DS n°4
CHIMIE MOLÉCULAIRE – CHIMIE ORGANIQUE

Problème n°1 : Structure de l'isocyanure d'hydrogène HNC

L'isocyanure d'hydrogène HNC est une molécule très répandue dans le milieu interstellaire. On souhaite étudier sa structure moléculaire à l'aide du modèle de Lewis et de la théorie des orbitales moléculaires et confronter les prédictions avec les résultats expérimentaux.

Utilisation du modèle de Lewis

Q1. Écrire deux formes mésomères de HNC (l'ordre des atomes étant HNC), l'une sans charges formelles et l'autre avec.

Q2. Représenter spatialement ces deux formes à l'aide du modèle VSEPR et nommer la géométrie de chaque forme. Discuter de la valeur attendue pour l'angle de liaison pour chaque forme.

Q3. Dans le cadre du modèle de Lewis, indiquer en le justifiant, la géométrie attendue pour la molécule de HNC et la multiplicité de la liaison NC.

Utilisation de la théorie des orbitales moléculaires

On considère l'enchaînement des atomes linéaire et on fragmente la molécule HNC en H et NC.

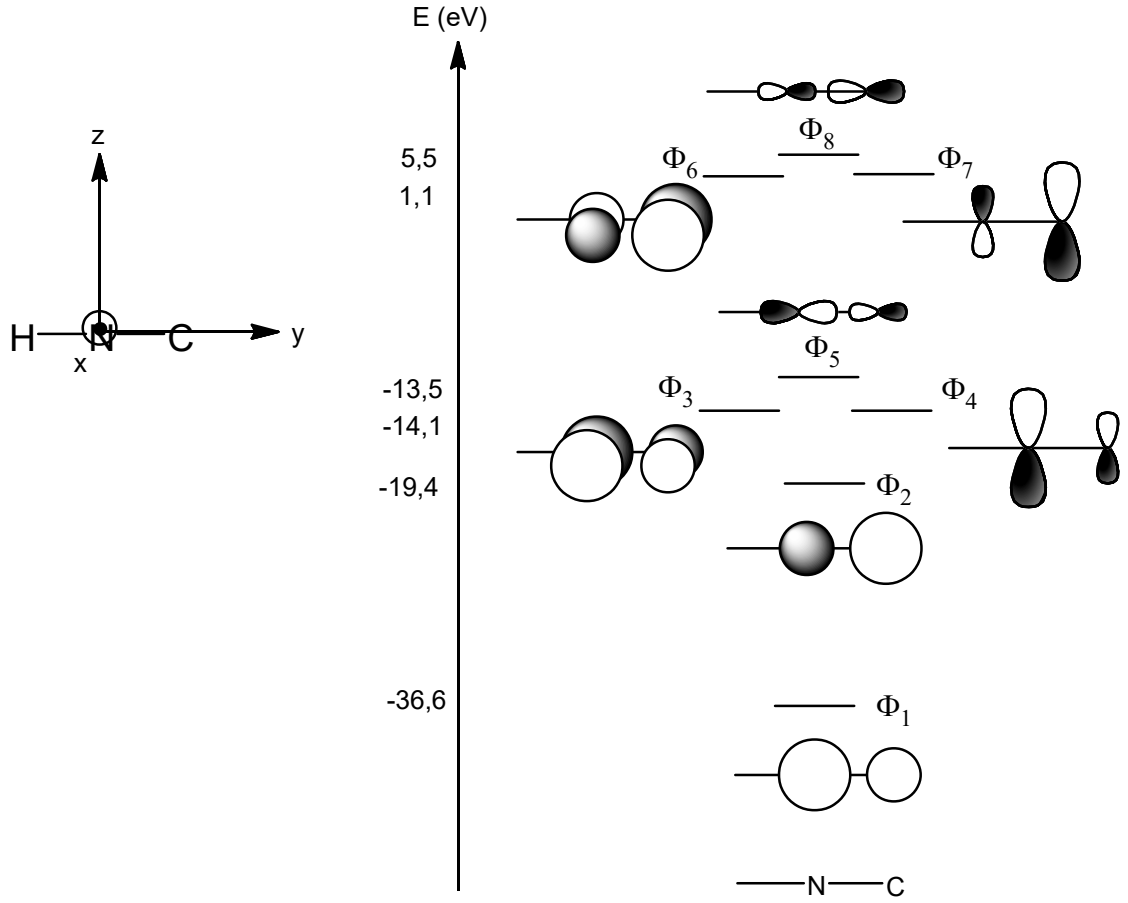
Q4. Écrire les configurations électroniques des atomes d'hydrogène, d'azote et de carbone dans leur état fondamental. En déduire la position dans la classification périodique de l'élément azote.

Q5. Préciser les orbitales de valence des trois atomes ainsi que la valeur des nombres quantiques associés à ces orbitales.

Q6. Prévoir le nombre d'orbitales moléculaires pour la molécule HNC.

