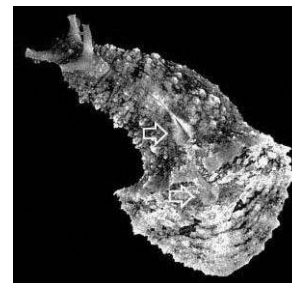


Problème 3 : vers la synthèse de la dolastatine 14

De nombreux médicaments ont été découverts par l'étude des propriétés biologiques des plantes. Un des exemples les plus connus est l'aspirine (extrait de l'écorce de saule). D'autres exemples célèbres sont la morphine ou le taxol, issus respectivement du pavot ou de l'écorce de l'if. L'apparition de cancers ou de bactéries résistantes aux médicaments courants a obligé les chimistes à trouver de nouvelles substances actives. Les chercheurs se sont alors davantage intéressés à la flore mais aussi à la faune et en particulier aux espèces marines.



L'étude du lièvre de mer *Dolabella Auricularia* a permis d'isoler plusieurs composés possédant une activité anticancéreuse très puissante : les dolastatines. Parmi l'ensemble de ces substances, deux produits sont maintenant en essai clinique pour le traitement de plusieurs types de cancer.

Malgré sa forte activité la dolastatine 14 [figure 1(a)] n'a actuellement quasiment pas été étudiée. Sa synthèse totale est en cours. L'objet de ce problème est la synthèse d'un fragment de ce produit nommé acide dolatriénoïque [figure 1(b)].

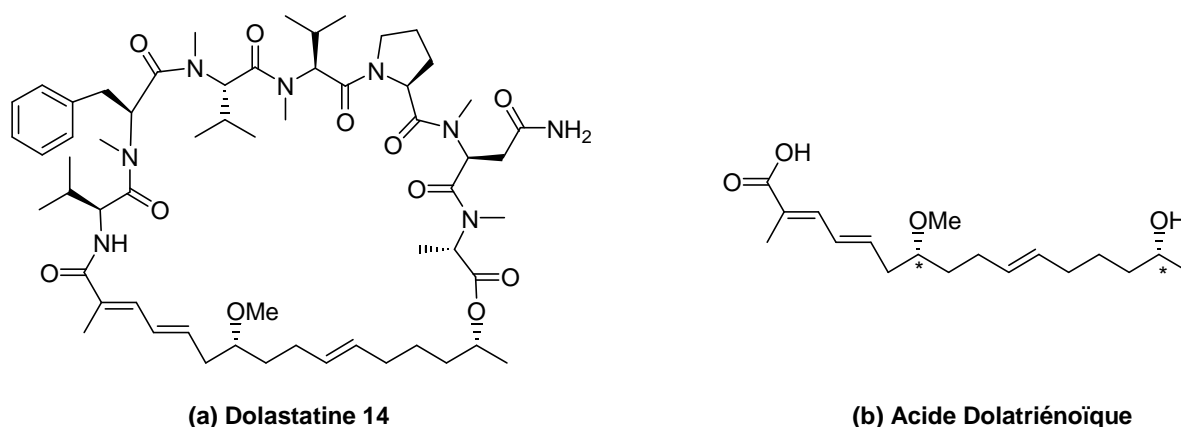


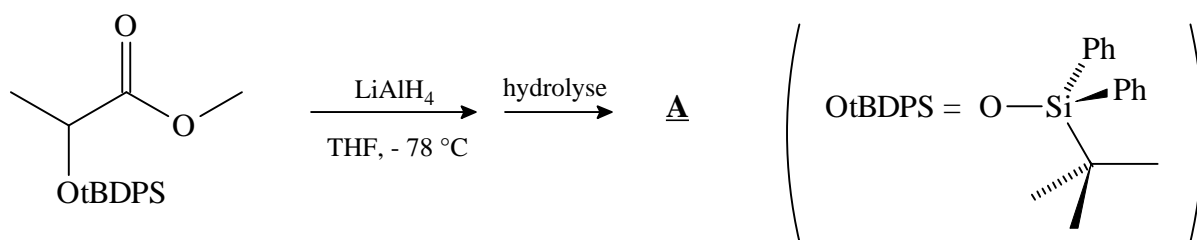
Figure 1 – Formules semi-développées

Le problème aborde des points de chimie organique de PCSI, de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et utilise les compléments de formation sur les composés carbonylés et dérivés d'acides carboxyliques.

De nombreuses questions sont totalement indépendantes. Les différentes parties peuvent être traitées dans n'importe quel ordre, une fois admis certains résultats des questions précédentes. Ne pas se laisser affoler par la taille des molécules mises en jeu, une réaction ne transformant qu'un seul groupe caractéristique du composé !

- Combien de stéréoisomères de configuration possède l'acide dolatriénoïque ? Justifier la réponse.

