

Correction - Devoir Maison n°2

I. Les chromatographies

1. Étude de la structure de la tétracycline A

Q1 : La formule brute peut être déterminée par analyse élémentaire.

La méthode consiste à réaliser une combustion des composés organique et à estimer la masse des différents gaz produits (ex: CO₂, N₂, H₂O, ...). Historiquement, on estimait la variation de masse de colonnes absorbant les gaz. De nos jours, on détecte en employant des méthodes chromatographiques, couplées à des détecteurs conductimétriques, etc.

La formule brute d'un composé organique permet d'estimer le nombre d'insaturations ou de cycles en la comparant à celle du composé alcane équivalent.

Détermination du nombre d'insaturation

$$NI = \frac{2C + 2 - nH}{2}$$

A.N.:

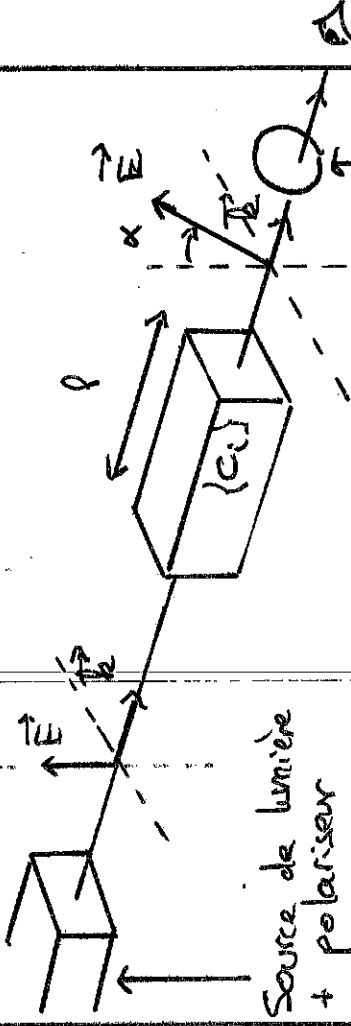
$$NI = \frac{2 \times 27 + 2 - 48}{2} = 4$$

Calcul de masse molaire possible avec

18/11

Q2 On peut mesurer un pouvoir rotatoire à l'aide de la polarimétrie.

En pratique, on emploie un polarimètre de Laurent couplé à une source de lumière monochromatique et polarisée linéairement. L'emploi d'un analyseur permet de déterminer l'angle de rotation α du plan de polarisation après traversée de l'échantillon.



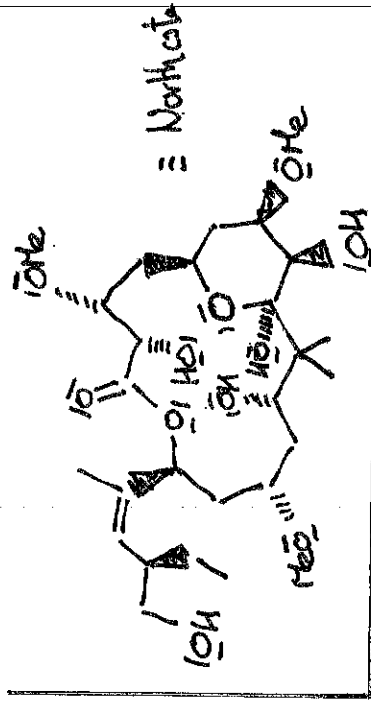
L'emploi de la loi de Biot permet de lier l'angle α aux concentrations des solutés optiquement actifs, dm

$$\alpha = \sum_i [\alpha_i] \cdot C_i \cdot l$$

avec l : la longueur de la cuve

$[\alpha_i]$: le pouvoir rotatoire spécifique

Q3: Structure du Pélorside A:



Q4: On a deux conformères dont la seule différence réside dans la conformation de l'alcool du C14.

Le chloroforme est peu polaire et non protogène contrairement à l'eau.

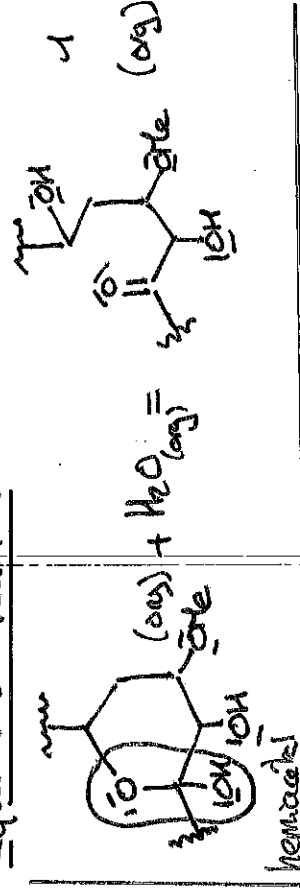
On peut donc interpréter l'équilibre conformationnel par les interactions type liaisons H ou électrostatiques qui sont plus favorables entre le Pélorside A et le solvant si il s'agit d'eau. Dans le cas du chloroforme, les interactions intramoléculaires sont favorisées.

