

Problème Française BARRÉ-SINOUSSE

L'objectif de ce problème est la préparation du Tipranavir, inhibiteur non peptidique, puissant et sélectif de la protéase du virus HIV-1 [figure 1]. Comme le veut l'usage, « Et » désigne le groupe éthyle $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$, « Pr » le groupe propyle $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ et « Ph » le groupe phényle C_6H_5 . « Ar » désigne ici le noyau pyridinique substitué.

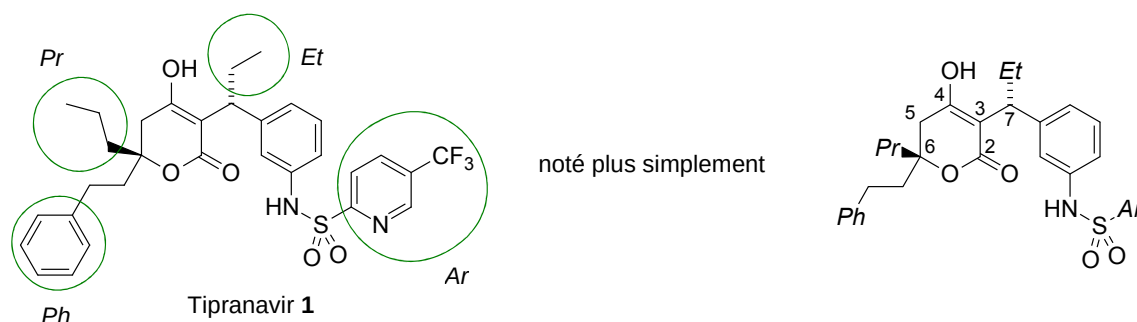


FIGURE 1 – Structure de la molécule de Tipranavir

Figurent en annexe, en plus du tableau périodique fourni pour l'ensemble de l'épreuve :

- des données spectroscopiques dans le DOCUMENT 4 ;
- des données acidobasiques (valeurs données à $T = 298\text{ K}$) dans le DOCUMENT 5.

Précisions

- Les différentes sections de ce problème sont indépendantes ; on pourra utiliser les résultats de certaines questions non résolues, le cas échéant, pour avancer dans le problème.
- Au sein de toutes les molécules, la numérotation des atomes de carbone correspond à celle utilisée dans la molécule-cible.
- « Écrire un mécanisme réactionnel » signifie **faire apparaître l'enchaînement des actes élémentaires** conduisant des espèces apportées aux produits obtenus. Pour chaque acte élémentaire, les transferts d'électrons inter ou intramoléculaires sont traduits par des **flèches courbes**. **Tous les doublets d'électrons figurant sur les sites réactionnels doivent apparaître sur les schémas ainsi que, le cas échéant, les lacunes électroniques.**
- Les mécanismes pourront être écrits en limitant la représentation des molécules au groupe réactif. On prendra néanmoins garde au fait que certains groupes de la molécule, autres que celui que l'on veut faire réagir, peuvent parfois interagir aussi avec la ou les espèces apportée(s).
- Les spectres de RMN présentés sont des spectres de résonance magnétique du proton (^1H). Sauf information contraire, ils sont enregistrés en solution dans CDCl_3 à la fréquence de 300 MHz. Les déplacements chimiques des protons sont donnés en ppm, relativement au TMS (tétraméthylsilane $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$). Les notations sont les suivantes : **d** pour doublet, **t** pour triplet, **q** pour quadruplet, etc. Un multiplet mal résolu est noté **m**.

DOCUMENT 1 – Le Tipranavir

Mis au point dans les années 1990, le Tipranavir est un inhibiteur non peptidique, puissant et sélectif de la protéase du virus HIV-1. Prescrit en association avec le ritonavir, un composé analogue, il est efficace pour des patients chez qui le virus est résistant aux autres traitements. Une faible dose de ritonavir permet d'obtenir une concentration suffisamment importante de Tipranavir dans le sang. Néanmoins, sa forte toxicité hépatique pose problème et une surveillance régulière des patients est impérative.

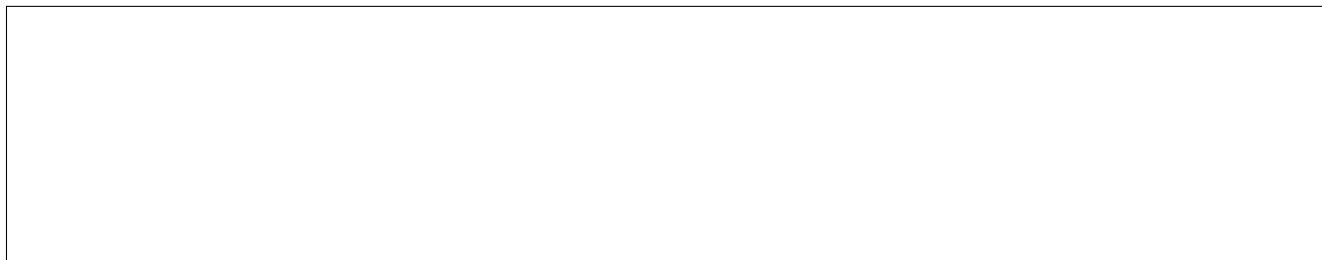
La synthèse de ce composé présente de nombreux défis, liés notamment à la présence de deux centres stéréogènes dont la configuration doit impérativement être contrôlée pour que l'activité biologique en soit conservée. Nous nous appuyons essentiellement sur la méthodologie développée, à la fin des années 1990, par une équipe américaine des laboratoires Upjohn et publiée^a dans le *Journal of Organic Chemistry*. Elle met en œuvre, selon les auteurs, une approche convergente susceptible d'une mise à l'échelle dans un environnement industriel, notamment de par le choix des transformations mises en jeu et des composés intermédiaires choisis pour la simplicité de leur isolement et leur purification par cristallisation. Cette publication fut rapidement prolongée par une série de brevets (par exemple WO 99/12919, accessible en ligne^b) décrivant les différentes méthodes de production du composé à l'échelle industrielle.

a. K. S. FORS et al., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7348–7356 ; DOI 10.1021/jo9809229.

b. <https://patents.google.com/patent/WO1999012919A1/zh>

1 Mise en jambes...

1. Expliquer pourquoi la molécule **1** est chirale et déterminer le stéréodescripteur *R* ou *S* de l'atome de carbone stéréogène numéroté 6 sur la figure 1 page 1, en précisant l'ordre de préséance autour du centre stéréogène.



2. Dans l'une des publications dédiées à la synthèse du Tipranavir, figure l'indication suivante :

$$[\alpha]_D = +22 \quad (19,228 \text{ mg}/2,0 \text{ mL} \quad \text{MeOH})$$

Indiquer la nature de la grandeur ainsi caractérisée, préciser la signification des différents termes et citer l'information manquante dans l'indication fournie, ainsi que l'unité de la grandeur.



L'un des composés mis en jeu dans les différentes synthèses du Tipranavir est noté **A**. Sa formule moléculaire est $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$. Le spectre d'absorption IR de la molécule **A** fait apparaître, notamment, une bande intense et fine à $\sigma = 1\,743 \text{ cm}^{-1}$. On n'y observe pas de bande pour un nombre d'onde supérieur à $3\,100 \text{ cm}^{-1}$. Le spectre de RMN de la molécule est présenté figure 2.

