

Extrait concours mines Ponts 2024 :

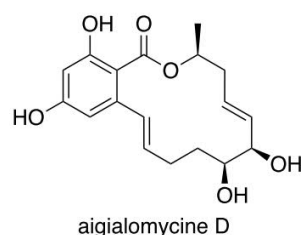
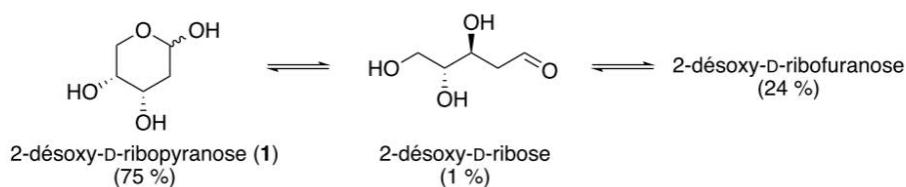
Synthèse de l'aigialomycine (forte activité antipaludique)

Figure 1. Structure de l'aigialomycine D.

Une synthèse de l'aigialomycine D (Figure 1), publiée par le groupe de Danishefsky en 2004, utilise comme produit de départ le 2-désoxy-D-ribofuranose (1).¹ Ce composé existe en solution aqueuse sous trois formes différentes (Schéma 1) : la forme ouverte minoritaire (environ 1 %), et deux formes cycliques comportant respectivement un cycle à 6 atomes (environ 75 %) et un cycle à 5 atomes (environ 24 %).



Les pourcentages des différentes formes sont donnés à 25 °C.

Schéma 1. Différentes formes du substrat de départ 1 en solution aqueuse.

Q1- Quelle réaction permet de passer de la forme linéaire aux formes cycliques (2-désoxy-D-ribofuranose ou 2-désoxy-D-ribofuranose) ? Proposer un mécanisme en milieu acide pour la formation du 2-désoxy-D-ribofuranose (1) à partir de la forme linéaire.

Q2- Représenter la forme cyclique à 5 atomes appelée 2-désoxy-D-ribofuranose, en indiquant sans ambiguïté la position des différents groupements par rapport au plan du cycle. Combien de stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribofuranose existe-t-il en solution ?

L'alcyne **8**, un précurseur de l'aigialomycine D, a été préparé à partir du 2-désoxy-D-ribofuranose (1). Sa synthèse débute par deux réactions qui conduisent successivement aux composés **3** et **4** (Schéma 2).

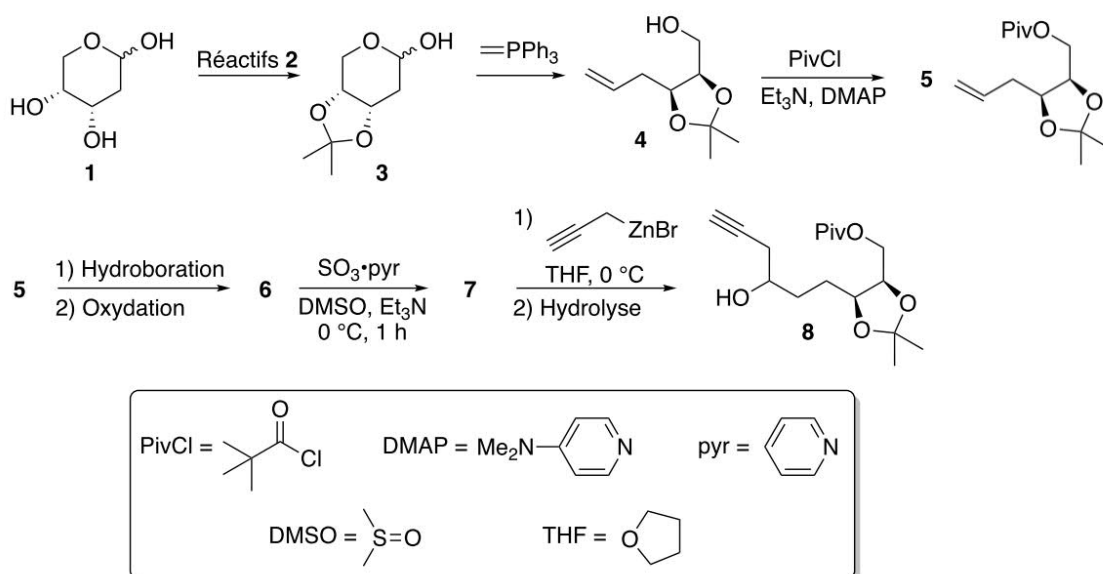


Schéma 2. Synthèse du précurseur 8 de l'aigialomycine D.

[...]

Q4- Proposer des réactifs (notés réactifs **2**) et des conditions réactionnelles pour préparer efficacement le composé **3** à partir du composé **1**.

