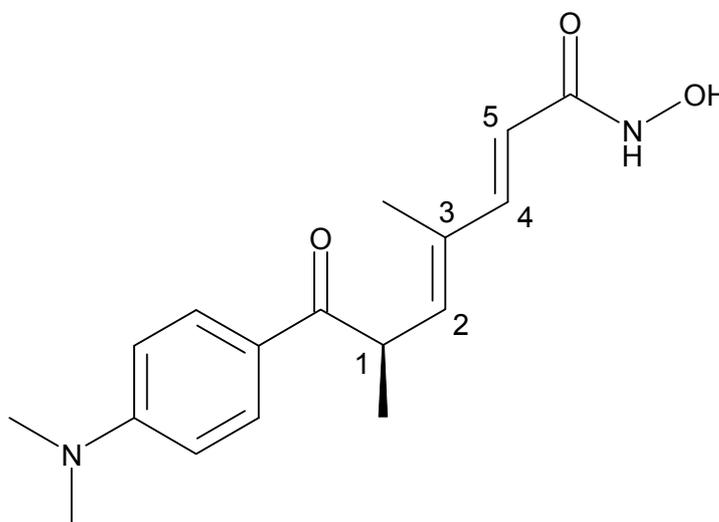


<b>I</b>	<b>Sujet 2013</b>	<i>2 h</i>
----------	-------------------	------------

<b>30</b>	<b>Étude de deux voies de synthèse de la trichostatine A</b>	<i>2 h</i>
-----------	--	------------

La **(+)-trichostatine A**, représentée ci-après, est un antibiotique aux propriétés antifongiques connu dès 1976. En 1987, son aptitude à empêcher la prolifération de certaines cellules cancéreuses est également mise en évidence. Afin d'être utilisée à des fins thérapeutiques, une voie de synthèse de cette molécule avec un rendement et une pureté suffisants doit pouvoir être proposée. Dans ce sujet, deux voies de synthèse seront étudiées.



**(+)-trichostatine A**

**Abréviations utilisées :**

- rdt rendement
- T°amb température ambiante
- DMF diméthylformamide
- THF tétrahydrofurane

**Les trois parties sont indépendantes.**

**Partie 1 : la molécule de trichostatine.**

1/ Quel qualificatif est utilisé pour désigner une molécule dont le nom est précédé par le symbole (+), comme la **(+)-trichostatine A** ? Que signifie ce qualificatif ?

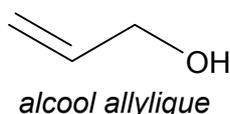
2/ Indiquer en justifiant succinctement par l'utilisation des règles de Cahn, Ingold et Prelog la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique numéroté

1 de la **trichostatine A**.

3/ Indiquer la stéréochimie de la double liaison entre les atomes de carbone numérotés 2 et 3 en justifiant brièvement la réponse.

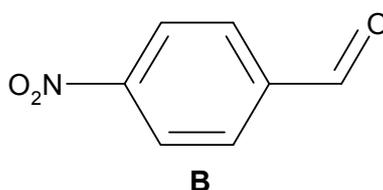
### Partie 2 : étude d'une première voie de synthèse.

On indique que le dioxyde de manganèse  $\text{MnO}_2$  utilisé dans cette synthèse est un agent oxydant **sélectif** des alcools **allyliques**, c'est-à-dire porté par le carbone en  $\alpha$  d'une double liaison carbone-carbone. Ce réactif permet d'oxyder les alcools allyliques primaires en aldéhyde.

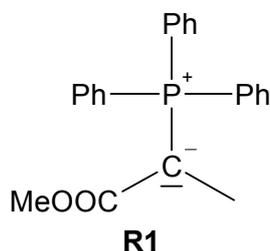


### Mode opératoire :

On réalise une réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde **B** (commercial,  $\approx 60$  € les 100 g) et un excès de propanal dans le DMF (5 h,  $0^\circ\text{C}$ ), en présence d'un catalyseur.