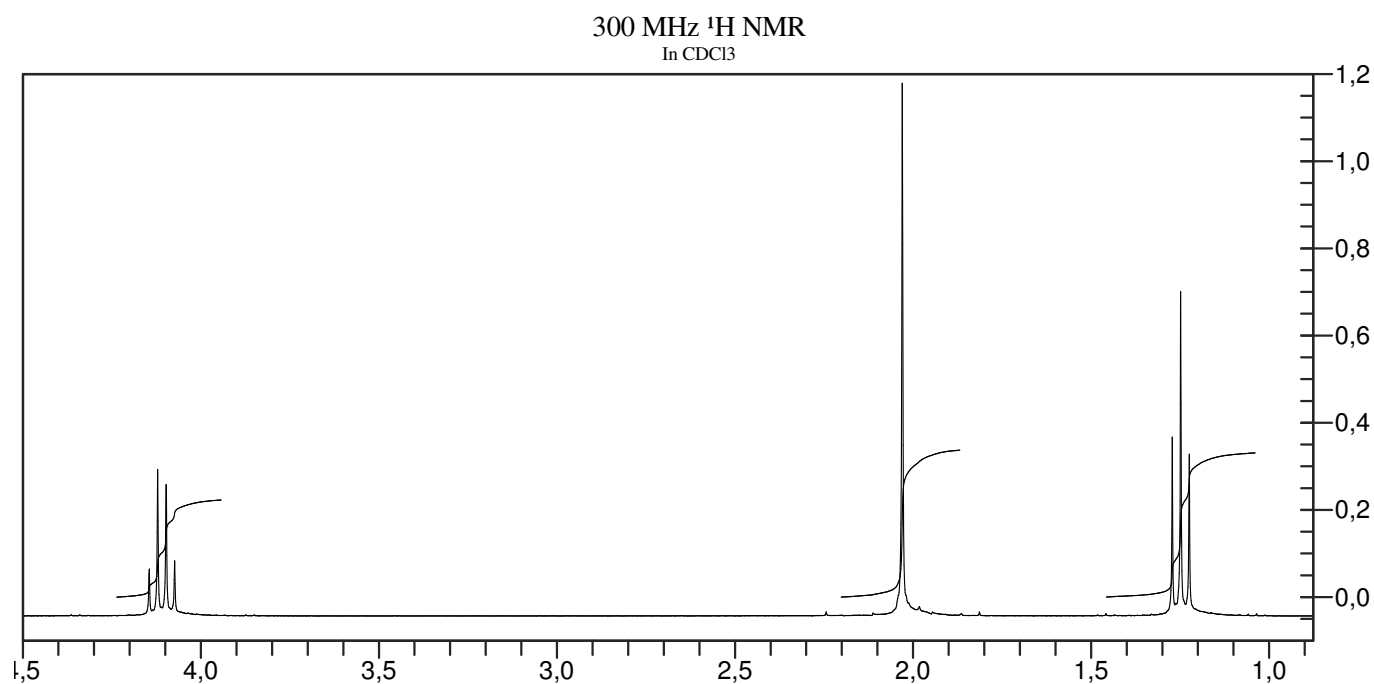
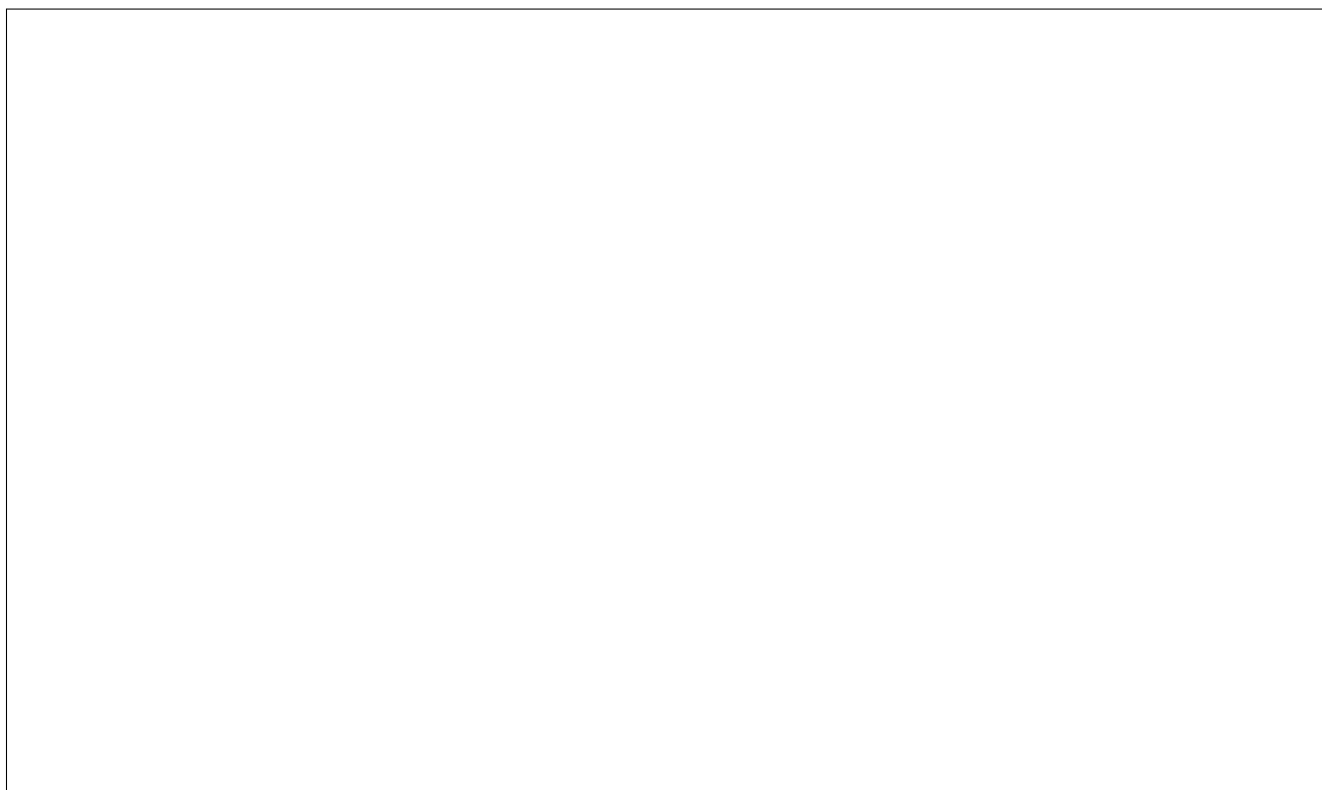


FIGURE 2 – Spectre de RMN de la molécule **A** – banque Sigma-Aldrich

3. En détaillant la méthode utilisée, déterminer la structure moléculaire du composé **A**, en attribuant les signaux aux protons des atomes d'hydrogène qui en sont responsables et sans omettre d'interpréter leur multiplicité. On pourra présenter les résultats dans un tableau ou sur une figure où sera représentée la structure moléculaire de **A**.



2 Dernière étape de la synthèse

La dernière étape de la synthèse consiste en la création de la liaison N–S. L'analyse rétrosynthétique de la transformation conduit à deux précurseurs par déconstruction mentale de la liaison en question – *déconnexion*, dans le langage des chimistes ; leurs structures sont données sur la figure 3. Le symbole $\Rightarrow$ apparaissant sur la figure traduit ce processus mental et les liaisons « déconstruites » sont précisées à l'aide d'un trait coudé (┐).

