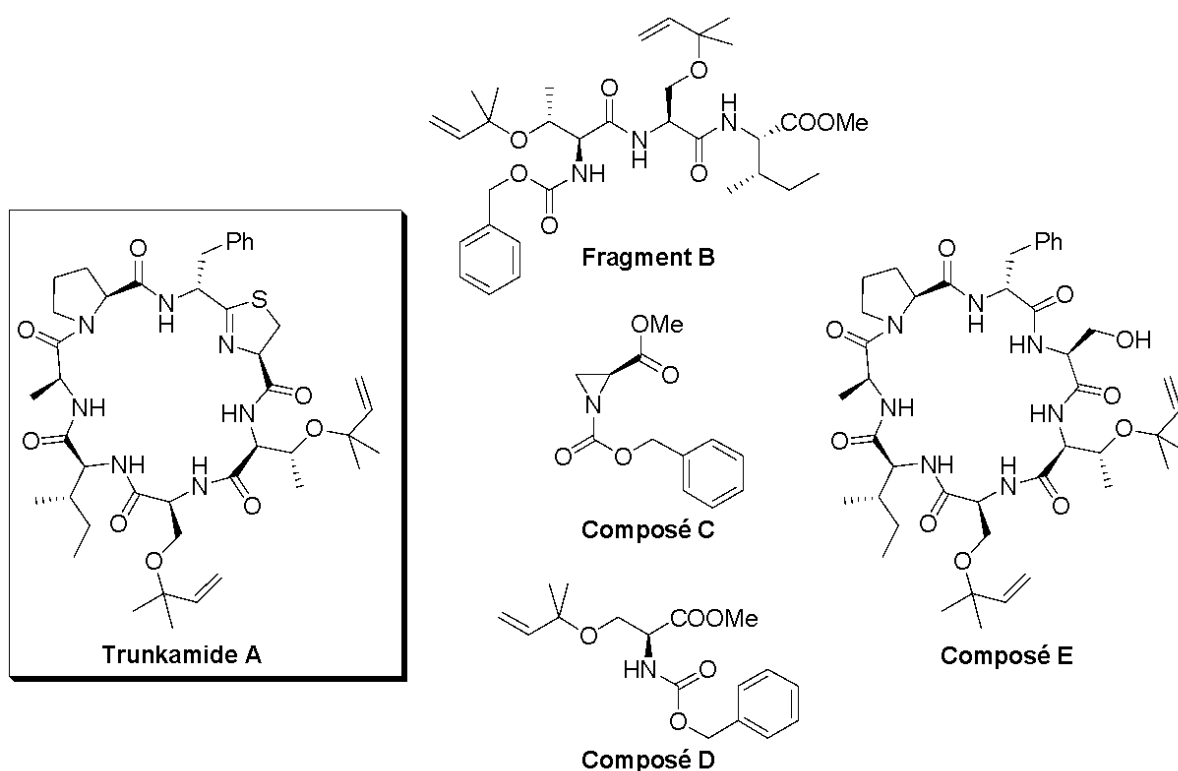
II.4.c Discuter de la solubilité du copolymère styrène-divinylbenzène (i) dans un solvant organique tel que le dichlorométhane, (ii) dans l'eau.

II.4.d Quel type de réaction permettra d'accrocher le premier acide aminé, la *N*-Boc-L-alanine, sur la résine de Merrifield ?

II.4.e Quels sont les avantages majeurs apportés par la méthode de synthèse sur phase solide ?

III Application à la synthèse de la trunkamide A.

La trunkamide A, heptapeptide cyclique naturel isolé d'un organisme marin de la famille des ascidies est un agent anti-tumoral prometteur actuellement en phase d'expérimentation clinique. La synthèse totale de cette substance naturelle a été réalisée récemment par l'équipe du Professeur Wipf et a permis de corriger la structure initialement proposée pour cette molécule. La trunkamide A est constituée d'un squelette peptidique phénylalanine, proline, alanine, isoleucine, et de deux aminoacides, la sérine et la thréonine, dont la fonction hydroxyle de la chaîne latérale a été modifiée par un éther de type diméthylallyle. La trunkamide A possède également dans sa structure un noyau hétérocyclique de type thiazoline.



1) Synthèse du fragment A : le peptide **P₁-Ala-Pro-D-Phe-Ser(TBS)-OBn**.