Ceci explique l'on ait seulement le composé A dans l'eau

2. Mode d'action du Pélorside A

Q5: Le Pélorside A possède un cycle pyrane avec une fonction hémicétal. Les fonctions hémicétals admettent un équilibre dont le bilan est écrit ci-dessous:

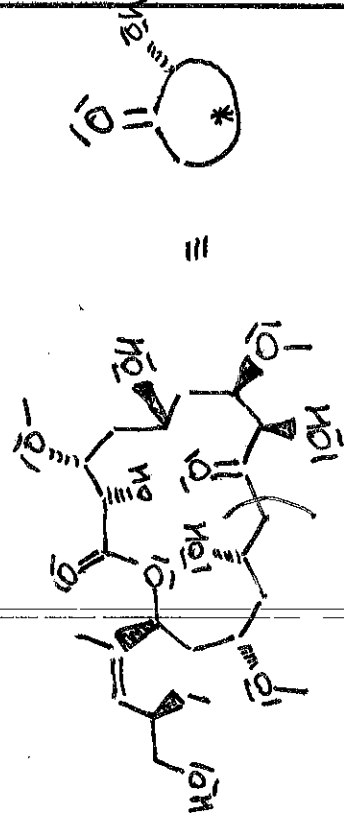
Equation de réaction



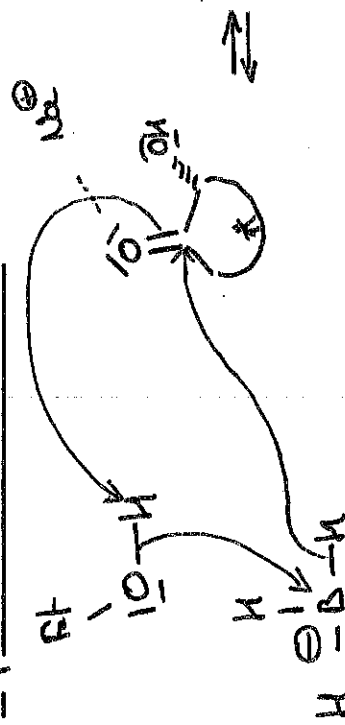
Q6: Pour réduire chimiosélectivement la fonction cétone, on peut utiliser le tétrahydroborate de sodium dans l'éthanol.

soit $\text{NaBH}_4 / \text{EtOH}$

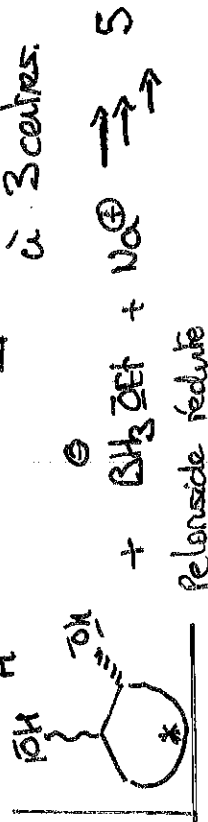
Proposition de mécanisme:



Proposition de mécanisme



Rg: Mécanisme concerté à 3 centres.

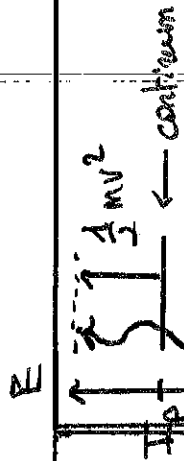


On doit impérativement employer un donneur d'hydrogène chimiosélectif pour ne pas réduire la fonction ester.

Q7: La Spectrométrie de masse permet de séparer les composés en fonction de leur rapport masse sur charge.

Fondamentalement, on utilise un rayonnement ionisant permettant de fragmenter la molécule cible en fragments chargés. L'ionisation obéit à la relation de conservation suivante

$$h\nu = \frac{1}{2}mv_0^2 + I_f$$



ou I_p : le potentiel d'ionisation
 v_0 : la vitesse des fragments
 m : la masse des fragments

initiale

état fondamental

Rg: On peut aussi employer canon d'électron, électro

Afin de corriger le rapport $\frac{m}{Z}$, on utilise

un détecteur de temps de vol (tof) consistant

à placer la particule chargée dans un champ

électrique (avec des électrodes dont la différence

de potentiel électrique est U). En négligeant la

vitesse initiale des fragments, on a:

$$\frac{1}{2}mv^2 = qU = zeU$$

En notant L la distance entre l'électrode et le

détecteur, on a

$$v = \frac{L}{\text{tof}}$$

On a donc au bilan: $\text{tof} = \sqrt{\frac{mL^2}{2eU}}$

La mesure du temps de vol permet donc

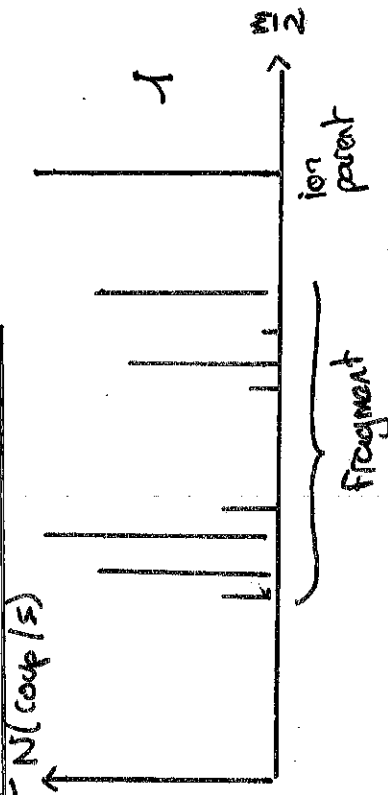
d'accéder au rapport $\frac{m}{Z}$

1

3

Correction - Devoir Maison n°2

Les spectres relatifs le nombre de
carbs par fragment a fonction du rapport
 m/z de chacun des fragments.



L'étude des fragments permet de remonter
à la masse moléculaire et possiblement à
la structure de la molécule

Q8: On est face à 4 spectres résultant
de la fragmentation de 3 molécules. On a
donc majoritairement un fragment pour le
Péloroside⁺ (pic central de m/z = 570) et
celui de Léodimalide⁺ (m/z ≈ 535) dans les
ténueurs (surement l'ion parent)

IA/B On voit qu'en présence de Péloroside⁺
seul, on a fixation sur les microtubules du
Péloroside. Même chose pour pour le Léodimalide⁺

Q9: Capedat, on présente des deux, seul le
Léodimalide se fixe de manière quantitative

18/11

1D Le taxol a une activité cytotoxique équivalente
voire majeure que Péloroside puisqu'il se
fixe de manière quantitative sur les
microtubules. Les deux peuvent être employés en
synagie.

La spectrométrie de masse a permis d'acquiescer
une information sur l'activité relative des
antimitotiques. On observe que :

- Léodimalide est un meilleur agent cytotoxique
que le Péloroside (meilleure efficacité pour la
tubuline)
- Péloroside a une activité équivalente au
Taxol
- Péloroside et le Taxol doivent agir
différemment sur la tubuline ce qui explique
qu'on puisse les employer en même temps

Sans indirect
BrH₂



En dernier lieu, si la réaction ne s'amorce pas, on peut brièvement chauffer le milieu et/ou employer des cristaux de KI pour activer le magnésium solide.

Q13. On peut suivre ces deux étapes de synthèse par chromatographie sur couche mince. On utilise une plaque d'alumine ^{basique} avec un révélateur au permanganate, voire à l'acide phosphomolybdique.

L'élution de ces composés se fait à l'aide d'un éluant peu polaire en présence d'une avec préalablement saturée. Un dépôt du réactif, un dépôt du produit et un codépôt devraient être réalisés (ex: Ph₂O / cyclohexane SO: SO).

Q14. La distillation est une méthode de séparation s'appuyant sur une différence de température d'ébullition entre deux composés. On va pouvoir purifier le brut en éliminant majoritairement le composé le plus volatil. Celui-ci est alors récupéré dans le distillat après condensation.