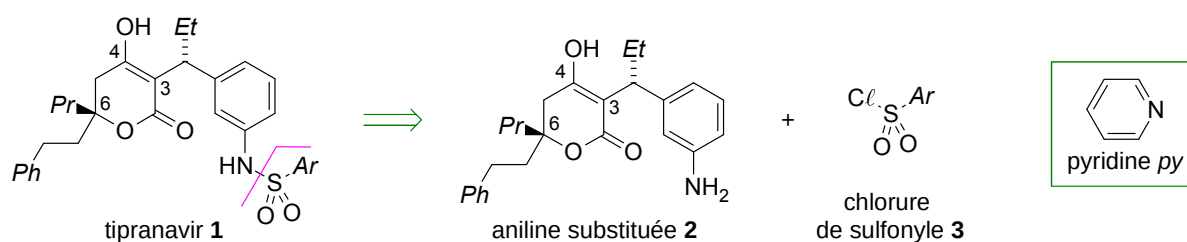


FIGURE 3 – Analyse rétrosynthétique de la molécule de Tipranavir (dernière étape de la synthèse)

4. Sans détailler le groupe Ar, dessiner un (ou plusieurs) schéma(s) de LEWIS du chlorure de sulfonyle $\text{Ar-SO}_2\text{-Cl}$ noté **3** et interpréter le caractère électrophile de l'atome de soufre dans cette molécule. On rappelle les numéros atomiques et les valeurs des électronégativités des éléments oxygène ($Z = 8$; $\chi = 3,4$), soufre ($Z = 16$; $\chi = 2,6$) et chlore ($Z = 17$; $\chi = 3,2$).



La transformation est réalisée en dissolvant, dans 15 mL de dichlorométhane (solvant) :

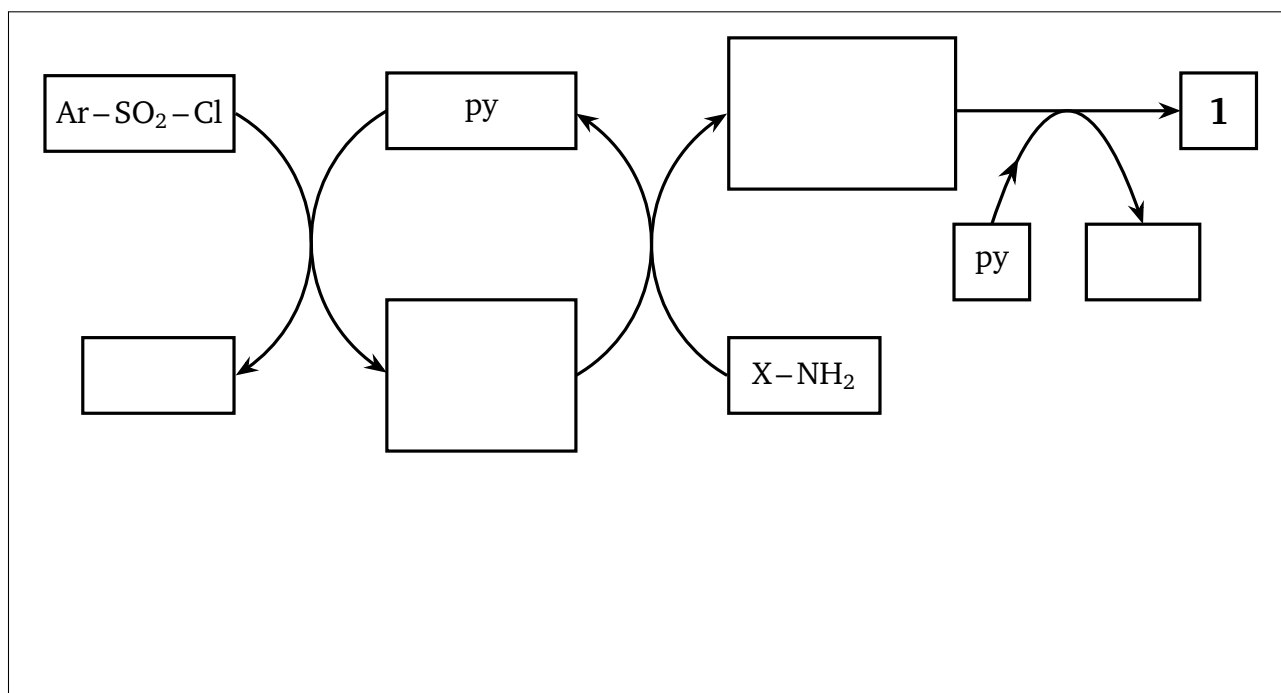
- l'aniline substituée **2** (5,7 mmol) ;
- le chlorure de sulfonyl ArSO_2Cl **3** (6,0 mmol soit 1,05 équivalent molaire)
- de la pyridine (17,1 mmol soit 3,0 équivalents molaires).

Après agitation pendant deux heures à la température $\theta = 0^\circ\text{C}$, traitement du brut réactionnel, isolement, purification du produit par chromatographie sur gel de silice et, enfin, recristallisation, on obtient une masse $m = 2,8$ g de Tipranavir sous forme d'un solide blanc amorphe.

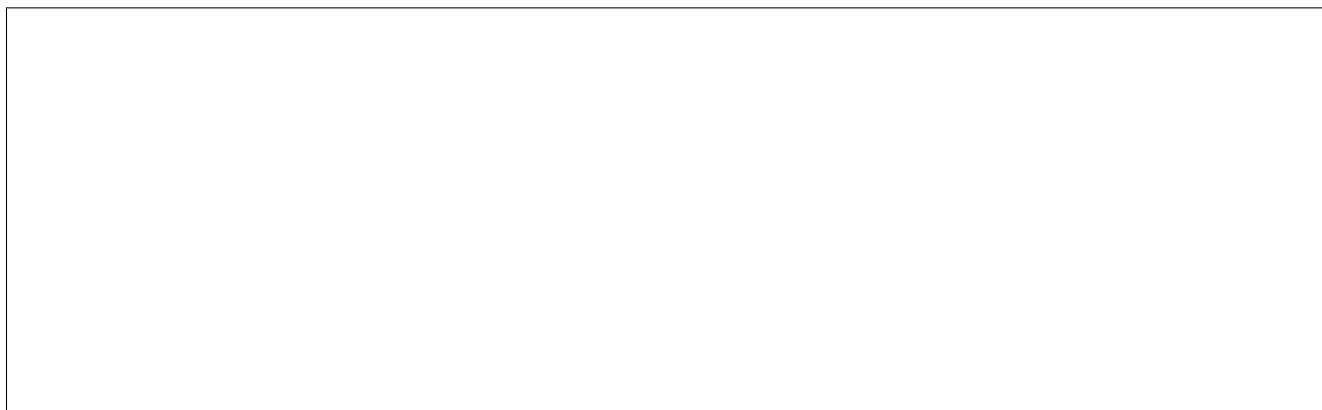
5. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation. On pourra noter X-NH_2 l'aniline **2** et Py la pyridine. On rappelle que cette dernière est une base, tout comme l'aniline **2**. (se reporter aux données en fin de problème).