Q7. Le fragment NC possède un diagramme d'orbitales moléculaires corrélé. Que signifie ce terme ? Quelle en est la conséquence sur le diagramme d'orbitales moléculaires ?

On donne les énergies et les orbitales du fragment NC :



Q8. Indiquer quelle orbitale atomique il faut considérer pour le fragment H et la valeur de son énergie. Cette orbitale est notée Φ_H dans le tableau qui suit.

Q9. Recopier et remplir le tableau suivant en indiquant si les orbitales sont symétriques (S) ou antisymétriques (A) par rapport aux plans de symétrie yz et xy.

	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_H
yz									
xy									

Q10. En déduire avec quelles orbitales du fragment NC Φ_H de H peut interagir. Expliquer pourquoi il est possible de ne considérer en première approximation qu'une interaction à deux orbitales, en précisant les orbitales mises en jeu.

Q11. Représenter schématiquement les deux orbitales moléculaires obtenues par combinaison des deux orbitales précédentes.

En réalité, il n'est pas possible de ne considérer qu'une interaction à deux orbitales et le diagramme orbitalaire de HNC ne peut pas être construit simplement.
Le diagramme calculé des surfaces d'isodensité des orbitales moléculaires de HNC est donné en annexe.

Q12. Donner la configuration électronique de la molécule HNC.

Q13. Indiquer pour chaque orbitale le caractère liant (L), non-liant (NL) ou antiliant (AL) du recouvrement entre H et N puis entre N et C, ainsi que le caractère σ ou π pour les recouvrements liant ou antiliant en recopiant et en complétant le tableau ci-dessous :

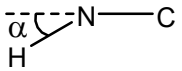
	Ψ_1		Ψ_2		Ψ_3		Ψ_4		Ψ_5		Ψ_6		Ψ_7		Ψ_8		Ψ_9	
	HN	NC	HN	NC	HN	NC	HN	NC	HN	NC	HN	NC	HN	NC	HN	NC	HN	NC
L/NL/AL																		
σ/π																		

Q14. En déduire l'indice de liaison entre H et N puis entre N et C.

Pour discuter de la géométrie de la molécule, on suit la règle de Walsh qui stipule que la molécule prend la géométrie dans laquelle l'orbitale occupée dépendant de la géométrie et la plus haute en énergie est la plus stabilisée.

Q15. Indiquer l'orbitale moléculaire à considérer.

Q16. À partir de la géométrie linéaire, on coude progressivement la molécule. Indiquer en le justifiant, comment évolue l'énergie de l'orbitale considérée quand l'angle α augmente de 0° à 90°. Conclure quant à la géométrie prévisible pour HNC.



<u>Confrontation aux données expérimentales</u>

On a mesuré les distances suivantes :
HN : 99 pm ; NC : 117 pm ; HC : 216 pm

Le spectre infrarouge de HNC fait apparaître une vibration d'élongation pour la liaison NC à 2097 cm^{-1}.

On trouve dans les tables pour la vibration d'élongation de la liaison NC dans les molécules organiques :

	N-C	N=C	N≡C
Nombre d'onde (cm^{-1})	1020-1220	1640-1690	2200-2260

Q17. En confrontant les résultats obtenus aux questions **Q3**, **Q14** et **Q16** aux données expérimentales, discuter de la validité du modèle de Lewis et de la théorie des orbitales moléculaires.

Des calculs de chimie théorique sur l'ion HNC^+ prévoit les longueurs de liaison suivantes :
HN : 98 pm et NC : 117 pm

Q18. Montrer que ces prévisions sont cohérentes avec les questions **Q12** et **Q13**.

HNC a des propriétés basiques car la molécule capte facilement un ion H^+.

Q19. Prévoir le site basique de la molécule de HNC à l'aide du modèle de Lewis. Expliquer si la théorie des orbitales moléculaires confirme ou non ce résultat.

Données :

Numéro atomique :
Z(H) = 1 ; Z(C) = 6 ; Z(N) = 7

Problème n°2 : Synthèse du remdevisir

Quand une molécule est demandée, elle doit être représentée entièrement en tenant compte de la stéréochimie éventuellement.
Dans l'écriture des mécanismes, les molécules pourront être simplifiées à bon escient de manière à ne laisser apparaître que les groupes fonctionnels utiles.

Le remdesivir est un antiviral à spectre large développé par l'entreprise Gilead. Initialement développé pour le traitement du virus Ebola, il a très récemment fait l'objet de nombreuses études pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (causée par le virus SARS-CoV-2).

Ce problème traite de la structure et de la synthèse du remdesivir.

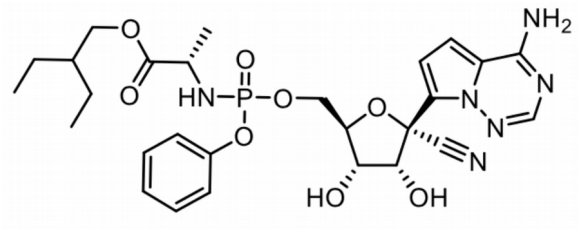
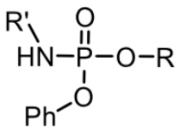


Figure 1 : Le remdesivir

A. Aspects structuraux

A1. Recopier la molécule et indiquer quels sont les atomes de carbone stéréogènes (asymétriques) dans le remdesivir.