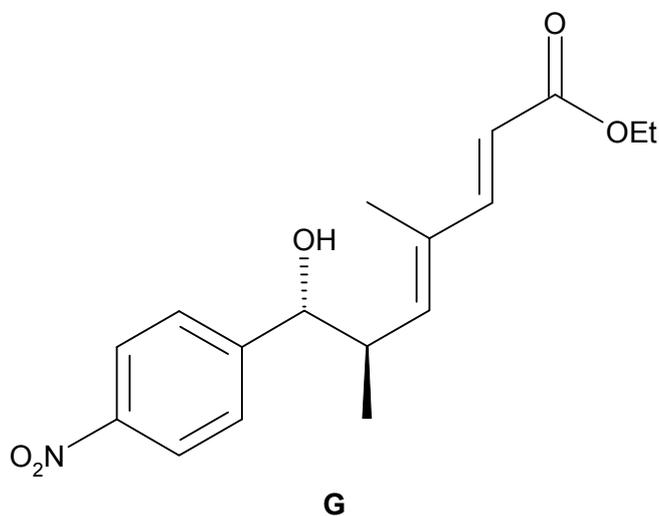


Le composé **C** obtenu est ensuite traité par 1,2 équivalent du réactif **R1**, préparé in situ et représenté ci-après, et agité dans le dichlorométhane pendant 5 h. On obtient le composé **D** de formule brute  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  avec un rendement de 93 % à partir de **B**.

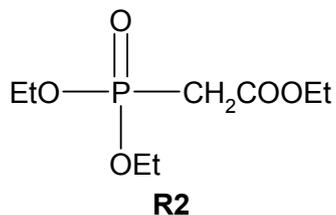


**D** est réduit par le tétrahydruoborate de lithium  $\text{LiBH}_4$  (réactivité similaire à celle de  $\text{LiAlH}_4$ ) dans un mélange de THF et de toluène (1 h,  $-70^\circ\text{C}$ ), on obtient ainsi le composé **E**, ensuite oxydé en **F** par le dioxyde de manganèse dans le dichlorométhane (1 h,  $T^\circ\text{amb}$ ). Le composé **F** est obtenu avec un rendement de 80 % à partir de **D**.

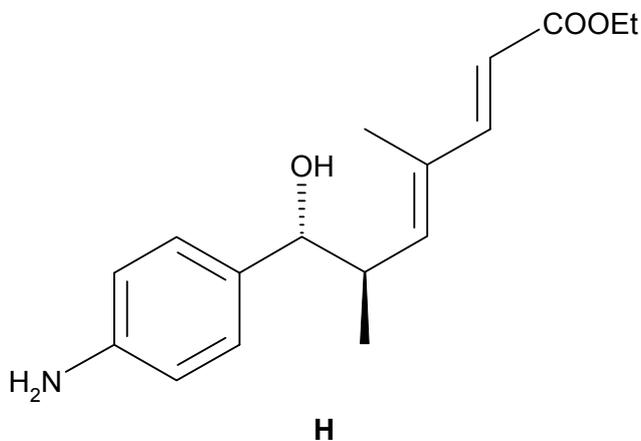
Le composé **F** est transformé en **G** par la réaction de Wittig-Horner, analogue à la réaction de Wittig.



On utilise pour ce faire le phosphonate **R2**



et de l'hydruire de sodium NaH. Le tout est agité dans le THF à température ambiante pendant 1 h, le rendement de cette étape est de 96 %.  
En présence d'un catalyseur (palladium déposé sur sulfate de baryum et désactivé par empoisonnement à la quinoléine), à température ambiante et sous atmosphère de dihydrogène, **G** est transformé en **H**



avec un rendement de 62 %. Le spectre infrarouge de **H** présente entre autres deux pics intenses vers  $3400\text{ cm}^{-1}$ .