1

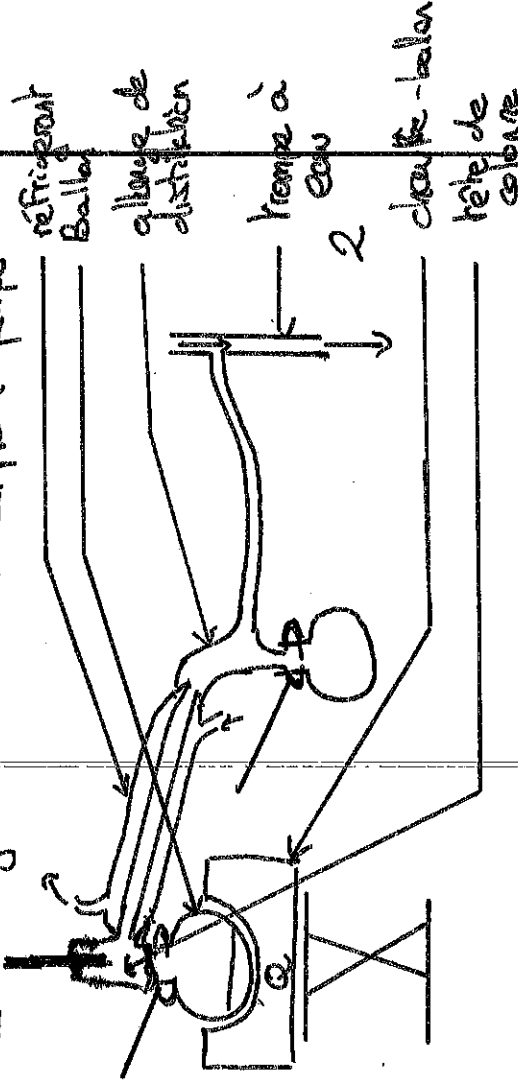
2

La distillation sous pression réduite permet d'abaisser la température d'ébullition.

On peut donc distiller sans dénaturer un composé d'intérêt éventuellement sensible à la température.

Montage de distillation sous pression:

≡ montage de distillation simple + pompe

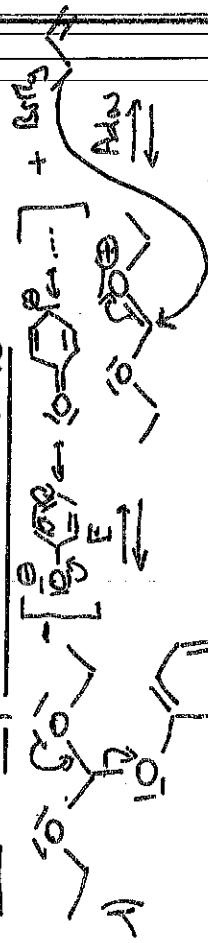


Conditions de sécurité:

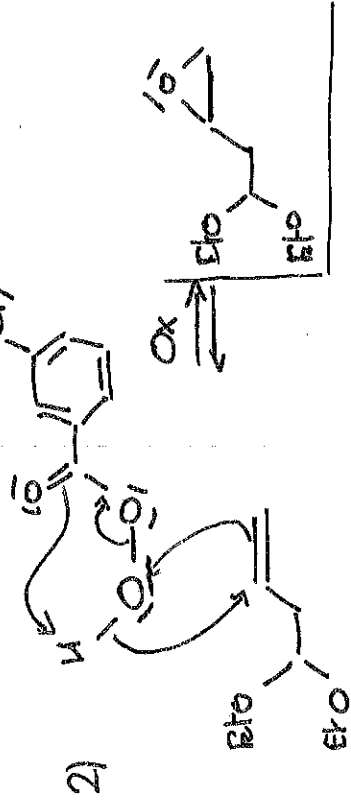
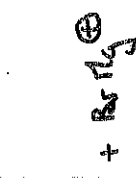
- Fiole de garde si on utilise une pompe électrique. Préférer un modèle dans les autres cas
- Utilisation de filets autour des ballons
- Chauffage toujours après avoir créé le vide

1

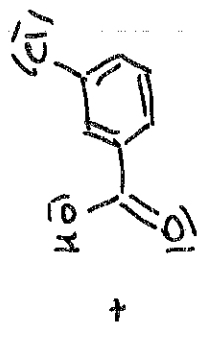
Q15: Proposition de mécanisme



Plutôt une S_N1 car le phénolate est un bon groupe partant.