6. Contrairement à de nombreuses idées reçues, il est à peu près certain que le mécanisme de la création de la liaison N-S n'est pas la succession d'une addition nucléophile suivie d'élimination, mais une simple substitution nucléophile bimoléculaire. Schématiser alors, dans le formalisme des flèches courbes, le mécanisme de la transformation, en l'absence de pyridine mais en présence d'une base non nucléophile de force comparable.

7. Les observations expérimentales montrent que la pyridine joue le rôle de catalyseur nucléophile, ce que l'on illustre par l'intervention d'une « boucle catalytique » représentée dans le cadre réponse. Compléter cette boucle par les espèces manquantes et expliquer **avec précision** en quoi la pyridine joue le rôle de catalyseur.



8. Dans l'une des premières publications sur le sujet¹, les auteurs (issus eux-aussi des laboratoires Upjohn) écrivent la phrase suivante² : « Le choix de la base mise en œuvre dans la réaction de sulfonylation [de l'aniline **2**] était important puisque l'utilisation d'amines tertiaires, bases plus fortes, conduisait exclusivement à une O-sulfonylation [du substrat]. ». Dans le cas de l'utilisation de la triéthylamine NEt_3 , proposer une interprétation de ce phénomène. On se reportera aux données acido-basiques fournies en fin de problème.



3 Élaboration de l'hydroxyacide (+)-4

Dans la méthodologie adoptée pour la synthèse industrielle du Tipranavir, transcrite dans un brevet et correspondant à celle publiée par FORS *et al.*, l'aniline substituée **2** est préparée à partir de plusieurs composés élaborés indépendamment, dont l'hydroxyacide (+)-4 [figure 4] : cette dernière molécule possède l'un des deux centres stéréogènes du Tipranavir dans la configuration souhaitée et découle, dans l'analyse rétrosynthétique de l'aniline **2**, d'une série de déconnexions et « d'aménagements fonctionnels », autrement dit des modifications de groupes caractéristiques qui n'altèrent pas le squelette carboné principal de la molécule.

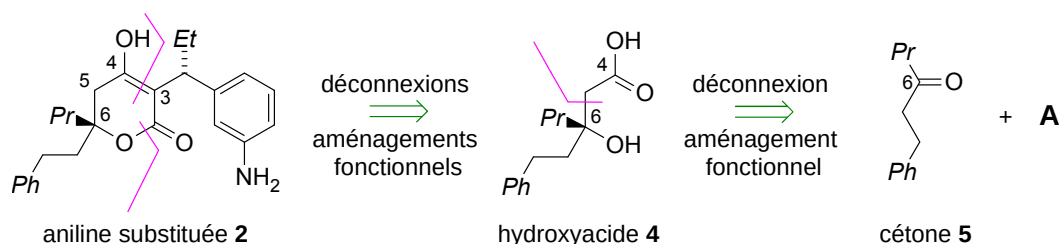


FIGURE 4 – Analyse rétrosynthétique partielle de l'aniline substituée **2**

Le protocole de synthèse de l'hydroxyacide **4** est indiqué ci-après et décrit succinctement sur la figure 5. Le composé **A** est celui qui a été identifié dans les préliminaires, question 3.

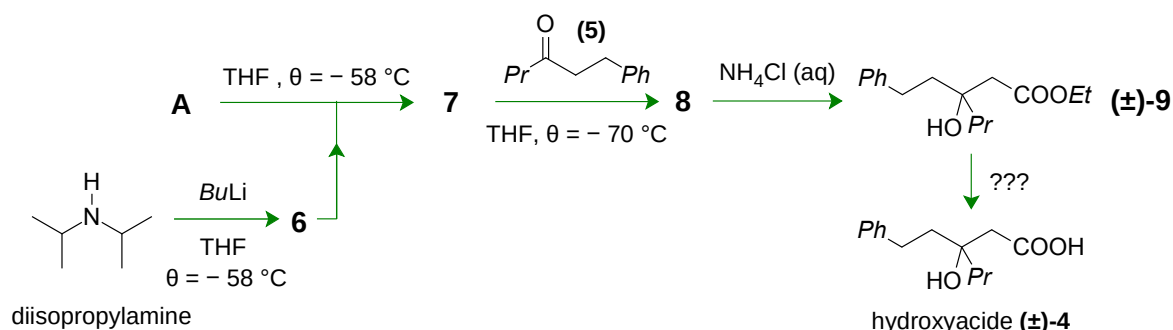


FIGURE 5 – Schéma de synthèse de l'hydroxyacide **4**

1. Tipranavir (PNU-140690) : A Potent, Orally Bioavailable Nonpeptidic HIV Protease Inhibitor of the 5,6-Dihydro-4-hydroxy-2-pyrone Sulfonamide Class, S. TURNER *et al.*, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3467–3476; DOI : 10.1021/jm9802158.

2. « The selection of base used in the sulfonylation reaction was important, as use of stronger tertiary amine bases led exclusively to O-sulfonylation. »

À une solution refroidie de diisopropylamine $(iPr)_2NH$ (0,23 mol) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de butyllithium $H_3C(CH_2)_2CH_2Li$ – noté $BuLi$, 0,23 mol. Une fois l'addition terminée, le composé **A** pur est ajouté (0,22 mol) puis le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant une heure à la température $\theta = -70^\circ C$.

Cette durée écoulée, la 1-phénylhexan-3-one **5** (0,20 mol) est ajoutée lentement et le milieu réactionnel est agité pendant une heure supplémentaire à la température précédente.

Cette durée écoulée, le milieu réactionnel est versé dans 0,10 L de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium NH_4Cl . À la suite des traitements usuels, une masse $m = 53$ g de composé ($\pm$)-**9** est obtenue.

On rappelle que le butane C_4H_{10} est un gaz à température et pression ordinaires. Sa température de liquéfaction est de $-1^\circ C$ sous pression ordinaire. La diisopropylamine est liquide sous température et pression ordinaires, de même pour la cétone **5**.

9. Donner les structures des espèces **6** et **7** et interpréter la stabilité relative de l'espèce **7**. On remarquera l'analogie entre **7** et une espèce analogue issue d'une cétone dite énolisable.

10. Expliquer pourquoi le composé **7** ne peut pas être obtenu par action directe du butyllithium sur le composé **A** alors qu'il l'est par action de l'espèce **6** sur **A**.

11. Donner la structure de l'espèce **8** et, dans le formalisme des flèches courbes, proposer un mécanisme pour sa formation. On raisonnera par analogie avec la réaction d'aldolisation dirigée.

12. Expliciter ce qu'indiquent les notations « $(\pm)$ -9 » et « $(\pm)$ -4 » pour les espèces **9** et **4** obtenues dans ce protocole et interpréter la formation de telles espèces.

13. Lors de l'hydrolyse et du retour du milieu à température ambiante, on observe un dégagement gazeux important. Indiquer sa nature.

14. Proposer une méthode permettant de transformer l'espèce $(\pm)$ -9 en l'hydroxyacide $(\pm)$ -4. Détailler les espèces mises en jeu et décrire sommairement les conditions expérimentales requises. Les mécanismes réactionnels des transformations mises en œuvre ne sont pas demandés.