**H** est transformé en **trichostatine A** en trois étapes avec un rendement de 39 %.

4/ À l'aide du mode opératoire fourni ci-dessus, donner les formules des molécules **C** à **F**, sans tenir compte de la stéréochimie.

5/ a/ Quel catalyseur est utilisé usuellement pour réaliser une réaction d'aldolisation, comme celle ayant lieu lors de la transformation **B** → **C** ?

b/ Donner alors le mécanisme de la réaction entre **B** et le propanal, en utilisant le catalyseur proposé à la question 5/a/.

c/ Combien la molécule **C** présente-t-elle *a priori* de stéréoisomères ? Indiquer le raisonnement suivi.

**On admettra dans la suite du sujet que grâce à l'utilisation dans cette étape d'un catalyseur énantiosélectif, un seul stéréoisomère est obtenu.**

6/ a/ Comment appelle-t-on un réactif tel que **R1** ?

b/ Quel est le nom de la réaction de formation de **D** ?

7/ Quels seraient les changements observés en spectroscopie infrarouge lors de la transformation **C** → **D** ? On justifiera en indiquant précisément la nature et le nombre d'onde des bandes de vibration dont l'absence ou la présence serait significative.

8/ Proposer un mécanisme réactionnel pour la séquence **F** → **G**. On prendra soin de préciser à l'aide de l'écriture de ce mécanisme le rôle de l'hydrure de sodium.

9/ À quelle(s) vibration(s) sont dus les deux pics vers  $3400\text{ cm}^{-1}$  apparaissant sur le spectre infrarouge de **H** ?

10/ Pourquoi a-t-on utilisé du palladium désactivé lors de la transformation **G** → **H** ?

11/ Calculer le rendement global de cette première synthèse multi-étapes dont on précisera le nombre d'étapes.

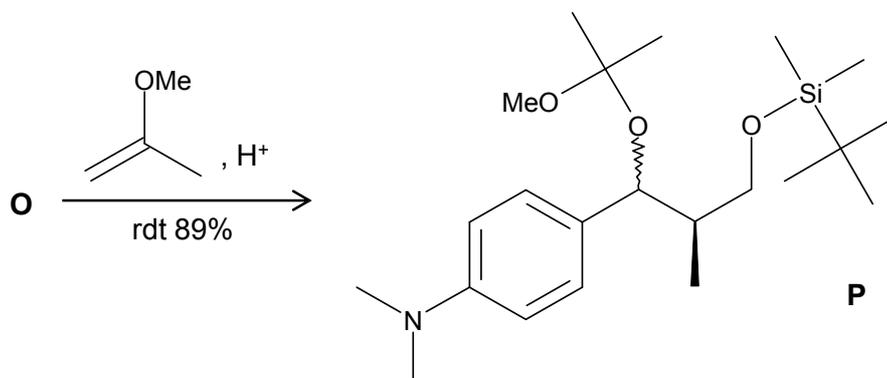
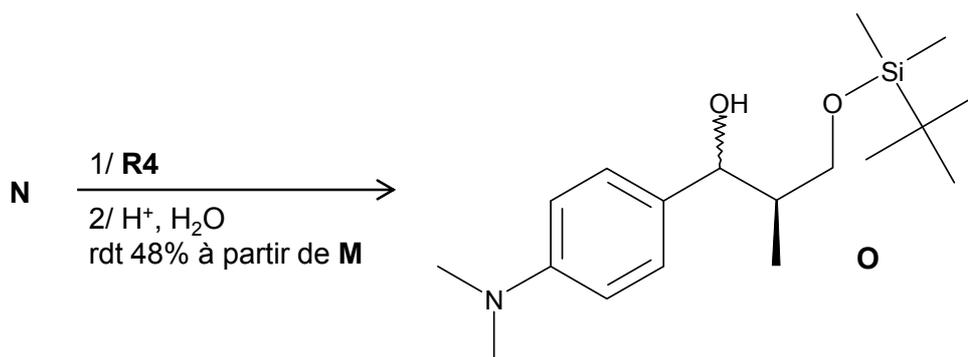
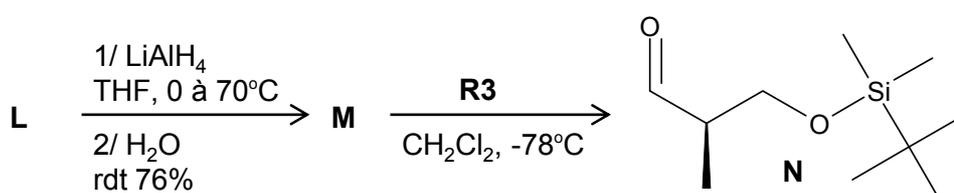
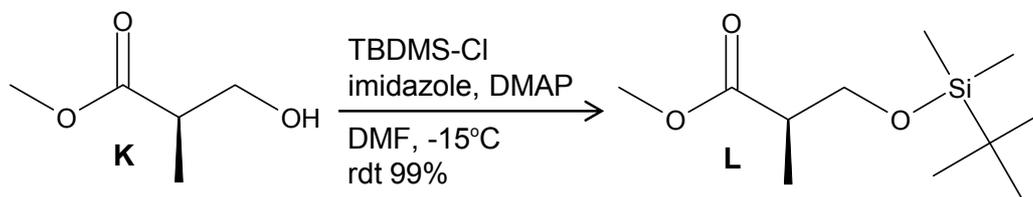
### Partie 3 : étude d'une deuxième voie de synthèse.