Dans l'écriture d'une chaîne peptidique, dans le cas où l'acide aminé *N*-terminal représenté par convention à gauche est protégé, sa protection doit être mentionnée avant l'acide aminé incriminé. Pour l'acide aminé *C*-terminal représenté à droite, sa protection doit être mentionnée après l'acide aminé incriminé. Les groupements protecteurs présents sur les chaînes latérales sont représentés quant à eux entre parenthèse après l'acide aminé impliqué. Dans le peptide **P₁-Ala-Pro-D-Phe-Ser(TBS)-OBn** (TBS = *tert*-butyldiméthylsilyl, Bn = benzyle) la fonction amine de l'alanine est protégée par un groupement protecteur nommé "**P₁**". Quant à la sérine, elle est doublement protégée, à la fois sur sa chaîne latérale par un groupement de type TBS et sur sa chaîne principale sous la forme d'un ester benzylique, qui se coupe généralement dans des conditions d'hydrogénation catalytique en présence de palladium. Tous les acides aminés présents dans ce peptide possèdent un centre stéréogène de configuration (*S*) sauf la phénylalanine (la lettre D indiquant la configuration non naturelle de cet acide aminé).

III.1.a Dessiner le peptide **P₁-Ala-Pro-D-Phe-Ser(TBS)-OBn** en représentation de Cram.

III.1.b Schématiser brièvement un protocole de synthèse de ce tétrapeptide, en utilisant les acides α -aminés de votre choix convenablement protégés si nécessaire et en attribuant à **P₁** les caractéristiques indispensables à la mise en place de votre stratégie.

2) Synthèse du fragment B.

La synthèse du fragment **B** met en jeu plusieurs étapes réactionnelles. Dans un premier temps les composés **C** et **D** seront synthétisés.

À une solution de chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-sérine et de triéthylamine (2,0 équivalents) dans le dichlorométhane est additionnée sous agitation à 0 °C, une solution de chlorure de trityle (chlorotriphénylméthane, 1,0 équivalent) dans le dichlorométhane. Après 24 heures d'agitation à 0 °C et évaporation sous vide du milieu réactionnel, le résidu est solubilisé dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par de l'eau, par une solution d'acide citrique à 10%, puis par une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est enfin séchée sur sulfate de sodium, et évaporée sous vide pour conduire au composé **17** sous la forme d'une huile avec un rendement quantitatif. À une solution de **17** dans de la triéthylamine anhydre est additionnée, sous atmosphère inerte, à -10 °C, une solution de chlorure d'acide *p*-toluènesulfonique (3,0 équivalents) dans de la triéthylamine anhydre. Après agitation pendant trois jours à -10 °C, et traitement du milieu réactionnel, le composé **18** est obtenu avec un rendement de 82%. Le composé **18**, en solution dans le THF, en présence de triéthylamine (3,0 équivalents), est alors porté à reflux sous agitation pendant deux jours. Après traitement et purification, le composé **19** est obtenu avec un rendement de 90%. Le spectre RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) du composé **19** présente les signaux suivants (s = singulet, dd = doublet de doublet, m = multiplet) :

1,41 (1H, dd, *J*=7,0 Hz, *J*=1,6 Hz), 1,89 (1H, dd, *J*=7,0 Hz, *J*=3,0 Hz), 2,55 (1H, dd, *J*=3,0 Hz, *J*=1,6 Hz), 3,75 (3H, s), 7,17-7,55 (15H, m).

III.2.a Donner la structure du composé **17** et le mécanisme de sa formation.

III.2.b Donner la structure du composé **18** et le mécanisme de sa formation.

III.2.c Donner la structure du composé **19** et le mécanisme de sa formation.

III.2.d Attribuer les signaux de RMN ¹H du composé **19**.

À une solution de **19** dans le méthanol est additionné sous agitation à 0 °C de l'acide trifluoroéthanoïque (15,0 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel pendant trois heures à 0 °C et évaporation sous vide, le résidu généré est solubilisé dans l'éther diéthylique et extrait avec de l'eau. Aux différentes phases aqueuses combinées contenant le composé **20**, est additionnée une solution d'hydrogénocarbonate de sodium (5,0 équivalents). Après ajout d'acétate d'éthyle, le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C. Sous agitation vigoureuse, est additionnée une solution de chloroformate de benzyle (1,1 équivalent) dans l'acétate d'éthyle. Après agitation à température ambiante pendant treize heures, traitement et purification du milieu réactionnel, le composé **C** est obtenu sous la forme d'une huile translucide, avec un rendement de 73%. À une solution de **C** et du composé **21** (10,0 équivalents) est additionné goutte à goutte sous agitation à 0 °C, de l'éthérate diéthylique de trifluorure de bore (2,0 équivalents). Après agitation à température ambiante pendant treize heures, traitement et purification du milieu réactionnel, le composé **D** est obtenu sous la forme d'un solide incolore, avec un rendement de 72%.