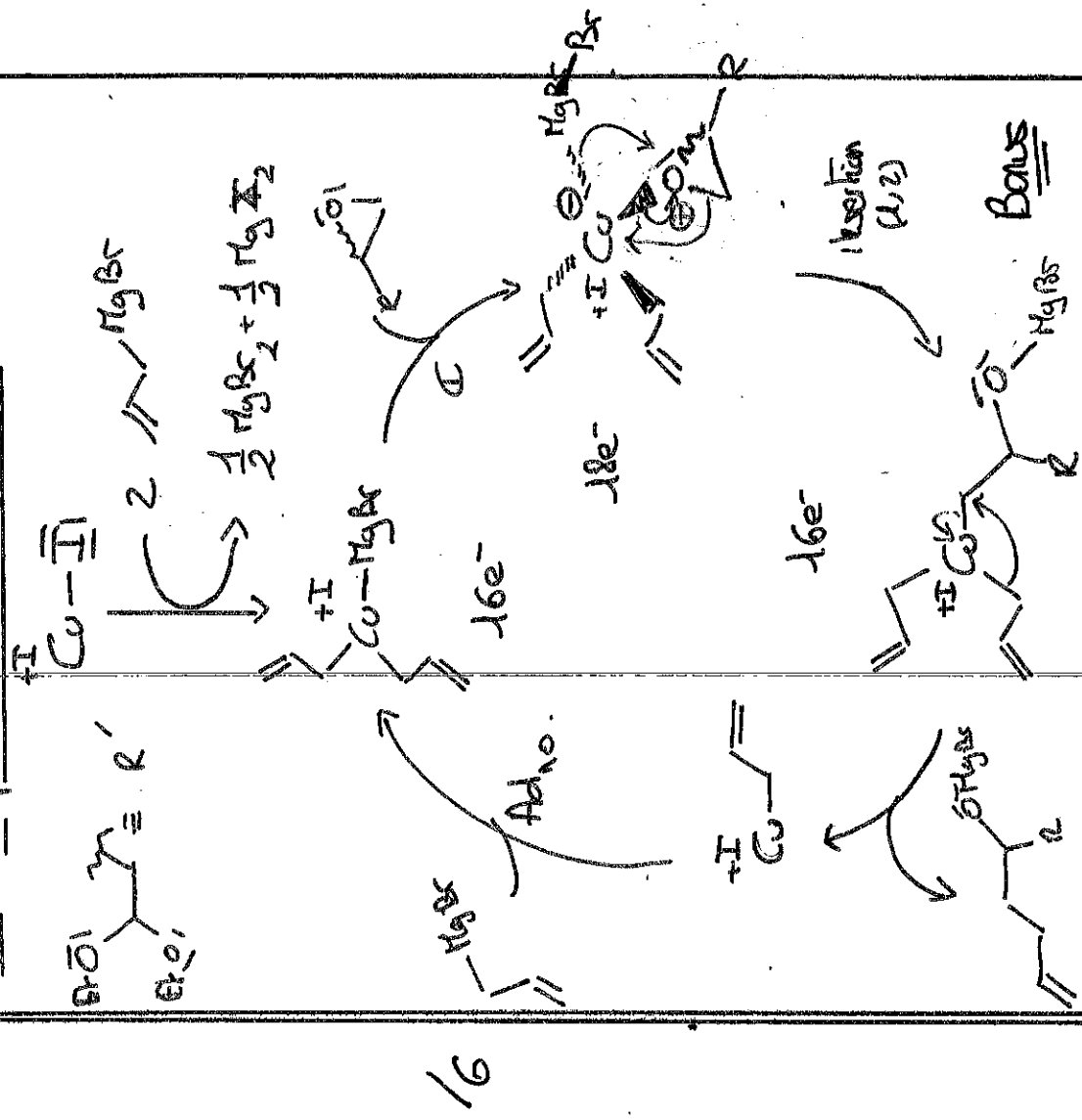


Mécanisme concerté de syn addition



Q16: L'iode de cuivre I est un catalyseur utilisé pour former un organocuprate de Nozaki. On l'emploie en général quand les autres organométalliques ne sont pas assez réactifs.

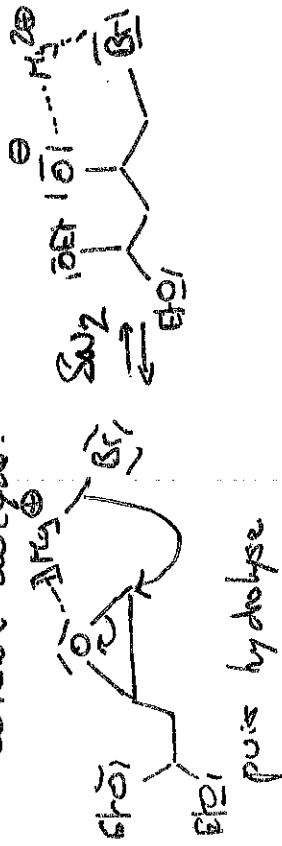
Q17: Proposition de mécanisme



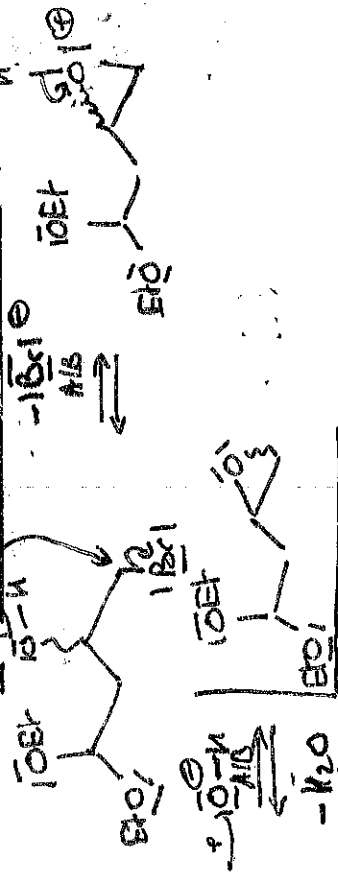
Py: Cette partie du mécanisme n'était pas demandé mais il s'agit d'un cycle catalytique classique des organocuprates.