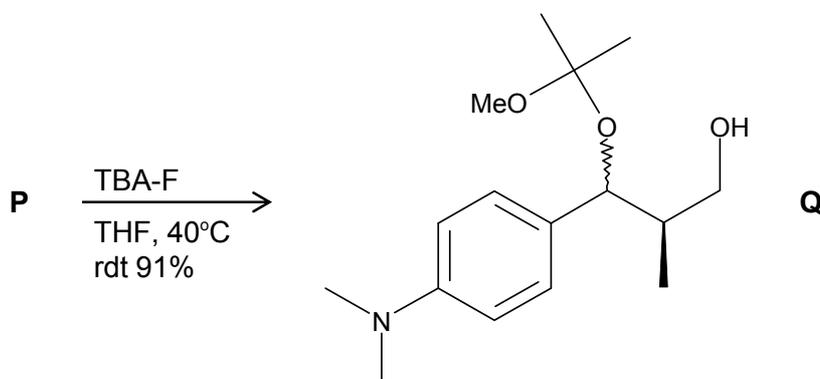
Cette deuxième voie de synthèse permet d'obtenir la **trichostatine A** à partir du réactif commercial noté **K**, le (*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle ( $\approx 30\text{ €}$  le gramme).

On précise que l'abréviation TBDMS-Cl désigne le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle qui permet de protéger la fonction alcool de **K** sous forme d'éther silylé. La fonction alcool est régénérée par le réactif TBA-F, ou fluorure de tétra-*n*-butylammonium, dans l'étape **P** → **Q**.

### Synthèse de l'intermédiaire **Q**

Schéma de synthèse de l'intermédiaire **Q** :





12/ On fournit en annexe les caractéristiques du spectre de RMN du proton de la molécule **L**. Compléter le tableau de cette annexe en utilisant la numérotation des groupes de protons indiquée.

13/ a/ Donner la structure du produit **M**.

b/ Indiquer, à l'aide des adjectifs suivants, la caractéristique principale requise par le solvant lors de la transformation **L** → **M** : protique, apolaire, aprotique, polaire.

14/ Quel type de transformation est effectué pour passer de **M** à **N** ? Indiquer un réactif **R3** susceptible de convenir pour cette transformation.