A2. En utilisant la théorie VSEPR, donner la structure tridimensionnelle dans la représentation de Cram de la molécule au niveau de l'atome de phosphore. La notation simplifiée ci-dessous peut être utilisée :



A3. Donner la définition d'un centre stéréogène (atome asymétrique). Selon cette définition, l'atome de phosphore est-il stéréogène ? En déduire le nombre total de stéréo-isomères possibles pour le remdesivir.

A4. Donner la formule brute du remdesivir, en déduire le nombre d'insaturations en utilisant le document 1. Conclure.

Document 1 : Le nombre d'insaturations

On appelle insaturation toute paire d'hydrogènes manquante par rapport à la formule de l'alcane correspondant.
On peut déterminer le nombre d'insaturations, noté n, d'une molécule à partir de sa formule brute grâce à la formule suivante : $n = \frac{2 \times n_{tétra} + 2 + 3 \times n_{penta} + n_{tri} - n_{mono}}{2}$ où :
$n_{tétra}$ est le nombre d'atomes tétravalents ;
n_{penta} est le nombre d'atomes pentavalents ;
n_{tri} est le nombre d'atomes trivalents ;
n_{mono} est le nombre d'atomes monovalents ;
les atomes divalents n'interviennent pas dans la formule.

B. Mode d'action

Le remdesivir est ce qu'on appelle une « prodrogue » (de l'anglais « prodrug », littéralement « pro-médicament »), c'est-à-dire que la substance active réelle (la « drogue ») est générée dans l'organisme à partir du composé parent. Ainsi, dans l'organisme, une cascade enzymatique va aboutir à la formation du triphosphate de nucléoside qui est le métabolite actif. Celui-ci va agir comme un mime du triphosphate d'adénosine (ATP) qui est un des substrats naturels du virus pour construire son ARN. En remplaçant l'ATP, la synthèse de l'ARN viral va être perturbée de diverses manières, ce qui peut conduire *in fine* à la destruction du virus.

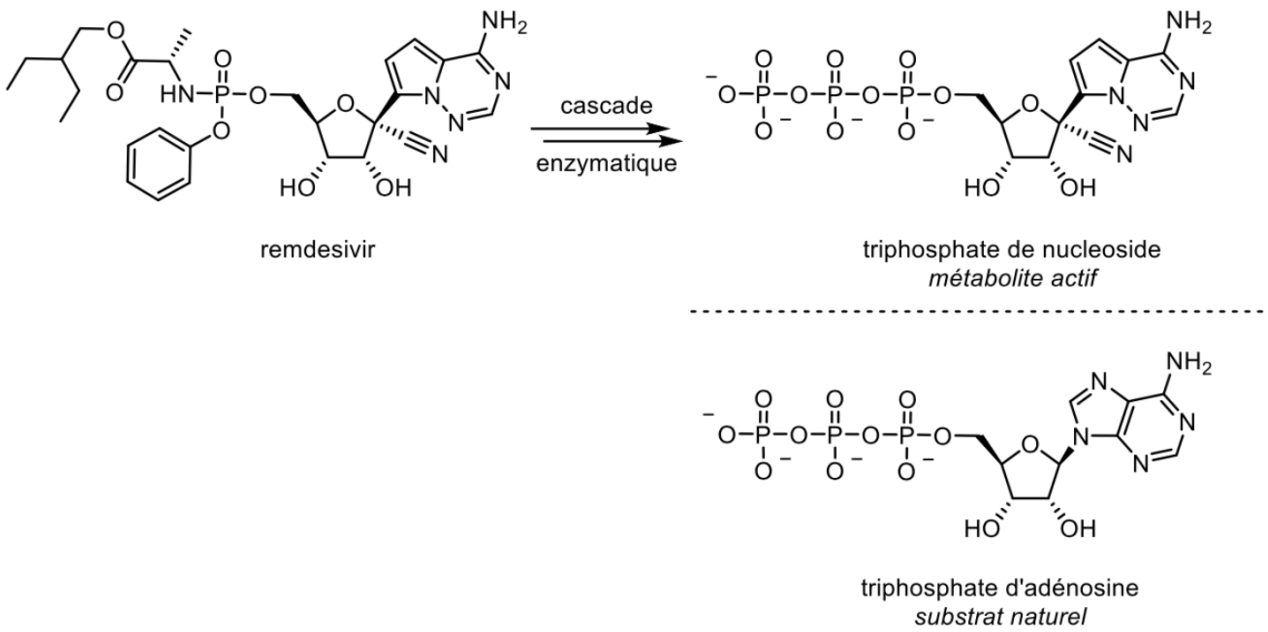


Figure 2 : Mode d'action du remdesivir

B1. La première enzyme de cette cascade est une estérase, un enzyme qui participe à l'hydrolyse des esters. Identifier la fonction ester dans le remdesivir.