Correction - Devoir Maison n°2

On voit que des bromures sont produits par le cycle. On a donc facilement une autre bicyclic.



Q18 Proposition de mécanisme:



Q19. Cette transformation est pertinente car on peut à l'aide d'un système à 2 réactifs chimiques, récupérer le réactif. La transformation utilise seulement de la potasse, ce qui la rend peu coûteuse.

On répond donc bien au cahier des charges car:

- on peut facilement modifier la taille de la chaîne carbonée en changeant la nature de l'organomagnésien

18/11

- attendre des synthèses à l'échelle du gramme, simple à mettre en place (deux réactifs en circuit fermé avec de la potasse dans l'air).

Le rendement dépend du nombre de cycle

$$r_N = 0.083 \sum_{i=1}^N 0.753^i$$

On peut donc espérer un rendement maximal de

$$r_{\max} = \lim_{N \rightarrow \infty} r_N = \frac{0.083}{1 - 0.753} = 34\%$$

si les deux réactifs sont en excès

⊕ Une méthode de votre choix Q10. On obtient une chiralité par cette séquence réactionnelle. Le mélange final est racémique.

Q11. La protection par un composé silylé permet de protéger des alcools. En général, on joue sur la taille des substituants pour rendre la protection chimio-sélective d'alcools IIaire voire Iaire.

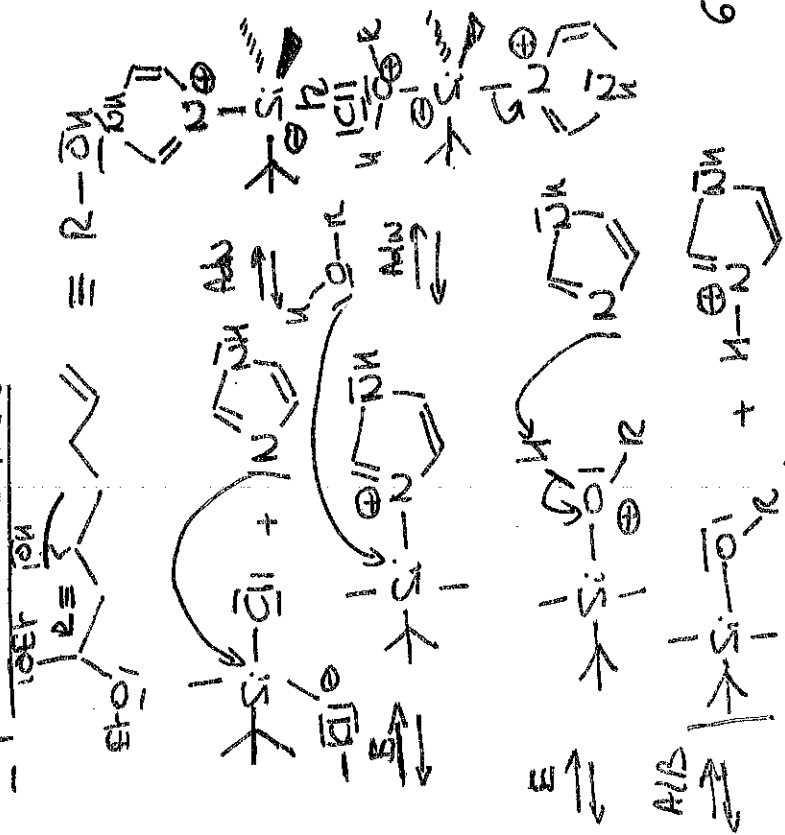
La protection est généralement inefficace dans les milieux acides et fluorés

1/4

1/4

1/2

Proposition de Mécanisme



• Inhibe le rôle d'activateur de l'électrophilie de silicium ainsi que le rôle de base empêchant la formation de KCl

- DTF joue le rôle de solvant polaire permettant de solvater les intermédiaires chargés ainsi que TiCl_4

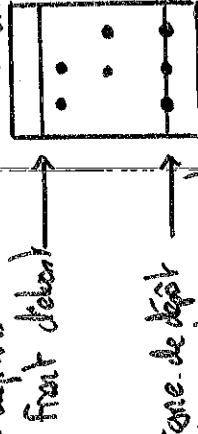
1874

Q22 Condition diprotecta
 $\text{R-O TBOHS} \xrightarrow[\text{THF}]{\text{NBu}_4\text{N}^{\oplus}; \text{P}^{\ominus}} \text{R-OH}$