15/ a/ La transformation de **N** à **O** est réalisée à l'aide d'un organomagnésien mixte. Indiquer la structure du magnésien **R4** à choisir.

b/ Donner le schéma réactionnel de la réaction entre **N** et **R4**.

16/ a/ Au cours de la transformation **O** → **P**, un intermédiaire réactionnel est formé par réaction entre l'alcène utilisé et les ions  $\text{H}^+$ . Indiquer la structure de cet intermédiaire et son mécanisme de formation, en justifiant la régiosélectivité observée. Proposer alors un mécanisme réactionnel pour la transformation **O** → **P**.

b/ Protocole expérimental.

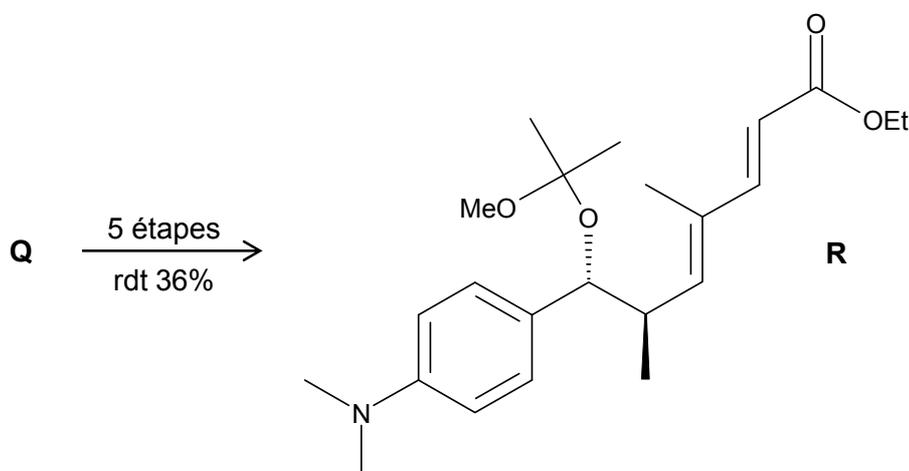
- Lors de la synthèse de **P**, la phase organique est lavée avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium, puis avec de l'eau distillée. Justifier la nécessité de chacun de ces lavages.

- Comment vérifier l'efficacité du lavage à l'hydrogencarbonate de sodium ?

17/ Indiquer une étape, en argumentant clairement votre réponse, qui justifie la protection de la fonction alcool de **K**.

### Obtention de la trichostatine A.

Par une séquence proche de celle de la première voie de synthèse (partie 2) utilisant notamment successivement deux réactions de Wittig, on obtient le composé **R**.



La **trichostatine A** est ensuite obtenue comme suit à partir de **R** avec un rendement de 57 % :



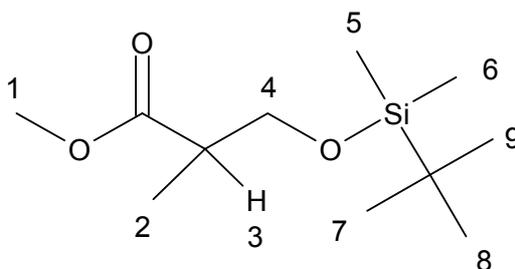
18/ Indiquer le nom de la transformation ayant lieu lors de l'étape **R** → **S** et donner la structure du composé **S**.

19/ Calculer le rendement global de cette deuxième synthèse multi-étapes dont on précisera le nombre d'étapes.

20/ En tant qu'expérimentateur, laquelle de ces deux voies de synthèse choisiriez-vous d'utiliser ? Étayer la réponse par au moins deux arguments.

Annexe :

Données relatives au spectre de RMN du proton de la molécule **L** dont la structure est rappelée ci-dessous :



$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Nombre de H	Identification des H	H voisins
3,70	doublet	2		
3,07	singulet	3		
2,67	multiplet	1		
1,15	doublet	3		
0,90	singulet	9		
0,08	singulet	6		