[...]

Q6- Donner la structure du composé **6** et préciser l'ensemble des réactifs nécessaires à l'obtention de ce dernier à partir du composé **5**. Justifier la régiosélectivité de la réaction.

Le composé **6** est alors oxydé en aldéhyde **7** via une réaction de Parikh-Doering² (Schéma 2).

Q7- Donner la structure de l'aldéhyde **7**. De quel type est l'oxydation de Parikh-Doering ?

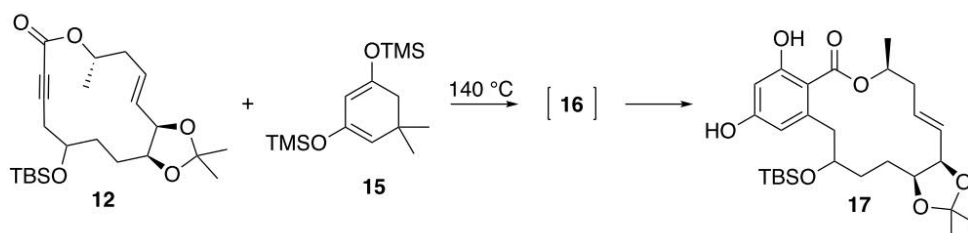
Proposer une autre méthode expérimentale alternative de votre connaissance.

Le traitement du composé **7** par un organozincique, un organométallique dont la réactivité est analogue à celle d'un organomagnésien mixte, tout en étant moins nucléophile et moins basique, conduit à la formation de l'alcyne vrai **8** après hydrolyse (Schéma 2).

Q8- Donner deux raisons pour lesquelles il n'est pas possible d'utiliser l'analogue organomagnésien ($\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{MgBr}$) de l'organozincique impliqué dans cette transformation (le pK_a d'un alcyne vrai est de l'ordre de 25). Par analogie avec la réactivité des organomagnésiens mixtes, proposer un mécanisme rendant compte de la transformation de l'aldéhyde **7** en alcyne **8**.

[...]

La suite de la synthèse de l'aigialomycine D consiste en une réaction de Diels-Alder entre la triple liaison carbone-carbone du composé **12**, avec le diène **15**. Le produit intermédiaire formé **16** (non isolé) subit, dans les mêmes conditions, une réaction de rétro-Diels-Alder pour conduire au composé **17** où les groupements triméthylsilyles (TMS) ont été ôtés lors du traitement de la réaction (Schéma 7 et Document 1 page 3).



*Schéma 7. Formation du composé **17** via des réactions de Diels-Alder et rétro-Diels-Alder.*

Q15- Proposer les 2 structures possibles pour le composé **[16]**. Compte tenu de la structure du composé **17**, en déduire la structure majoritaire qui a été obtenue. (on en cherchera pas à justifier cette régiosélectivité).

Q16- Donner la structure du composé organique (gazeux), possédant 4 atomes de carbones, formé lors de la réaction de rétro-Diels-Alder

Le diène impliqué dans la réaction de Diels-Alder, le 5,5-diméthyl-1,3-bis(triméthylsilyloxy)cyclohexa-1,3-diène **15**, a été préparé en quelques étapes à partir du composé commercial **18** (Schéma 8).

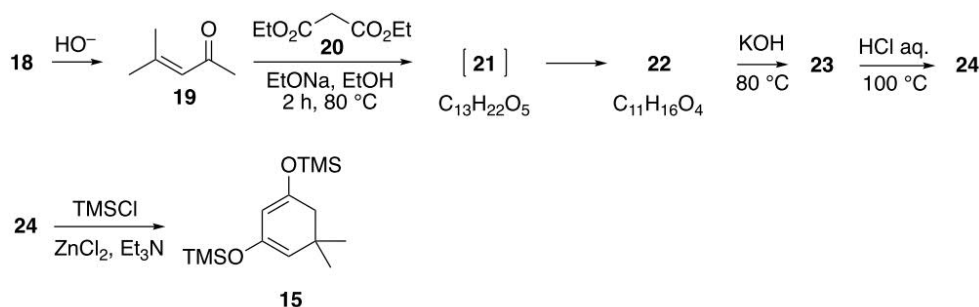


Schéma 8. Synthèse du 5,5-diméthyl-1,3-bis(triméthylsilyloxy)cyclohexa-1,3-diène **15**.

L'oxyde de mésityle **19** (4-méthylpent-3-én-2-one) est obtenu par condensation d'un précurseur organique à trois atomes de carbone **18** en milieu basique. Il est ensuite traité par le malonate de diéthyle **20** en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol pour conduire à un produit intermédiaire **21** de formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$ qui cyclise rapidement en **22**, de formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Le composé **22** est ensuite chauffé au reflux en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium pour conduire au composé **23** qui subit une décarboxylation (perte d'une molécule de dioxyde de carbone) en milieu acide à chaud pour former le composé **24**. Une dernière étape permet de former le diène **15** attendu.