C. Analyse rétrosynthétique

Un nucléotide est une molécule organique composée d'une base nucléique (un hétérocycle azoté), d'un sucre de type pentose et d'un groupe phosphate. Le remdesivir est un analogue de nucléotide et peut donc être décomposé en ces trois mêmes types de fragments. Ceci permet de proposer une analyse rétrosynthétique (figure 3) conduisant à trois synthons : **A**, **B** et **C**.

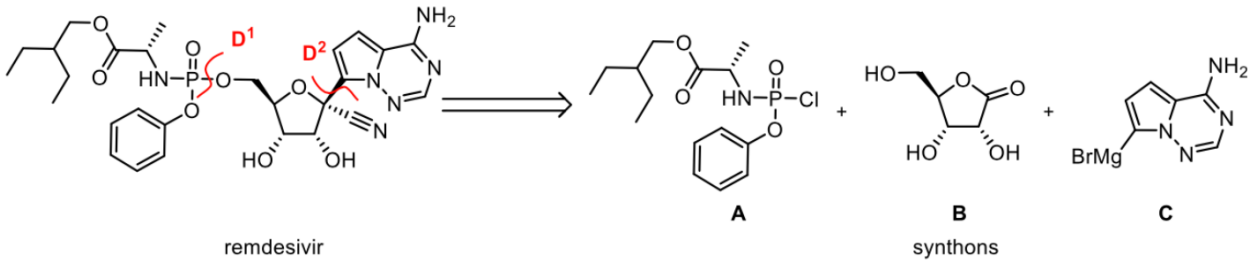


Figure 3 : Analyse rétrosynthétique du remdevisir

C1. Dans la déconnexion D^1 révélant les synthons **A** et **B**, indiquer quel synthon est nucléophile et quel synthon est électrophile et au niveau de quels atomes.

C2. Indiquer quelle déconnexion alternative $D^{1'}$ aurait pu être envisagée conduisant à des synthons **A'** et **B'** dont la polarité serait inversée par rapport à **A** et **B** (électrophile à la place de nucléophile et vice-versa). Proposer une structure pour **A'** et **B'**.

C3. Comment nomme-t-on la réaction entre **A'** et **B'** conduisant au remdesivir ? Écrire, en le justifiant, son mécanisme réactionnel limite.

C4. Rappeler les trois critères pour avoir un bon nucléophile. En déduire pourquoi la réaction entre **A'** et **B'** est peu efficace (la déconnexion D^1 a été préférée à la déconnexion $D^{1'}$ dans la synthèse du remdesivir).

C5. Dans la déconnexion D^2 révélant les synthons **B** et **C**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile et au niveau de quels atomes.

D. Synthèse de la partie phosphorée

L'alcool primaire **1** est traité par du dichlorure de thionyle $SOCl_2$ pour donner l'intermédiaire **2**. L'addition de la L-alanine conduit ensuite au composé **3**.

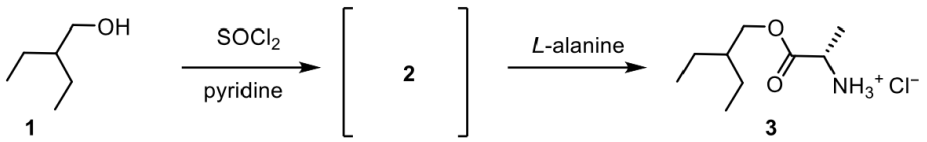


Figure 4 : Synthèse du composé **3** à partir de l'alcool **1**

D1. Donner le nom de l'alcool **1** selon la nomenclature IUPAC.

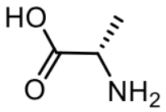
Le produit **2**, de formule brute $C_6H_{13}Cl$, pourrait aussi être obtenu en traitant **1** par une solution d'acide chlorhydrique concentré.

D2. Écrire, en le justifiant, le mécanisme réactionnel de la réaction qui se produirait dans ce cas et en déduire la structure de **2**.

D3. En réalité, cette réaction serait très lente et aurait un rendement décevant : pour quelle raison n'est-il pas possible de chauffer pour améliorer la cinétique de la réaction ? C'est pourquoi on préfère la réaliser par le traitement avec $SOCl_2$ dans la pyridine, qui conduit au même produit de manière bien plus efficace.

D4. Proposer une autre manière efficace pour transformer **1** en **2**.

La L-alanine est un acide aminé naturel dont la structure peut être représentée ainsi :



D5. La lettre L (du latin *laevus*, gauche) est une notation usuelle de la stéréochimie en nomenclature « triviale », largement utilisée pour les molécules biologiques. Donner le descripteur stéréochimique de l'atome asymétrique de cette molécule.