Il reste à obtenir l'hydroxyacide (+)-4 sous forme énantiomériquement pure (structure donnée figure 4). Analysons le protocole proposé par les auteurs et détaillé dans le Document 2 ci-après.

DOCUMENT 2 – Obtention de l'hydroxyacide (+)-4 énantiomériquement pur

Étape a) À température ambiante, dissoudre 12 mmol d'hydroxyacide ($\pm$)-4 dans 15 mL d'acétonitrile (solvant).

Étape b) Ajouter 6 mmol de (1*R*,2*S*)-norephedrine et agiter. Au bout d'une heure, des cristaux apparaissent.

Étape c) Agiter une nuit à température ambiante.

Étape d) Refroidir la suspension à la température de la glace fondante puis collecter les cristaux par filtration. Laver les cristaux avec 9 mL d'acétonitrile refroidi, essorer le solide et collecter les cristaux. Leur masse est de 1,5 g, rendement – annoncé par les auteurs – de 33 %.

Étape e) Procéder à deux recristallisations successives des cristaux obtenus (dans, à chaque opération, 21 mL d'acétonitrile).

Ces étapes conduisent à l'obtention d'une masse $m = 1,25$ g de cristaux d'une espèce chimique **10**.

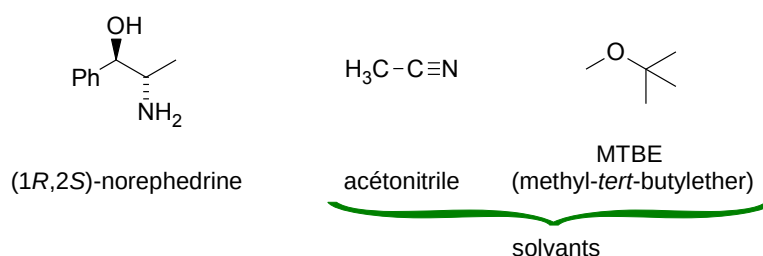
Une préparation analogue, réalisée sur une plus grande quantité de l'hydroxyacide ($\pm$)-4, conduit à l'obtention de 25 g de l'espèce **10**, utilisés dans les étapes suivantes.

Étape f) Dans un milieu biphasique constitué d'eau et de MTBE (0,19 L chacun), introduire 25 g d'espèce **10**.

Étape g) Ajouter de l'acide chlorhydrique concentré (solution aqueuse concentrée de chlorure d'hydrogène HCl) jusqu'à ce que le pH de la phase aqueuse soit égal à 1,3. Bien agiter le milieu biphasique.

Étape h) Séparer les phases, extraire plusieurs fois le contenu de la phase aqueuse avec, en tout, 0,19 L de MTBE. Rassembler les phases organiques.

Étape i) Sécher la phase organique et distiller le solvant. L'hydroxyacide (+)-4 est isolé sous forme d'une huile. Sa pureté énantiomérique est évaluée à 98 %.



15. Expliquer le principe général de ce protocole et en indiquer le nom communément admis.

16. Donner la structure de l'espèce chimique **10** en expliquant sa formation.

17. Donner la composition de chacune des deux phases (aqueuse et organique) à l'issue de l'étape g).

18. Proposer un protocole permettant, à l'issue de l'étape h), de recycler la norephedrine mise en œuvre pour l'obtention de l'hydroxyacide (+)-4 énantiomériquement pur.

L'hydroxyacide (+)-4 est alors transformé en l'ester **11** où les groupes OH de la molécule sont protégés puis, en deux étapes successives, le produit obtenu est transformé en l'aldéhyde correspondant **12** [figure 6], premier précurseur pour la synthèse de l'aniline substituée **2** permettant la création de la liaison 3 C–4 C [figure 7 page suivante].

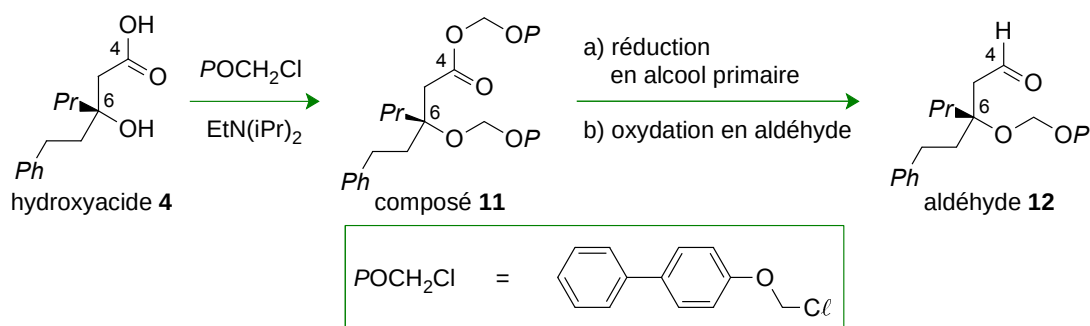


FIGURE 6 – Structure et obtention de l'aldéhyde **12**

19. Indépendamment du mécanisme de la transformation, expliquer pourquoi, dans les conditions opératoires choisies, le groupe carboxyle C(=O)–OH est transformé en groupe C(=O)–OCH₂P de manière plus rapide que n'est transformé en groupe OCH₂OP le groupe hydroxyle OH porté par l'atome de carbone 6.

4 Obtention du second précurseur 14 de l'aniline substituée 2

Reprenons [figure 7] l'analyse rétrosynthétique de l'aniline substituée **2** décrite dans la publication de FORS *et al.*. Celle-ci fait apparaître, outre l'aldéhyde **12** décrit dans la section précédente, l'ester **14** dont l'atome de carbone stéréogène, marqué d'une étoile, possède la configuration requise.

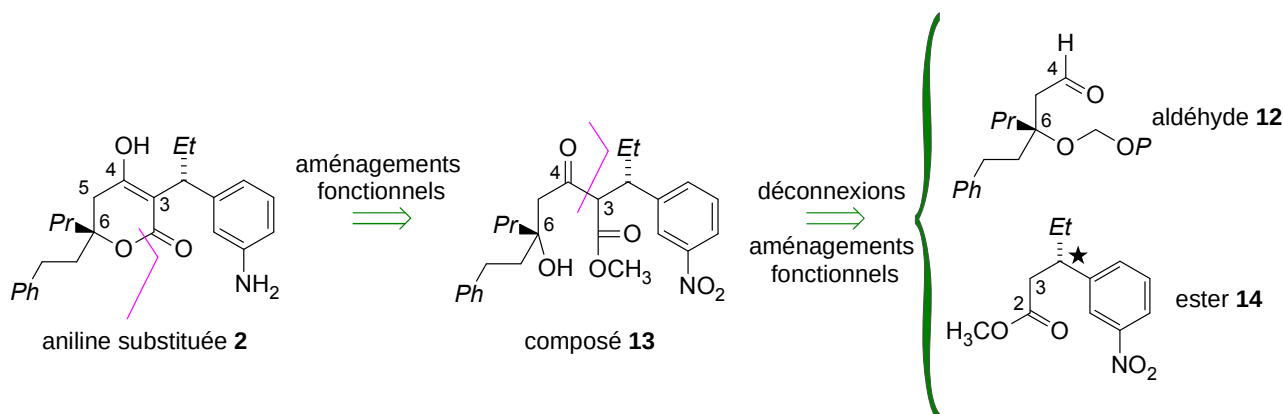


FIGURE 7 – Analyse rétrosynthétique, suite

On note la présence, sur le cycle aromatique, d'un groupe nitro NO_2 . Ce dernier ne possède pas de propriétés acidobasiques, ce qui évite des interférences avec les réactifs utilisés dans la séquence réactionnelle mise en œuvre pour constituer le squelette de la molécule. Ce n'est que dans la toute dernière étape de l'élaboration de l'aniline substituée **2** qu'est opérée la réduction du groupe nitro en groupe amino.