III.2.e Donner la structure du composé **20** et l'équation de réaction de la transformation de **19** en **20**.

III.2.f L'ouverture de l'aziridine s'effectue en présence d'éthérate diéthylique de trifluorure de bore. Donner la structure du composé **21** et le mécanisme d'obtention de **D**. Justifier la régiosélectivité observée.

À une solution de **D** dans un mélange THF/eau 3/1 est additionné sous agitation à température ambiante de l'hydroxyde de lithium monohydraté (1,1 équivalent). Après agitation pendant 11 heures, de l'eau est additionnée au milieu réactionnel, puis le THF est éliminé par évaporation sous vide. La solution est ensuite acidifiée par ajout d'une solution de dihydrogénophosphate de potassium à 1,0 mol.L⁻¹, puis extraite à l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, le composé **22** est obtenu sous la forme d'un solide translucide avec un rendement quantitatif. À une solution de **22** dans le dichlorométhane refroidie à 0 °C, sont additionnés sous agitation de la triéthylamine (1,1 équivalent), l'ester méthylique de la L-isoleucine (acide (2*S*,3*S*)-2-amino-3-méthylpentanoïque, 1,1 équivalent), et de la dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 1,1 équivalent). Après agitation du milieu réactionnel pendant trois heures à

température ambiante, la dicyclohexylurée est éliminée par filtration, le filtrat est ensuite lavé trois fois par une solution d'acide citrique à 10%, puis par une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé **23** avec un rendement de 80%. Une étape de déprotection sélective de la fonction amine selon une réaction de transfert d'hydrogène par catalyse hétérogène conduit au composé **24**. À une solution de **24** dans le dichlorométhane refroidie à -5 °C, sont additionnés sous agitation de la triéthylamine (1,1 équivalent), le composé **25** (1,1 équivalent), et de la dicyclohexylcarbodiimide (1,1 équivalent). Après agitation du milieu réactionnel pendant deux heures à -5 °C, la dicyclohexylurée est éliminée par filtration, le filtrat est ensuite lavé trois fois par une solution d'acide citrique à 10%, puis par une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au fragment **B** sous la forme d'un solide incolore avec un rendement de 74%.

III.2.g Donner la structure du composé **22**.

III.2.h Donner la structure du composé **23** en précisant sa stéréochimie.

III.2.i Donner la structure du composé **24**.

III.2.j Donner la structure du composé **25** en précisant sa stéréochimie.

III.2.k Ecrire l'équation de réaction de la transformation du composé **24** en fragment **B**.

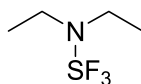
3) Synthèse de la trunkamide **A**.

Le dernier fragment linéaire, **26**, est synthétisé par couplage peptidique entre le fragment **B**, dont la fonction amine aura été préalablement déprotégée selon une réaction de transfert d'hydrogène par catalyse hétérogène, et le peptide **P₁-Ala-Pro-D-Phe-Ser(TBS)-OBn**, dont la fonction ester benzylique aura été préalablement coupée par hydrogénation catalytique au palladium. Le composé **26** possède alors encore trois groupements protecteurs : -P₁, -TBS et -OMe. Plusieurs étapes de coupure sélective d'un ou plusieurs groupements protecteurs, ainsi qu'une étape de macro-cyclisation permettent d'accéder au composé **E**.

III.3.a Donner la structure du composé **26**.

III.3.b Énumérer dans l'ordre chronologique les étapes de déprotection et de macro-cyclisation permettant l'obtention du composé **E**.

Enfin, l'accès à la **trunkamide A** finale nécessite la formation de l'hétérocycle thiazolidine qui ne peut être généré que lorsque la cyclisation du fragment linéaire a été réalisée. Ces dernières étapes font intervenir un réactif particulier, le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST), un agent fluorant également utilisé dans les réactions de formation d'une oxazoline à partir d'un hydroxyamide, ou d'une thiazoline à partir d'un hydroxythioamide, grâce à la formation intermédiaire d'un bon nucléofuge -O-SF₂NEt₂.



Trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST)

À une solution de **E** (21,5 mg, 25,6 μmol) dans 0,2 mL de dichlorométhane refroidie à -20 °C, est additionné lentement sous atmosphère inerte 200 μL d'une solution à 0,28 mol.L⁻¹ de DAST. Après agitation du milieu réactionnel pendant une heure, traitement et purification, l'oxazoline **27** est obtenue sous la forme d'un solide incolore, avec un rendement de 63%. Une solution de **27** (13 mg, 16,0 μmol) dans un mélange méthanol/triéthylamine 2/1 (1 mL) est saturée, à température ambiante, en sulfure d'hydrogène gazeux. Le milieu réactionnel est agité pendant deux jours, traité, puis purifié par chromatographie sur couche mince préparative, pour générer l'hydroxythioamide **28**, sous la forme d'un solide incolore, avec un rendement de 88%. À une solution de **28** (5,4 mg, 6,3 μmol) dans 0,2 mL de dichlorométhane refroidie à -20 °C est additionnée lentement, sous atmosphère inerte, 50 μL d'une solution à 0,28 mol.L⁻¹ de DAST. Après agitation du milieu réactionnel pendant une heure, traitement et purification, la thiazoline est formée et la **trunkamide A** est obtenue sous la forme d'un solide amorphe incolore, avec un rendement de 85%.

III.3.c Donner la structure du composé **27** et le mécanisme de sa formation.

III.3.d Donner la structure du composé **28** et le mécanisme de sa formation.

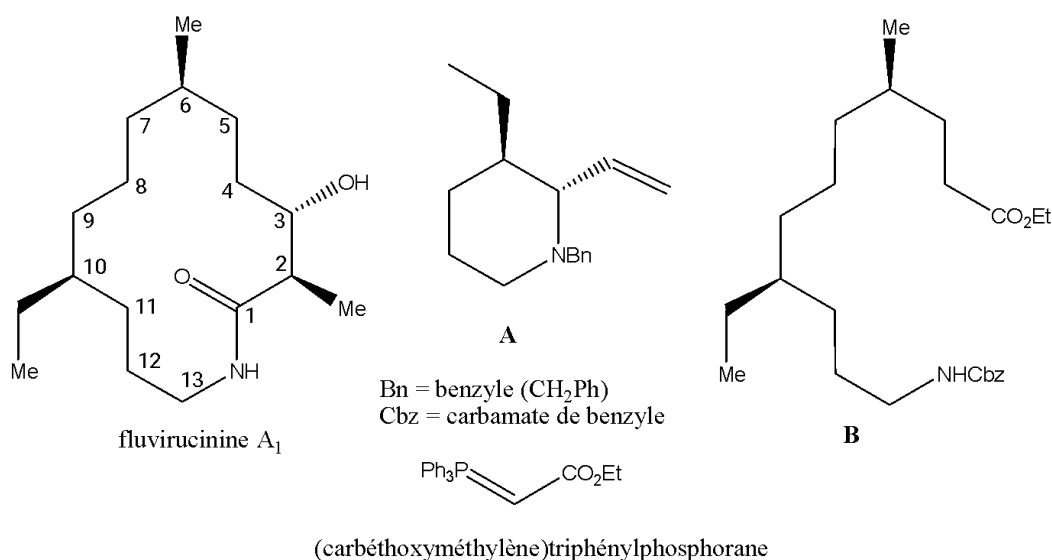
III.3.e Donner le mécanisme de la transformation de **28** en **Trunkamide A**.

III.3.f Commenter les faibles quantités de matière utilisées pour la réalisation de ces dernières étapes.

DEUXIÈME PARTIE

Synthèse totale de la fluvirucinine A₁

Les fluvirucines sont une nouvelle famille d'antibiotiques de structure macrolactame produites par des souches d'actinomycètes. Ces composés ont attiré l'attention des chercheurs car ils possèdent une structure inédite et des propriétés biologiques prometteuses. Nous nous intéresserons ici à la synthèse stéréosélective de la fluvirucinine A₁ développée par l'équipe de Y. Suh (1999). Cette synthèse est linéaire et passe par les intermédiaires **A** et **B** représentés ci-dessous.



I Synthèse du composé A.

1) Préparation du précurseur 3.