D6. Indiquer en le nommant quelles sont les fonctions acides et basiques de la L-alanine. On trouve deux valeurs de pK_a dans les tables pour la L-alanine : 2,34 et 9,87. Attribuer chacune de ces valeurs aux couples correspondants et en déduire le diagramme de prédominance de la L-alanine en fonction du pH en représentant les différents espèces prédominantes.

D7. La réaction entre **2** et la L-alanine a lieu à pH ≈ 7. En déduire le mécanisme de la réaction et la justification de sa régiosélectivité.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton de **3** à 400 MHz possède, entre autres, les signaux suivants :
δ = 8,59 ppm (s, 3H) ; δ = 1,53 ppm (hept, J = 7,0 Hz, 1H) ; δ = 1,44 ppm (d, J = 7,2 Hz, 3H) ;
δ = 0,88 ppm (t, J = 7,0 Hz, 6H).
Les déplacements chimiques sont indiqués par rapport au tétraméthylsilane (s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; hept : heptuplet). Une table de déplacements chimiques est donnée en annexe de l'énoncé.

D8. Attribuer ces quatre signaux en justifiant.

Le composé **3** est ensuite mis à réagir avec le dichlorophosphate de phényle **4** en présence de deux équivalents de triéthylamine pour donner le composé **5**.

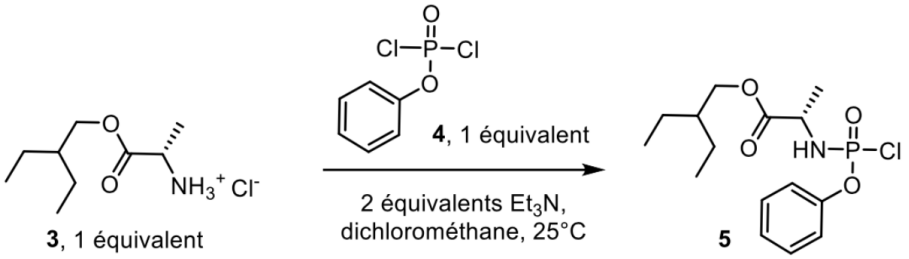


Figure 5 : Passage du composé **3** au composé **5**

D9. Écrire l'équation bilan de la réaction.

D10. Indiquer le rôle de la triéthylamine.

E. Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine

La pyrrolotriazinamine est obtenue par la séquence suivante :

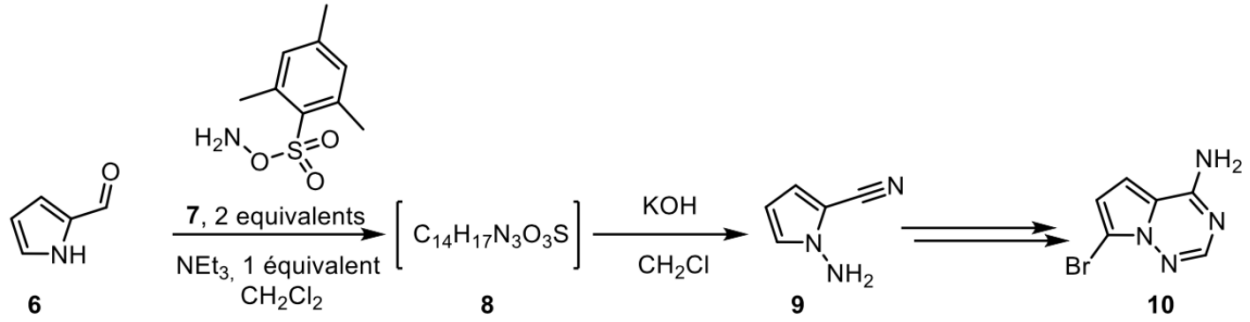


Figure 6 : Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine

Cette partie ne fera pas l'objet de questions.

F. Synthèse de la partie ribose

Le ribose est un pentose, c'est-à-dire un sucre comportant 5 atomes de carbone (contrairement au glucose qui en comporte 6). Une séquence réactionnelle en 3 étapes permet d'obtenir le ribose tribenzylé **13** :

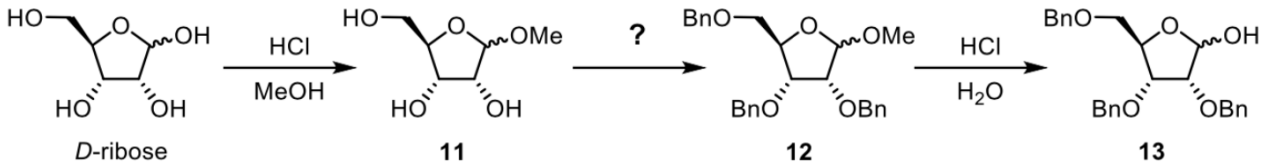


Figure 7 : Formation du ribose tribenzylé **13**

F1. Le D-ribose, comme le glucose et de très nombreux autres sucres, existe également sous une forme dite linéaire (c'est-à-dire acyclique). Écrire la structure linéaire du D-ribose en tenant compte de la stéréochimie. Entourer les deux groupes fonctionnels qui réagissent ensemble lors de la cyclisation. Comment nomme-t-on la réaction qui se produit entre ces groupes et qui conduit à la formation du cycle ? (le mécanisme de cette réaction n'est pas demandé).