La liaison 3 C–4 C est créée en opposant l'aldéhyde **12** et l'ester **14** en présence d'une base forte, transformation tout à fait analogue à celle qui conduit au composé ($\pm$)-**9**; cette opération n'est donc pas étudiée. Intéressons-nous plutôt à l'élaboration de l'ester **14**, décrite sur la figure 8, à partir de l'alcool ($\pm$)-**16**, aisément accessible à partir de la cétone correspondante **15** (non représentée).

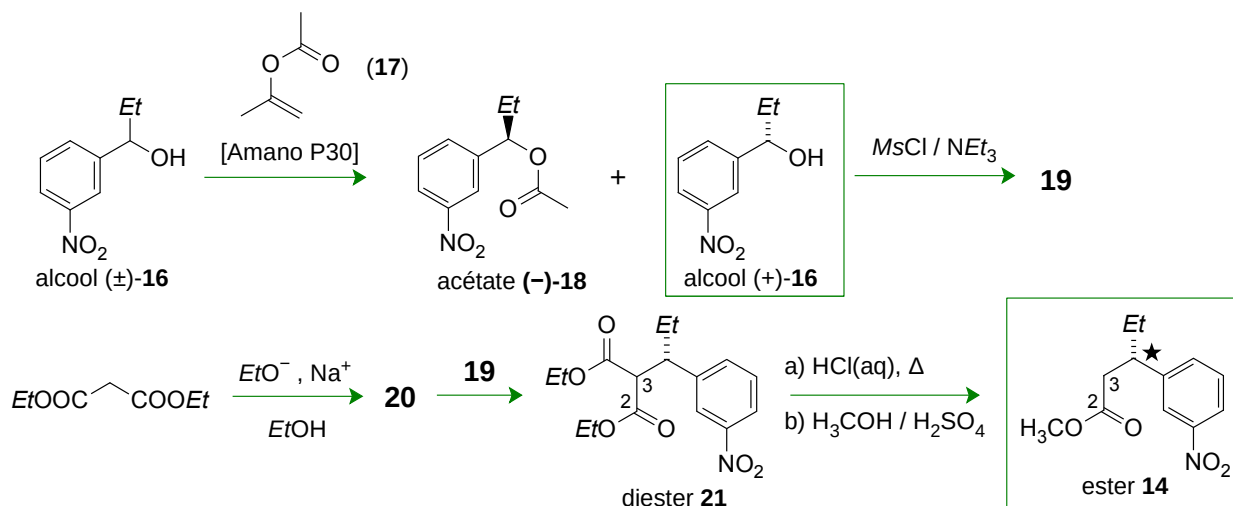


FIGURE 8 – Élaboration de l'ester **14**

Le passage de l'alcool ($\pm$)-**16** à l'alcool (+)-**16** est réalisé grâce au « détournement » d'une réaction de *trans*-estérification dans ce qui est couramment appelé un « dédoublement cinétique » [Document 3].

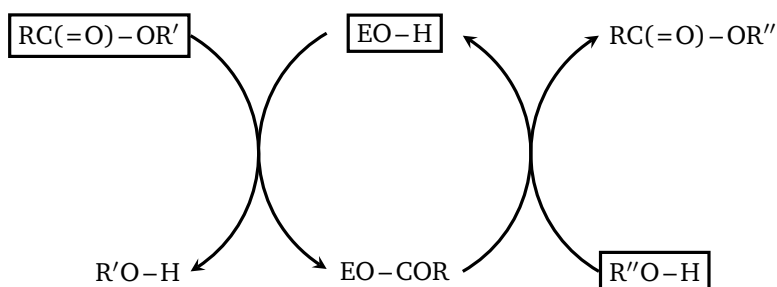
DOCUMENT 3 – *trans*-estérification catalysée par une enzyme

La *trans*-estérification est un processus dans lequel un ester $\text{RC}(=\text{O})-\text{OR}'$ échange son groupe alkyloxy OR' avec celui OR'' d'un autre alcool $\text{R}''\text{O}-\text{H}$. Il se forme un nouvel ester $\text{RC}(=\text{O})-\text{OR}''$ ainsi qu'un nouvel alcool $\text{R}'\text{O}-\text{H}$. Cette transformation est catalysée par les acides et les bases (de BRÖNSTED comme de LEWIS) ainsi que par des enzymes comme « Amano P30 » [figure 8], une lipase du micro-organisme *Pseudomonas cepacia*.

Si l'alcool et l'ester initial sont introduits dans le milieu en proportions comparables, la transformation est limitée et conduit en général à un mélange des deux esters et des deux alcools. Il est néanmoins possible de rendre totale la transformation :

- a) en introduisant un énorme excès de l'ester (ou de l'alcool) initial ;
- b) si l'alcool $\text{R}'\text{O}-\text{H}$ est extrêmement peu nucléophile, ainsi la transformation inverse est très ralentie ;
- c) si l'alcool $\text{R}'\text{O}-\text{H}$ est particulièrement « instable » et peut évoluer spontanément dans le milieu.

Indépendamment du mécanisme précis, l'enzyme noté $\text{EO}-\text{H}$ intervient dans la transformation *via* une boucle catalytique analogue à celle déjà rencontrée question 7. Le groupe OH indiqué est porté par un résidu Sérine inclus dans le site actif. L'enzyme est d'abord acylée par le donneur d'acyle et l'acylenzyme $\text{EO}-\text{COR}$ ainsi formée transfère son groupe acyle $\text{R}-\text{C}(=\text{O})$ à l'alcool pour donner le nouvel ester [figure ci-dessous].



Dans le cas de la transformation étudiée, seul l'alcool (–)-**16** réagit avec l'acylenzyme $\text{EO}-\text{COR}$, l'alcool (+)-**16** restant inerte. Ainsi, globalement, l'acétate de 2-propényle – noté **17** sur la figure 8 page précédente – n'acyle que l'alcool (–)-**16** pour conduire à l'acétate (–)-**18** ; les deux composés (+)-**16** et (–)-**18** sont ensuite séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice, ce qui permet l'obtention de l'alcool (+)-**16** énantiomériquement pur.

20. Dans cette transformation, nous sommes dans le cas **c)** du DOCUMENT 3 ; expliquer pourquoi et indiquer en quelle espèce **X** l'alcool formé est transformé. Donner une estimation des proportions, à l'équilibre, entre l'alcool attendu et l'espèce **X**.

21. Indiquer quelle est la caractéristique de l'enzyme qui entraîne la différenciation des deux énantiomères de l'alcool **16**.