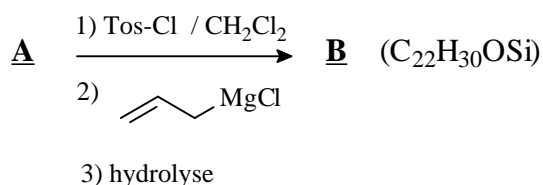
La synthèse est réalisée à partir du lactate de méthyle protégé sous forme d'éther silylé [le groupe OtBDPS représente le groupe $O-Si(Ph)_2(t-Bu)$ et n'intervient pas dans la synthèse]. Celui-ci est traité par $LiAlH_4$ en suspension dans le THF, à une température de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durant 1 heure. Après hydrolyse, traitement et purification, on obtient le produit **A**.



Au cours de la réaction on voit sur le spectre infrarouge du mélange réactionnel disparaître une bande à 1780 cm^{-1} et apparaître une bande très large vers 3500 cm^{-1} .

2. Donner la structure de **A** en justifiant la réponse.

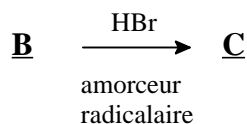
Le composé **A** est alors traité par le chlorure de tosylo dans le dichlorométhane. Après traitement, le produit obtenu est mis à réagir avec le chlorure d'allylmagnésium pour former après hydrolyse le produit **B** dont la formule brute est donnée ci-après.



Le spectre RMN ^1H du produit **B** montre la présence de 2 massifs situés l'un à 5,80 ppm et l'autre vers 5,05 ppm, dont l'intégration donne respectivement 1 et 2 protons. On sait de plus que le composé **B** décolore l'eau de brome.

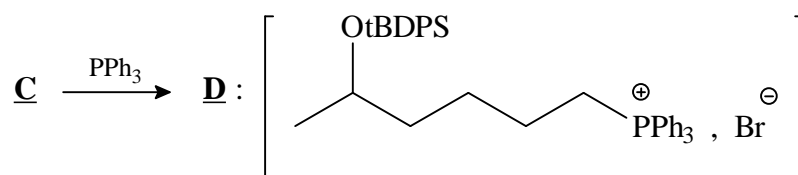
3. Le chlorure de tosylo est le chlorure de l'acide 4-méthylbenzènesulfonique $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{Cl}$. Par analogie avec la réaction d'acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle, donner la structure du composé obtenu par réaction de **A** et de Tos-Cl.
4. Le groupe OTs est un excellent groupe partant. Comment est-il possible de rendre compte simplement de cette propriété ?
5. Donner la structure de **B**. Quelle est la réaction qui a eu lieu ? Avec quelle transformation connue peut-on faire l'analogie ?
6. Interpréter les données RMN fournies, ainsi que la décoloration de l'eau de brome.

Le composé **B** est alors traité par HBr en présence d'amorceurs radicalaires. Après traitement du mélange réactionnel, on isole un produit **C** qui ne décolore plus l'eau de brome.



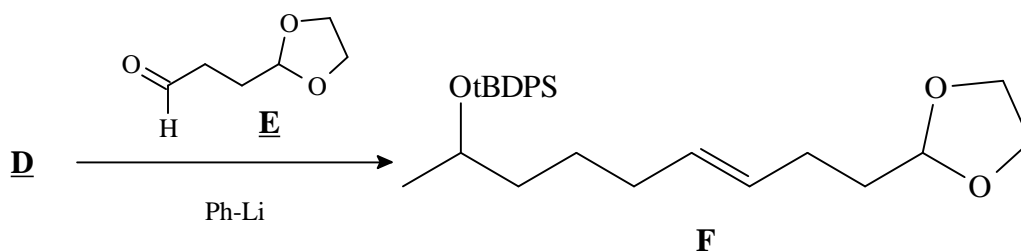
7. Donner la structure de **C**. Justifier la régiosélectivité de la réaction par un mécanisme réactionnel précis.

C est ensuite traité par la triphénylphosphine. Le composé **D** est alors obtenu.

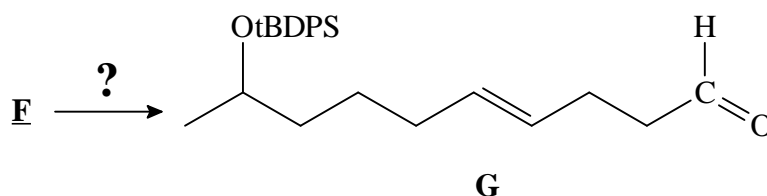


8. Sachant que le phosphore est situé dans la même colonne de la classification périodique que l'azote, indiquer quelle propriété de la triphénylphosphine est sollicitée dans la réaction de formation de **D**. Quel est le mécanisme de la réaction ? Justifier la réponse.
9. Sur le spectre RMN proton de **D**, on peut remarquer un triplet dédoublé d'intégration égale à 2H. À quels protons correspond ce massif ? Comment pouvez vous expliquer l'allure de ce massif ?

La réaction du composé **D** avec l'aldéhyde **E** en présence d'une base forte comme le phényllithium fournit le produit **F**.