F2. Proposer, en le justifiant, un mécanisme pour la formation de **11**. Représenter les deux isomères de **11** pouvant se former et préciser la relation de stéréochimie qui les lie. Selon vous, l'incorporation du groupe méthoxy est-elle stéréosélective ?

F3. Proposer une séquence réactionnelle pour la formation de **12** (on rappelle que le groupe noté Bn- est le groupe benzylique Ph-CH_2-). Expliquer quel est l'intérêt de cette étape.

F4. La transformation de **12** en **13**, menée dans l'eau, est l'inverse de la transformation du ribose en **11**, menée dans le méthanol. Justifier l'intérêt de ces deux transformations inverses à ces moments-là pour la synthèse de **14** à partir du D-ribose.

Le composé **13** est ensuite transformé en **14** :

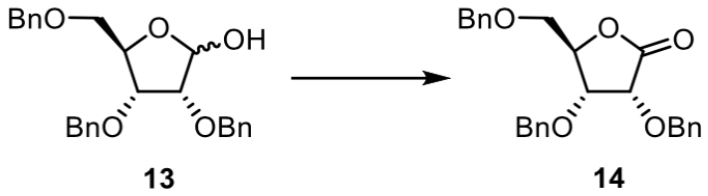
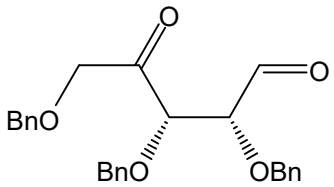


Figure 8 : Formation du composé **14**

F5. Nommer la nature de la transformation de **13** en **14** et proposer un réactif capable de réaliser cette transformation.

Un sous-produit **14bis** identifié de cette réaction est celui-ci :



14bis

F6. Expliquer sa formation.

Le spectre infrarouge du produit obtenu par transformation de **13** présente une bande fine à 1762 cm^{-1}.

F7. Montrer comment il est possible de valider la formation de **14** plutôt que celle de **14bis**.

G. Synthèse du nucléoside

Un nucléoside est constitué d'une base nucléique (telle que l'adénosine) et d'un ribose ; dans le cas du remdesivir, la base est la pyrrolotriazinamine **10**. Celle-ci est d'abord traitée par deux équivalents de chlorotriéthylsilane (TMSCl) pour donner **15**. Ce dernier est alors mis en présence de magnésium, avant que le composé **14** ne soit ajouté. Une hydrolyse acide finale permet d'obtenir **16**.

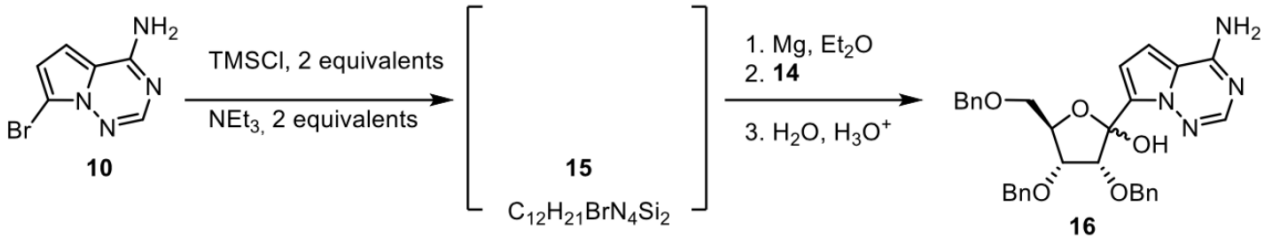


Figure 9 : Synthèse du composé **16**

La formule du chlorotriméthylsilane, que l'on note TMSCl, est la suivante : $(CH_3)_3SiCl$. Au sein d'une molécule organique, le silicium est similaire au carbone par certains aspects, la liaison Si-Cl étant plus polarisée et plus polarisable que la liaison C-Cl.

G1. Proposer une structure pour le composé **15**. (indication : c'est la fonction amine primaire de **10**, nucléophile, qui a réagi).

G2. Écrire le mécanisme de l'étape notée 2 (voir figure 9) de la formation de **16** à partir de **15**. À quoi sert l'étape notée 3 ?

G3. Indiquer le rôle de l'étape impliquant TMSCl et préciser pourquoi elle est nécessaire.