22. En détaillant l'argumentation, donner la structure de l'espèce **20**.

23. L'alcool (+)-**16** est activé sous forme de mésylate **19** par action du chlorure de méthanesulfonyle $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{-Cl}$ (chlorure de mésyle, noté *Ms-Cl*) en présence de triéthylamine NEt_3 [Figure 8, page 10]. Donner la structure moléculaire du mésylate **19** et, en analysant les structures tridimensionnelles de ce dernier et du diester **21**, proposer un mécanisme pour la formation du diester **21** à partir du mésylate **19** et de l'espèce **20**. La réponse sera argumentée.

24. Expliquer la nécessité de l'activation de l'alcool (+)-**16** pour qu'il réagisse avec l'espèce **20** et préciser la nature de cette activation.

Le passage du diester **21** au monoester **14**, succession (étape a) d'une hydrolyse acide, d'une décarboxylation *in situ* et (étape b) d'une estérification de FISCHER, n'est pas étudié.

5 On touche au but...

Le couplage de l'aldéhyde **12** avec l'ester **14** conduit à un composé noté **22** sous forme d'un mélange de quatre diastéréo-isomères (les configurations des atomes 3C et 4C ne sont pas précisées). Une oxydation suivie de la déprotection du groupe OH permet d'obtenir l'hydroxycétoester **13** (sous forme d'un mélange de deux diastéréo-isomères, la configuration de l'atome 3C n'est pas précisée) qui est cyclisé en lactone (ester cyclique) **23** sous l'action d'une solution méthanolique d'hydroxyde de sodium. La dernière étape est, comme nous l'avons déjà indiqué, l'hydrogénation catalytique du groupe nitro NO₂ en groupe amino NH₂ en présence de palladium déposé sur charbon. Toutes ces étapes sont résumées sur la figure 9.

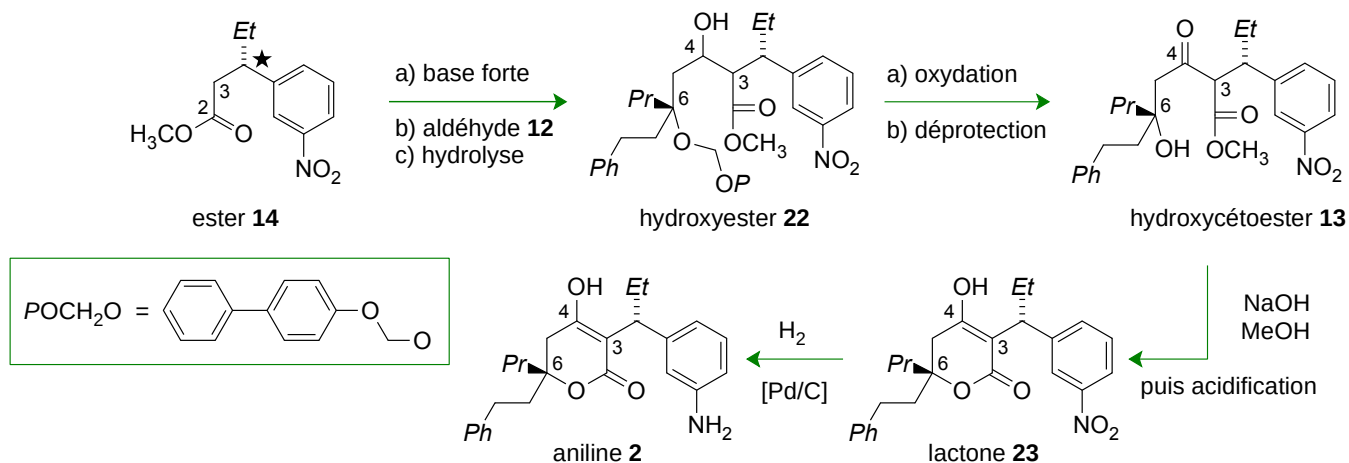


FIGURE 9 – Fin de partie...

25. Expliquer pourquoi le passage du groupe OCH₂OP au groupe OH se réalise relativement facilement en milieu acide (solution méthanolique d'acide sulfurique à 0,5 mol L⁻¹, en quantité sub-stœchiométrique, à température ambiante), alors que la transformation correspondante du groupe OCH₃ en groupe OH nécessite des conditions très dures. Préciser les sous-produits obtenus dans la transformation effectuée.

Le protocole de cyclisation de l'hydroxycétoester **13** en lactone **23** est le suivant, adapté des auteurs :

À une solution d'hydroxyde de sodium (en excès) dans un mélange eau/méthanol, on ajoute l'hydroxycétoester **13** et le mélange est agité pendant 67 heures à une température comprise entre 0 et 5 degrés. Le milieu réactionnel (phase hydroalcoolique) est extrait plusieurs fois par de l'hexane refroidi (solvant) ; la phase organique ainsi obtenue (refroidie) est à son tour extraite par un mélange eau/méthanol. Les phases hydroalcooliques sont rassemblées (pH voisin de 12) puis acidifiées à l'aide d'acide acétique pur jusqu'à pH voisin de 6. La phase hydroalcoolique est alors concentrée sous pression réduite puis extraite par du dichlorométhane. Après séchage de la phase organique, le solvant est évaporé et un solide cristallisé est obtenu, formé uniquement de la lactone **23**.

26. Compte tenu des informations données dans le protocole et dans le Document 5, préciser sous quelle forme se présente la lactone dans la phase hydroalcoolique, puis en solution dans le dichlorométhane. Proposer alors un mécanisme pour la formation de la lactone **23** à partir du composé **13**. Ce mécanisme sera écrit sur la cyclisation d'un hydroxycétoester simplifié [figure ci-après].

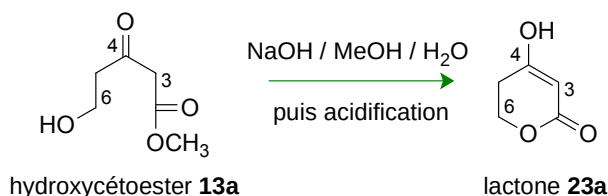


FIGURE 10 – Représentation simplifiée des molécules pour écriture du mécanisme de cyclisation

Pour finir, un peu de stratégie... On pourrait se demander pourquoi, notamment, il est fait usage, lors de l'élaboration de l'aldéhyde **12**, d'un énorme groupe protecteur (deux équivalents molaires au moins, en fait cinq). En fait, les auteurs indiquent que c'est le seul groupe qui permet l'obtention d'un aldéhyde de type **12** sous forme cristalline. De même, la lactone **23** est cristalline.