२३

L'aldéhyde est plus polaire et on meilleur accepteur de liaison H que les fonctions acétal. On privilégiera une base stéréomère basique en alumine (pour ne pas hydrolyser l'acétal) en milieu moyennement robare. 1

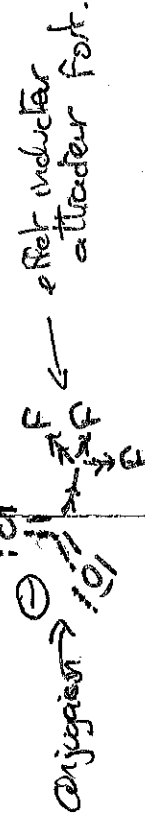
Un ~~autre~~ échant cyclohexane / acétate d'éthyle en proportion volumique 50 : 50 semble un bon pour de départ. On obtiendrait une plaque avec l'allure suivante :



↑
送

Q29: Il ne peut y avoir de dépôt testés

car le trifluoracétate est un bon acide mais un mauvais nucléophile. On ne peut donc pas avoir d'addition sur le silicium.



Q25 Dans le cas où on ne fait qu'une seule fois le cycle de la Fig. 1-12, on a:

$$r = 0.87 \times 0.97 \times \left(\frac{0.83}{11} \right) \times 0.97 \times 0.95$$

Q26: Protocole expérimental

- 1- Transvaser de manière quantitative le bêt réactif dans une ampoule à déanté de 300mL.
- 2- Ajouter 200mL d'éther diéthylique et récupérer la phase organique. Répéter l'étape 3 fois sur la phase aqueuse.
- 3- Rassembler les phases organiques et sécher au sulfate de sodium anhydre. On pourra employer un erlen mayer pour cette étape.
- 4- Évaporer le solvant à l'évaporateur rotatif à $D = 40^{\circ}C$

Q27. Vérification de la conformité des données

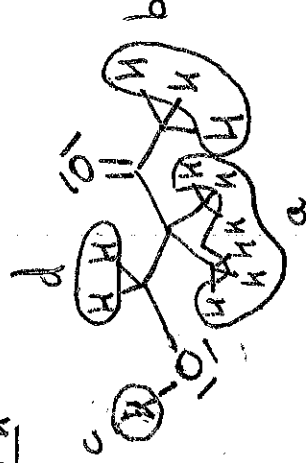
expérimentales:

* Masse molaire:

$$M(\text{théo}) = 6M(C) + 12M(H) + 2M(O) \\ \text{AN} = 116 \text{ g.mol}^{-1} \quad 2$$

⇒ Valeur est conforme aux données expérimentales

* RMN¹H



14

| S (en ppm) | S | Voisins | Compartiments | Affect |
|------------|---|---------|----------------------------------|--------|
| 1.08 | 6 | 0 | -CH ₃ x 2 | a |
| 2.10 | 3 | 0 | -CH ₃ déshydrogéné, α | b |
| 2.86 | 1 | 0 | -H alcool | c |
| 3.49 | 2 | 0 | α d'un C=O | d |

⇒ Spectre en accord avec la molécule cible. 2

* RMN¹³C:

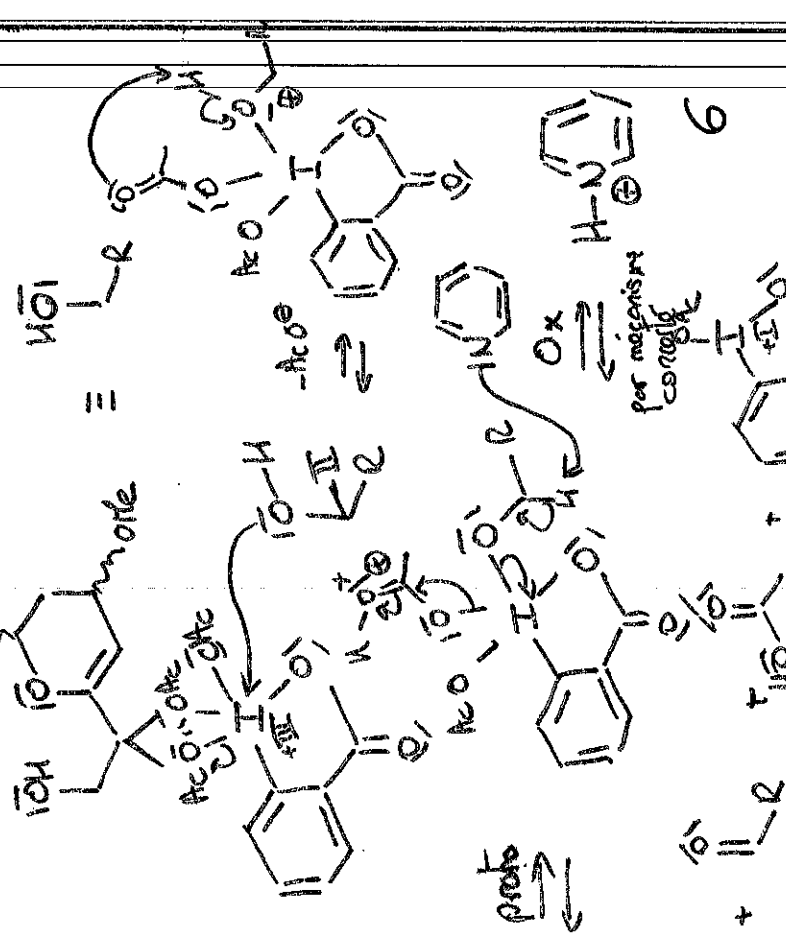


| S (en ppm) | Compartiments | Affectation |
|------------|----------------------------------------------------------------|-------------|
| 21,4 | -CH ₃ | 5 |
| 25,5 | -CH ₃ légèrement déshydrogéné α du C=O | 4 |
| 49.2 | -CH ₃ déshydrogéné α α du C=O, carbone quaternaire. | 3 |
| 69.2 | -CH ₃ déshydrogéné α α du C=O, C-THIÈRE | 1 |
| 215,1 | Carbone carbonyle | 2 |

Rq: Affectation 3-4 est probablement inversée 2

⇒ Spectre en accord avec la molécule cible.

Q31. Proposition de mécanisme



La pyridine joue le rôle de base de Brønsted et permet de former un sel d'acétate de pyridinium.

L'oxydation de Dess-Martin permet de réaliser une oxydation ménagée des alcools Ivoire avec l'avantage :

- soluble dans de nombreux solvants organiques (DCE, toluène, benzène, ...)

18

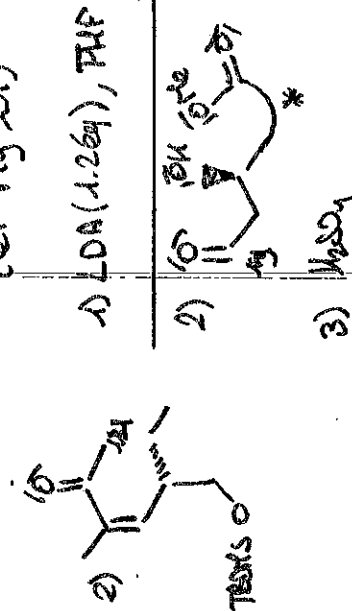
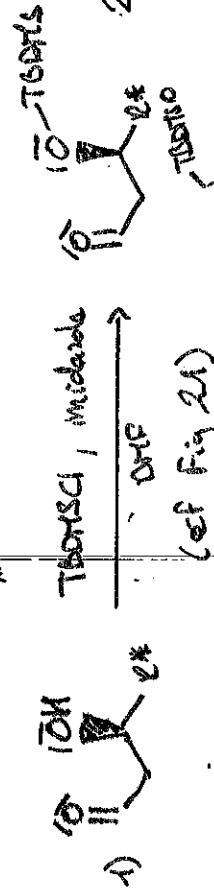
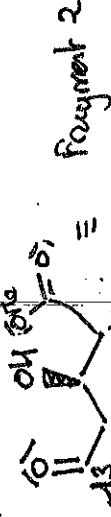
18/11

- phase de traitement simple par simple extraction liquide-liquide avec de l'hydrogencarbonate de sodium par exemple.
- inodore et plus agréable à manipuler que les réactifs type Swern.

1

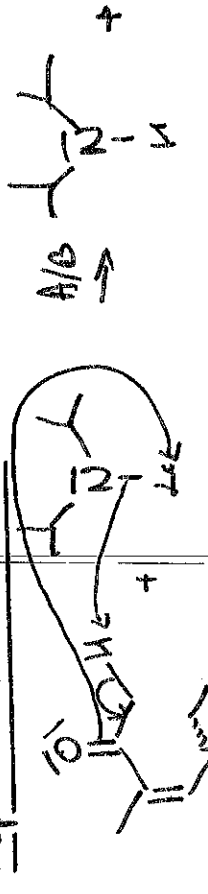
4. Synthèse totale du Polonaise A

Q32.



On a alors formé la liaison C₁₃-C₁₄

Proposition de mécanisme :



14

12

Q35. La stéréochimie de l'alcool hamodiolique est dû aux étapes 1 et 2. Les autres étapes n'influencent pas de la chiralité ou la chiralité est induite par le substrat.

Q36. Proposition de mécanisme