La séquence conduit à la formation d'un mélange des deux isomères suivants de **16** :

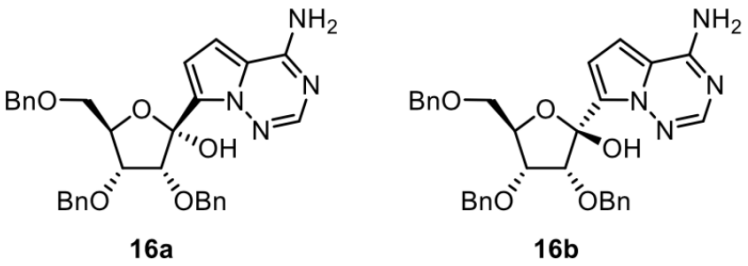


Figure 10 : Les deux formes du composé **16**

G4. Serait-il a priori possible de séparer **16a** et **16b** par la technique de la recristallisation ? Si oui, quelle propriété devrait posséder le solvant de recristallisation ?

Le composé **16** est ensuite converti en nitrile **17**, qui subit une réaction de déprotection.

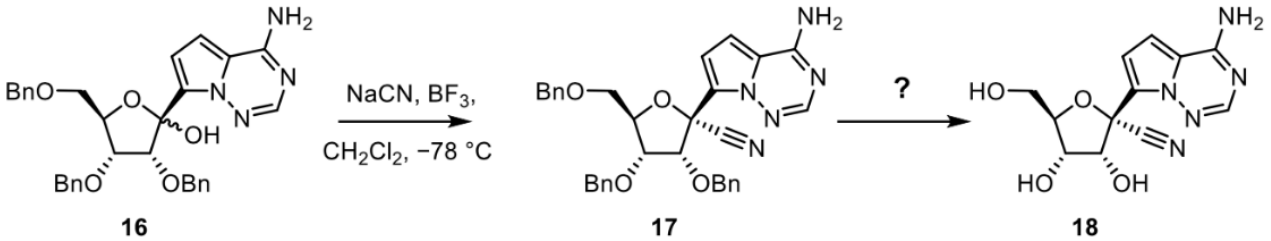


Figure 11 : Introduction de la fonction nitrile et déprotection

G5. Donner la structure de Lewis de l'ion cyanure et du trifluorure de bore. En déduire le rôle de chacun des réactifs et ainsi proposer un mécanisme permettant d'expliquer la transformation de **16** en **17**.

Afin de confirmer le rôle du trifluorure de bore, on calcule l'énergie des orbitales frontières des molécules suivantes : méthanol (CH_3-OH), méthanol protoné (CH_3-OH_2^+), méthanol dans BF_3.

	CH_3-OH	CH_3-OH_2^+	CH_3OH ; BF_3
E(BV) en eV	+26,4	+26,0	+24,1
E(HO) en eV	–13,6	–14,0	–13,8

G6. Exploiter les énergies des orbitales frontières afin d'expliquer l'intérêt de l'emploi du triflorure de bore.

G7. Deux réactions permettent a priori de transformer un éther benzylique en groupe hydroxyle (R-OBn → R-OH) : la réaction de Zeisel (traitement par HI concentré) ou l'hydrogénation catalytique (action de $H_{2(g)}$ sur catalyseur à base de palladium). Quelle est selon vous la méthode à choisir pour réaliser la transformation de **17** en **18** ?

Le composé **18** est ensuite protégé sélectivement pour donner **19** :

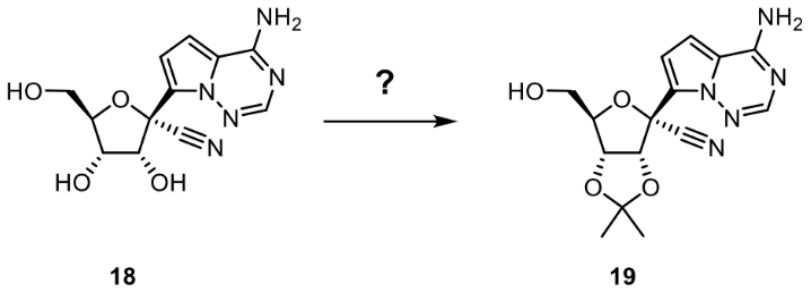


Figure 12 : Déprotection du composé **18**

G8. Proposer un réactif, des conditions expérimentales et un montage à réaliser pour obtenir efficacement **19** à partir de **18**. On dessinera le montage et on expliquera brièvement son intérêt.

G9. Écrire le mécanisme de passage de **18** à **19**.

La réaction entre **19** et **5** conduit à **20**, qui est ensuite déprotégé pour donner le remdesivir :