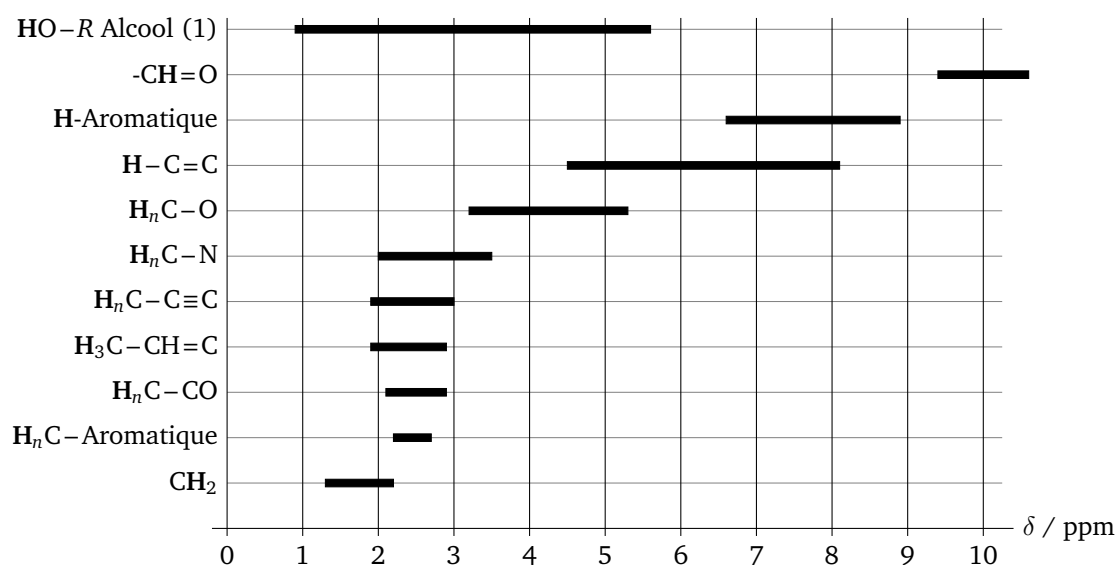
27. Expliquer, dans l'optique d'une synthèse industrielle, l'intérêt d'obtenir des intermédiaires de synthèse cristallisés.

28. Indiquer quelques étapes de la synthèse étudiée qui la rendent difficilement exploitable à l'échelle industrielle.

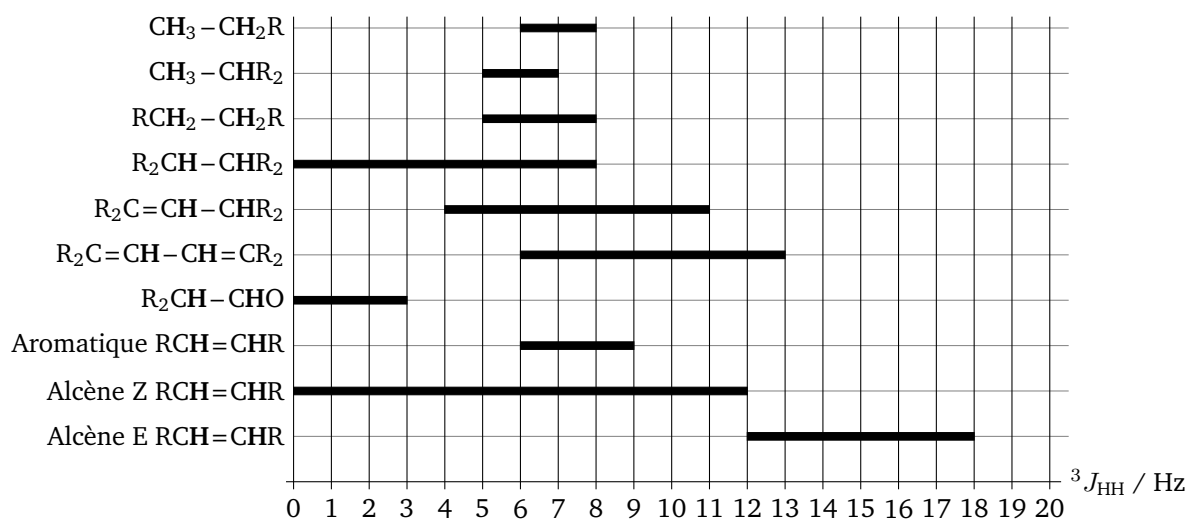
En conclusion, indiquons quand même que la synthèse industrielle du Tipranavir, protégée par un brevet (tombé dans le domaine public au début des années 2020), est totalement différente de celle envisagée par les auteurs de la publication, en dépit de leurs conclusions optimistes rappelées en introduction... En particulier, le centre stéréogène de la chaîne latérale est introduit après création de la liaison 3 C–4 C par une hydrogénation diastéréosélective. L'espèce **10** envisagée dans la section 3 est néanmoins utilisée pour créer, après élongation de la chaîne carbonée, une lactone analogue à **23** sur laquelle est créée la liaison 3 C–4 C. Mais ceci est une autre histoire !

*
* *

DOCUMENT 4 – Tables de données spectroscopiques

Sélection de déplacements chimiques en RMN ^1H par rapport au tétraméthylsilane

(1) – Le signal des protons des groupes OH peut ou non être visible même quand le spectre est enregistré dans CDCl_3 , c'est imprévisible...

Constantes de couplage vicinal ($^3J_{\text{HH}}$) (en Hz)

Constantes de couplage géminale ($^2J_{\text{HH}}$) : 0 – 20 Hz, typiquement entre 8 et 20 Hz

Constantes de couplage « à longue distance » ($^4J_{\text{HH}}$) : 1 – 3 Hz

Sélections de valeurs de nombres d'onde σ d'absorption IR (en cm^{-1})

- liaison C=O : 1 800 – 1 600
- liaison O-H : 3 500 – 3 300
- liaison C-H : 3 150 – 2 850

DOCUMENT 5 – Estimation des valeurs de pK_a de couples acidobasiques

Les acides conjugués des alcools, des éthers-oxyde, des acides carboxyliques ou des esters, sont des acides forts. Il en est de même pour le chlorure d'hydrogène $HCl(g)$ et l'acide sulfurique $H_2SO_4(l)$ en solution aqueuse.

Ar désigne un noyau phényle (de type benzénique), éventuellement substitué.

R^1 , R^2 et R^3 sont des groupes alkyle. Dans le cas des amines, des monoesters, des aldéhydes et des alcynes terminaux, R est soit un groupe alkyle soit un atome d'hydrogène.

Si besoin, on note K_e la constante d'autoprotolyse (le « produit ionique ») de l'eau, avec $pK_e = 14$ dans les conditions de travail.

Couple	pK_a
Acide carboxylique / ion carboxylate	4 – 5
Ion pyridinium / pyridine	5
$NH_4^+(aq) / NH_3(aq)$	9,2
Ammonium $R^1R^2R^3NH^+$ / amine aliphatique $R^1R^2R^3N$	9 – 11
Anilinium $ArNH_3^+$ / aniline (amine aromatique) $ArNH_2$	5 – 6
β -dicétone (dialdéhyde) $RC(=O)-CH_2-C(=O)R$ / anion $(RC(=O)-CH-C(=O)R)^-$..	8 – 10
β -cétoester ou β -diester $XC(=O)-CH_2-COOR$ / anion $(XC(=O)-CH-COOR)^-$ (X = R ou OR)	12 – 15
Énol conjugué $HO-CR^1=CR^2-C(=O)-X$ / anion conjugué $(O-CR^1=CR^2-C(=O)-X)^-$ (X = R ou OR)	8 – 12
Alcool ROH / alcoolate RO^-	16 – 20
Cétone ou aldéhyde $RC(=O)-CH_2R$ / anion $(RC(=O)-CHR)^-$	20
Ester RCH_2-COOR^1 / anion $(RCH-COOR^1)^-$	25
$H_2(g)$, Na^+ / NaH	> 35
Amine secondaire R_2NH / amidure R_2N^-	30 – 35
$ArNH_2$ / $ArNH^-$	25 – 30
$BuH(g)$, Li^+ / $BuLi$	> 45
RH , Mg^{2+} , Br^- / $RMgX$	> 45