Q17- Donner la structure du composé organique **18** (à trois atomes de carbone) précurseur de l'oxyde de mésityle **19**. A quel type de réaction correspond cette transformation ?
 En donner le mécanisme .

Q18- Donner la structure de l'intermédiaire **21**, formé par réaction de Micaël, du diester malonique **20** sur l'oxyde de mésityle **19**. Détailler le mécanisme.

Q19- Donner la structure du composé cyclique **22** ainsi que le mécanisme de sa formation, sachant que l'intermédiaire **21** (non isolé) et le produit **22** sont obtenus dans les mêmes conditions.

Les données spectroscopiques de RMN ^1H du composé **22** sont les suivantes :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 4,22 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 1,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,99 (s, 6H).
 (s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet)

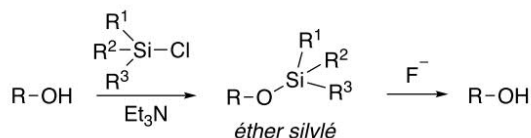
Q20- Attribuer les signaux relevés sur le spectre de RMN ^1H du composé **22**.

Q21- Quelles bandes caractéristiques peut-on attendre en spectroscopie infrarouge pour ce composé **22** ?

[...]

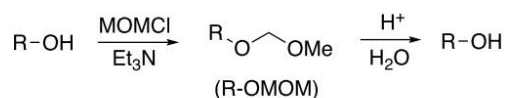
Document 1. Protection de la fonction alcool.

Dans une synthèse, les groupements hydroxyles sont, la plupart du temps, protégés. Parmi les groupements protecteurs couramment utilisés, on rencontre les éthers silylés ($R-O-SiR^1R^2R^3$) qui sont formés via des réactions de substitution.



Les éthers silylés sont retirés en présence d'ions fluorure (comme Bu_4NF), afin de régénérer la fonction alcool. Parmi les éthers silylés courants on rencontre le *tert*-butyldiméthylsilyle ($R^1 = tBu$, $R^2 = R^3 = Me$) abrégé TBS, le triéthylsilyle ($R^1 = R^2 = R^3 = Et$) abrégé TES ou le triméthylsilyle ($R^1 = R^2 = R^3 = Me$) abrégé TMS.

Le groupement MOM (méthoxyméthyle) est également un groupement protecteur très utile en synthèse. La fonction alcool est protégée en présence de MOMCl en milieu basique (Et_3N), et ce groupement protecteur peut être retiré en milieu acide aqueux.



L'aigialomycine D est finalement obtenue en quelques étapes (Schéma 9) à partir de l'intermédiaire **17** (Schéma 7). Les deux groupements hydroxyles résorcinoliques du composé **17** sont d'abord protégés par le groupement méthoxyméthyle (MOM) pour former le composé **25**, avant de créer la double liaison carbone-carbone de type styrène du composé **26**. Une dernière étape permet alors d'obtenir l'aigialomycine D.

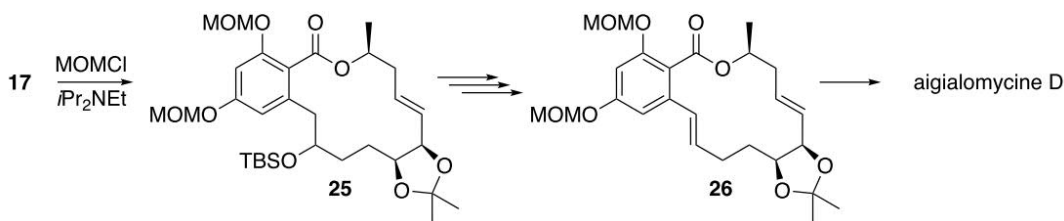


Schéma 9. Fin de la synthèse de l'aigialomycine D.

Q23- Proposer un mécanisme pour la formation de **25** à partir de **17** (document 1) . Donner le nom des fonctions créées lors de cette étape. On précise qu'un phénol ($HO-Ph$ est un acide de $pK_A \approx 10$, et que Et_3NH^+ est un acide de même pK_A environ)

Q24- Proposer un schéma réactionnel, en plusieurs étapes, expliquant la formation de **26** à partir de **25**. Justifier la régiosélectivité de la réaction de formation de la double liaison styrénique. (NdP : styrénique veut dire en α d'un benzène) .

Q25- Proposer des conditions réactionnelles pour la formation de l'aigialomycine **D** à partir de **26**.