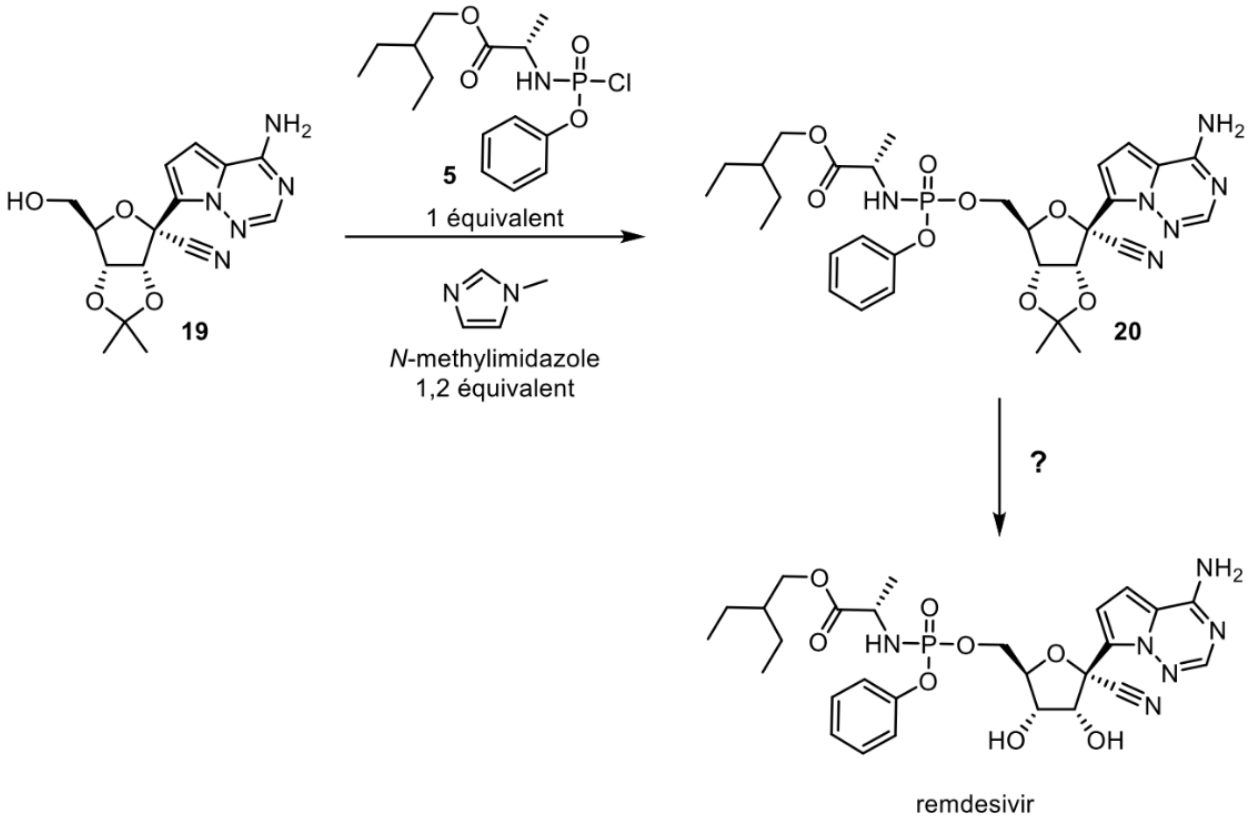


Figure 13 : Étapes finales de la synthèse du remdesivir

G10. Proposer des conditions réactionnelles pour la dernière étape, permettant d'obtenir le remdesivir.

Données :

Numéro atomique :

élément	H	B	C	N	O	F
Z	1	5	6	7	8	9

Électronégativité :

élément	H	C	N	O	Mg	P	Cl
χ	2,2	2,6	3,0	3,4	1,3	2,2	3,2

Table de valeurs de déplacements chimiques en RMN ^{1}H :

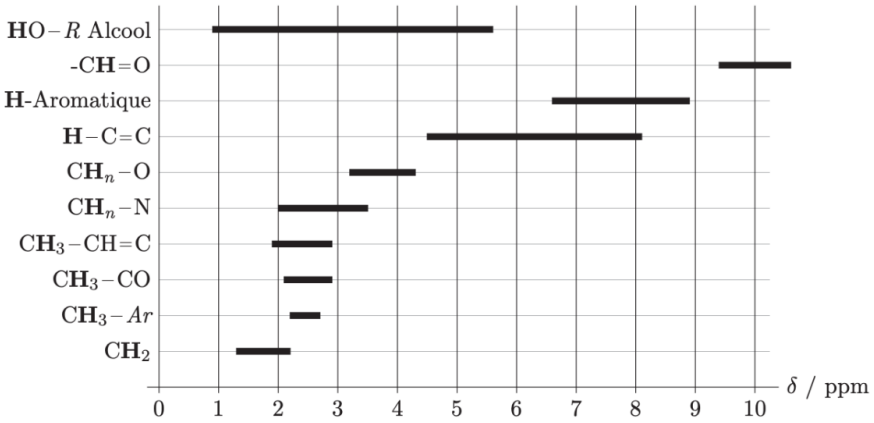


Table de nombres d'ondes (cm^{-1}) de vibration d'élongation de la liaison C=O :

C=O anhydride	Élongation	1800-1850 1740-1790	F
C=O chlorure d'acide	Élongation	1790-1815	F
C=O ester	Élongation	1735-1750	F
C=O aldéhyde et cétone	Élongation	1700-1740 abaissement de ~ 20 à 30 cm^{-1} si conjugaison	F
C=O acide carboxylique	Élongation	1700-1725	F
C=O amide	Élongation	1650-1700	F