Le chlorhydrate de la (1S,2R)-noréphédrine (ou 2-amino-1-phényl-propan-1-ol) est agité mécaniquement à 110 °C en présence de diphenylcarbonate (1,1 équivalent) et de carbonate de potassium anhydre (1,1 équivalent) pendant 5 heures. Le mélange est refroidi, additionné de méthanol puis porté au reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement du milieu réactionnel à température ambiante, de l'eau est ensuite ajoutée, le méthanol évaporé

puis le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée successivement par une solution de soude, par une solution d'acide chlorhydrique, puis par une solution de chlorure de sodium saturée pour conduire, après séchage sur sulfate de sodium et évaporation, au composé cyclique **1** avec un rendement de 90%. Les spectres RMN ^1H (300 MHz) et ^{13}C (75 MHz) du composé **1** dans le CDCl_3 sont décrits (en ppm) dans le tableau 1 ci-dessous (s = singulet, sl = singulet large, d = doublet, dq = doublet de quadruplet, m = multiplet).

RMN ^1H	7,35-7,23 (m, 5H) ; 6,90 (sl, 1H) ; 5,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 4,17 (dq, $J = 8,0$ et 6,8 Hz, 1H) ; 0,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H)
RMN ^{13}C	160,2 ; 135,3 ; 128,7 ; 128,6 ; 126,2 ; 81,2 ; 52,7 ; 17,7.

Tableau 1

I.1.a Donner la configuration absolue des centres stéréogènes de la fluvirucinine A_1 . Justifier les attributions en utilisant la numérotation indiquée.

I.1.b Donner la structure du composé **1** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle du carbonate de potassium ?

I.1.c Quel est le rôle du traitement par le méthanol ? Donner l'équation de réaction de la transformation mise en jeu.

I.1.d Justifier les lavages successifs de la phase organique.

I.1.e Attribuer les signaux de RMN ^1H du composé **1**.

I.1.f Attribuer les signaux de RMN ^{13}C du composé **1**.

Le composé **1**, mis en présence de *n*-butyllithium (1,0 équivalent) dans le THF (tétrahydrofurane) à -78°C réagit avec le chlorure de 5-bromopentanoyle (1,5 équivalent) pour conduire, après traitement et purification au composé **2** avec un rendement de 90%. Celui-ci est ensuite mis en solution dans le diméthylformamide, puis additionné d'azoture de sodium (1,2 équivalent) pour donner, après traitement, le composé **3** avec un rendement de 97%.

I.1.g Donner la structure du composé **2** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation.

I.1.h Donner le schéma de Lewis de l'ion azoture et la structure du composé **3**.

2) Synthèse de la pipéridinone **7**.

Le composé **3** est mis en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS, 2,0 équivalents) dans le THF à -78 °C pour conduire à l'intermédiaire **4** de configuration Z. Celui-ci est rapidement additionné de trifluorométhanesulfonate d'éthyle pour conduire, après traitement et purification, au composé **5** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 93%.

I.2.a Donner la structure de l'intermédiaire **4** en précisant sa stéréochimie. Justifier l'obtention du seul diastéréoisomère Z.

I.2.b Donner la structure du composé **5** en précisant sa stéréochimie. Donner la configuration absolue du nouveau centre stéréogène formé.

I.2.c Modéliser l'approche du trifluorométhanesulfonate d'éthyle sur l'intermédiaire **4** permettant de justifier la stéréosélectivité observée.

Le composé **5** réagit ensuite selon une réaction de réduction de Staudinger avec de la triphénylphosphine (2,0 équivalents) en présence d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Il y a d'abord formation d'un intermédiaire **6** de formule brute $C_{17}H_{24}N_2O_3$, puis cyclisation de celui-ci pour conduire au lactame **7** de formule brute $C_7H_{13}NO$ avec un rendement de 97%.

I.2.d Donner la structure de l'intermédiaire **6** et le mécanisme de sa formation.

I.2.e Donner la structure du composé **7** en précisant sa stéréochimie et l'équation de réaction de la transformation de l'intermédiaire **6** en composé **7**.

3) Synthèse du composé **A**.

Le composé **7** est ensuite additionné d'hydruure de sodium (1,3 équivalent) dans le THF à 0 °C, puis de bromure de benzyle (3,0 équivalents) pour conduire, après traitement et purification, au composé **8** avec un rendement de 79%. Ce dernier est alors additionné à une solution de triéthoxyhydrualuminate de lithium (1,2 équivalent) dans l'éther à 0 °C. Après 30 minutes d'agitation, du bromure de vinylmagnésium (ou bromure d'éthénylmagnésium, 3,0 équivalents) est ensuite ajouté et la réaction est laissée sous agitation pendant 24 heures à 0 °C. Après traitement, le composé **A** est obtenu accompagné du diastéréoisomère minoritaire

A' dans un rapport 95:5. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet l'obtention du seul composé **A** énantiomériquement et diastéréomériquement pur avec un rendement de 70%.