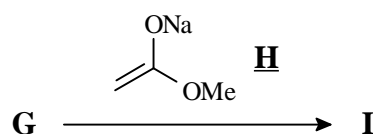


Le composé **F** est ensuite déprotégé pour reformer l'aldéhyde **G**.



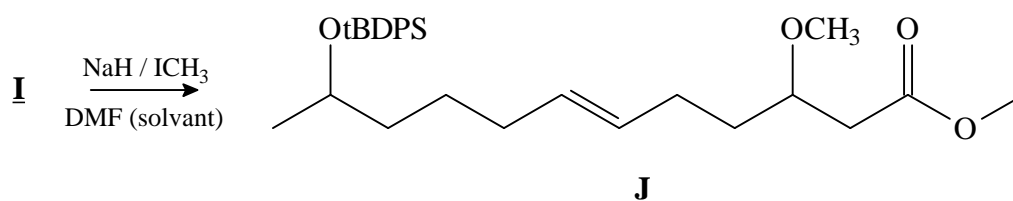
10. Proposer une méthode pour passer de **F** à **G**.

En solution dans le THF, l'aldéhyde **G** est ajouté à une solution de l'énolate **H**. On obtient après traitement le produit **I**.



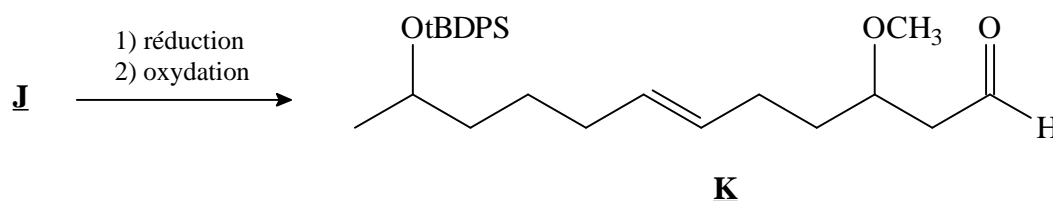
11. Donner une méthode pour former l'énolate de sodium **H**.
12. Donner la structure du composé **I** ainsi que le mécanisme de sa formation. On raisonnera par analogie avec l'aldolisation.

I est alors traité par l'hydruide de sodium et l'iodométhane, en solution dans le DMF (*N,N*-diméthylméthanamide, solvant polaire non protogène). Le spectre IR de **J** ne présente plus de bande large à 3500 cm⁻¹.



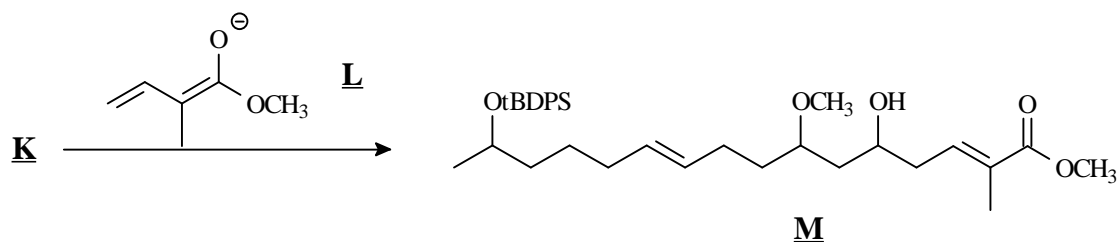
13. Proposer un mécanisme pour cette réaction sachant que le DMF ne joue qu'un rôle de solvant dans la réaction.
14. Comment peut-on rendre compte de la très forte valeur du moment dipolaire du DMF ? Pourquoi a-t-on choisi le DMF comme solvant pour réaliser cette transformation ?

L'ester **J** est alors réduit en alcool puis immédiatement oxydé en aldéhyde pour conduire à l'aldéhyde **K**.

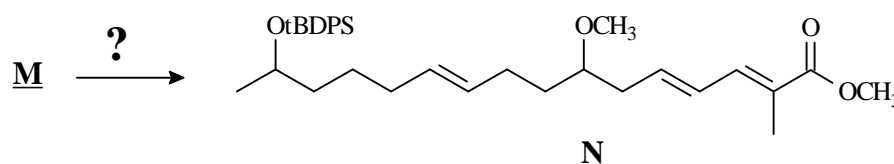


15. Quel réactif utiliser pour réaliser l'oxydation en **K** ?

Le composé **K** est traité par le composé **L**, en solution dans le THF et à température ambiante. On obtient alors après hydrolyse le produit **M**.



16. Par analogie avec la question 12, proposer un mécanisme pour la formation de **M**.
17. Comment pourrait-on procéder pour obtenir le dolatriénoate de méthyle protégé **N** à partir de **M** ?



18. La synthèse proposée permet-elle l'obtention d'un seul stéréoisomère de **N** ?

Malheureusement, lors de la réaction entre **G** et **H**, le composé **I** n'est obtenu qu'avec un rendement de seulement 30%. Il faut donc envisager une autre stratégie pour obtenir l'acide dolatriénoïque.