I.3.a Donner la structure du composé **8** et l'équation de réaction de la transformation du composé **7** en composé **8**.

I.3.b Donner le mécanisme de formation du composé **A**.

I.3.c Donner la structure du diastéréoisomère minoritaire **A'**. Préciser la configuration relative des deux centres du composé **A'**. Justifier l'obtention majoritaire du diastéréoisomère **A**.

La détermination de la configuration relative *trans* du composé **A** a été effectuée par RMN. Les spectres RMN ^1H des composés **A** et **A'** dans le CDCl_3 ont été réalisés et comparés. Le spectre RMN ^1H du composé **A** dans le CDCl_3 (300 MHz) présente entre 0,79 et 1,80 ppm divers massifs intégrant au total pour 12 protons. Le spectre RMN ^1H du composé **A'** dans le CDCl_3 (300 MHz) présente entre 0,77 et 2,41 ppm divers massifs intégrant au total pour 12 protons. Les signaux dont le déplacement chimique est supérieur sont décrits dans le tableau 2 ci-dessous.

RMN ^1H du composé A	RMN ^1H du composé A'
7,26-7,15 (m, 5H)	7,27-7,12 (m, 5H)
5,64 (ddd, $J = 17,3 \text{ Hz} ; 10,2 \text{ Hz} ; 9,0 \text{ Hz}$, 1H)	5,95 (ddd, $J = 17,0 \text{ Hz} ; 10,3 \text{ Hz} ; 10,0 \text{ Hz}$, 1H)
5,17 (dd, $J = 10,2 \text{ Hz} ; 2,0 \text{ Hz}$, 1H)	5,20 (dd, $J = 10,3 \text{ Hz} ; 2,5 \text{ Hz}$, 1H)
5,08 (dd, $J = 17,3 \text{ Hz} ; 2,0 \text{ Hz}$, 1H)	4,98 (dd, $J = 17,0 \text{ Hz} ; 2,5 \text{ Hz}$, 1H)
4,06 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H)	3,48 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H)
2,91 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H)	3,38 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H)
2,74 (dd, $J = 9,6 \text{ Hz} ; 9,0 \text{ Hz}$, 1H)	3,07 (dd, $J = 10,0 \text{ Hz} ; 4,1 \text{ Hz}$, 1H)

Tableau 2

I.3.d Représenter le composé **A** dans sa conformation la plus stable.

I.3.e Représenter le composé **A'** dans sa conformation la plus stable. Justifier. On précise que l'enthalpie libre standard de réaction pour l'équilibre conformationnel

équatorial = axial du cyclohexane monosubstitué est de 6,2 kJ.mol⁻¹ pour un groupement vinyle (ou éthényle) et de 7,5 kJ.mol⁻¹ pour un groupement éthyle.

I.3.f Attribuer les signaux de RMN ¹H du composé **A** en justifiant les valeurs des constantes de couplage.

I.3.g Attribuer les signaux de RMN ¹H du composé **A'** en justifiant les valeurs des constantes de couplage.

I.3.h En utilisant les valeurs des constantes de couplage observées, justifier la configuration relative *trans* établie pour le composé **A** ainsi que la configuration relative établie pour le composé **A'**.

II Synthèse du composé **B**.

1) Préparation du macrolactame **13**.

À une solution du composé **A** dans l'acétonitrile est additionné du chloroformate de 2,2,2-trichloroéthyle (1,2 équivalent). Après deux heures d'agitation à reflux et traitement, le produit est purifié pour conduire au composé **9** de formule brute C₁₂H₁₈Cl₃NO₂ avec un rendement de 74%. Son spectre infra-rouge présente une bande d'absorption intense à 1715 cm⁻¹. Le composé **9** est ensuite mis en réaction avec un large excès de zinc en poudre dans l'acide acétique. Après trois heures d'agitation, le milieu réactionnel est filtré sur célite, puis celle-ci est rincée avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, l'intermédiaire **10** est isolé, puis mis en solution dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique de DMAP (4-(diméthylamino)pyridine), de la triéthylamine (3,0 équivalents) et de l'anhydride propanoïque (1,5 équivalent). Après 24 heures d'agitation, traitement et purification, le composé **11** est isolé avec un rendement de 78%. Son spectre infra-rouge présente une bande d'absorption intense à 1650 cm⁻¹.

II.1.a Donner la structure du composé **9** et l'équation de réaction de la transformation du composé **A** en composé **9**. À quelle vibration de valence correspond le signal IR observé pour le composé **9** ?

II.1.b Donner la structure de l'intermédiaire **10** et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle de la filtration sur célite ? Justifier pourquoi la mise en place d'un protocole conventionnel de déprotection de l'amine benzylée n'est pas judicieux.

II.1.c Donner la structure du composé **11** et le mécanisme de sa formation. Justifier l'emploi d'au moins deux équivalents de triéthylamine.

II.1.d À quelle vibration de valence correspond le signal IR observé pour le composé **11** ?

Le composé **11**, mis en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS, 2,0 équivalents) dans le toluène au reflux conduit, *in situ*, à l'intermédiaire **12** de configuration Z, donnant naissance (après traitement) à un composé de même formule brute que le composé **11**, le composé **13**, sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec un rendement de 74%. Le spectre RMN ^1H dans CDCl_3 du composé **13** présente, entre 5 et 6 ppm, deux signaux correspondant chacun à un proton et possédant une constante de couplage entre eux de valeur $^3J = 15,6$ Hz. Le spectre infra-rouge du composé **13** présente une large bande à 3315 cm^{-1} ainsi qu'une bande d'absorption intense à 1646 cm^{-1} .

II.1.e Donner la structure de l'intermédiaire **12** en précisant sa stéréochimie.

II.1.f À quels types de protons correspondent les signaux observés en RMN ^1H entre 5 et 6 ppm ? Quel renseignement supplémentaire apporte la valeur de la constante de couplage observée ?

II.1.g Donner la structure du composé **13** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation. Donner la configuration absolue du centre stéréogène formé à cette étape ainsi que celle de la double liaison formée.

II.1.h À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **13** ?

II.1.i Représenter la conformation réactive de **12** et justifier la stéréochimie observée pour le composé **13**.

2) Obtention du composé B.

Le composé **13**, en solution dans le méthanol et en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon, est placé sous atmosphère de dihydrogène. Après agitation pendant 18 heures, filtration sur célite, évaporation des solvants et purification, le composé **14** est obtenu avec un rendement de 99%. Le composé **14** est ensuite mis en réaction avec du *n*-butyllithium (1,1 équivalent) dans le THF à -78°C , puis du chloroformate de benzyle (1,2

équivalent) est ajouté. Après deux heures d'agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, une solution saturée de chlorure d'ammonium est additionnée. Après extraction et purification, le composé **15** est isolé avec un rendement de 94%. À celui-ci, mis en solution dans du dichlorométhane à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, est additionné lentement de l'hydrurobis(2-méthylpropyl)aluminium (ou hydrure de diisobutylaluminium, DIBAL-H, 1,1 équivalent). Après une heure d'agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, la réaction est traitée par une solution aqueuse à 15% de tartrate double de sodium et de potassium (sel de Seignette). Après extraction et évaporation des solvants, le composé acyclique **16** est isolé. Son spectre infra-rouge présente deux signaux d'absorption intense à 1712 cm^{-1} et 1730 cm^{-1} ainsi qu'une bande large à 3410 cm^{-1} . Le composé **16** est ensuite directement mis en réaction dans du dichlorométhane avec du (carbéthoxyméthylène)-triphénylphosphorane (1,3 équivalent), pour conduire, après traitement et purification au composé **17** diastéréomériquement pur avec un rendement global de 68%, calculé à partir du composé **15**. Le spectre infra-rouge de **17** présente deux signaux d'absorption intense à 1716 cm^{-1} et 1724 cm^{-1} ainsi qu'une bande large à 3400 cm^{-1} . Le composé **B** est finalement obtenu avec un rendement de 95%, après traitement et purification, en faisant réagir le composé **17** avec du tétrahydruroborate de sodium (1,00 équivalent) en présence de CuCl (0,05 équivalent) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans un mélange MeOH/THF 3/1.

II.2.a Donner la structure du composé **14** en précisant sa stéréochimie.

II.2.b Donner la structure du composé **15** et l'équation de réaction de la transformation de **14** en **15**.

II.2.c Donner la structure du composé **16** et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle du traitement par le tartrate double de sodium et de potassium ? À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **16** ?

II.2.d Donner la structure du composé **17** et le mécanisme de sa formation. Préciser la configuration de sa double liaison. Justifier. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **17** ?

II.2.e Quel est le rôle du CuCl ?

III Obtention de la fluvirucinine A₁.

1) Formation de deux centres stéréogènes.

À une solution du composé **B** dans le THF à 0 °C est ajouté de l'hydrurobis(2-méthylpropyl)aluminium (ou hydrure de diisobutylaluminium, DIBAL-H, 2,3 équivalents) pour conduire, après traitement au composé **18**. Du diméthylsulfoxyde (2,4 équivalents) est additionné goutte à goutte à une solution de chlorure d'oxalyle (2,0 équivalents) dans le dichlorométhane à -78 °C. Après 10 minutes, une solution du composé **18** dans le dichlorométhane est ajoutée et la température est maintenue à -40 °C pendant deux heures ; de la triéthylamine (4,0 équivalents) est alors additionnée et la température laissée remonter à température ambiante. Après traitement et purification, le composé **19** est obtenu pur avec un rendement global quantitatif à partir du composé **B**. D'autre part, le composé **1** est mis en réaction avec du *n*-butyllithium (1,0 équivalent), puis, après 30 minutes d'agitation à -78 °C, du chlorure de propanoyle (1,1 équivalent) est additionné, pour conduire après traitement au composé **20** avec un rendement de 93%. Du trifluorométhanesulfonate de di-*n*-butylborane (1,1 équivalent) est ajouté goutte à goutte à une solution du composé **20** (1,1 équivalent) dans le dichlorométhane à -78 °C. De la triéthylamine (1,2 équivalent) est ensuite additionnée et la réaction est laissée sous agitation à 0 °C pendant une heure. L'intermédiaire **21**, dont la double liaison est de configuration *Z* se forme exclusivement. Le milieu réactionnel est alors refroidi à nouveau à -78 °C pour y additionner le composé **19** (1,0 équivalent) goutte à goutte. Après traitement et purification, le composé **22** est obtenu avec un rendement global de 79% à partir de **B**, et ce sous la forme d'un seul stéréoisomère.

III.1.a Donner la structure du composé **18** et l'équation de réaction de la transformation du composé **B** en composé **18**.

III.1.b Donner la structure du composé **19** et le mécanisme de sa formation.

III.1.c Donner la structure du composé **20**.

III.1.d Donner la structure de l'intermédiaire **21** en précisant sa stéréochimie.

III.1.e Donner la structure du composé **22** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation.

III.1.f Modéliser l'approche du composé **19** sur l'intermédiaire **21** permettant de justifier la stéréosélectivité observée.

2) Fin de la synthèse.

À une solution du composé **22** dans le dichlorométhane à -78 °C est ajouté de la 2,6-lutidine (2,6-diméthylpyridine, 2,0 équivalents) et du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf, 1,2 équivalent). Après une heure d'agitation à -78 °C, traitement et purification, le composé **23** est obtenu avec un rendement de 67%. Ce dernier est alors mis en solution dans un mélange THF/eau 3/1 à 0 °C, puis une solution de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) à 30%, et d'hydroxyde de lithium (2,0 équivalents) sont additionnés. Après deux heures d'agitation à 0 °C, le mélange réactionnel est traité par une solution aqueuse de sulfite de sodium 1,5 mol.L⁻¹, évaporé sous vide, puis extrait et purifié, pour conduire au composé **24** avec un rendement de 72%. Ce dernier, en solution dans du méthanol, est alors placé sous une atmosphère de dihydrogène en présence de palladium sur charbon. Après deux heures d'agitation, la filtration sur célite et l'évaporation conduisent au composé **25**. Celui-ci est ensuite directement mis en solution dans du dichlorométhane, puis additionné de pentafluorophénol (3,0 équivalents) et de chlorhydrate de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (5,0 équivalents). Le traitement et la purification donnent accès au composé **26** avec un rendement global de 62% sur deux étapes. La fluvirucinine A₁ est obtenue par action de fluorure de tétrabutylammonium (1,5 équivalent) dans le THF avec un rendement de 98% après traitement et purification.

III.2.a Donner la structure du composé **23** et le mécanisme de sa formation.

III.2.b Donner la structure du composé **24** et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle du traitement par le sulfite de sodium ?

III.2.c Donner la structure du composé **25** et l'équation de réaction de la transformation conduisant à celui-ci.

III.2.d Donner la structure du composé **26** et le mécanisme de sa formation.

III.2.e Donner l'équation de réaction de la transformation conduisant à la fluvirucinine A₁.

III.2.f Calculer le rendement global de la synthèse.

III.2.g S'agit-il d'une synthèse totale de la fluvirucinine A₁ énantiosélective ? Diastéréosélective ? Ni l'un ni l'autre ?

