



CENTRE DE PRÉPARATION AU CONCOURS DE L'AGRÉGATION

ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE - DÉPARTEMENT DE CHIMIE

Sujet 2019 A

CORRECTION



la pensée (simple) du jour : *aucune limite à votre pouvoir*, Palpatine

Auteur : Jean-François Olivier

Mail : jfolivie@clipper.ens.fr

Relectrice : Chloé Lorthiois

Mail : chloe.lorthiois@wanadoo.fr

Février 2021

Notation de la correction

CIP : Cahn-Ingold-Prelog

no : nombre d'oxydation

δe : δ représente le pourcentage d'ionicité d'une liaison et e la charge élémentaire de l'électron. La charge effective sur un atome est donnée par $q_{eff} = \delta e$.

VSPER : Valence Shell Electron Pair Repulsion

tof : time of flight = temps de vol

XS : excès

ϵ : quantité catalytique

A.N. Application Numérique.

Conventions dans la correction

Convention des dipôles Les dipôles moléculaires sont définies par relation suivante :

$$\vec{\mu} = \sum_{i,atomes} q_i \vec{r}_i$$

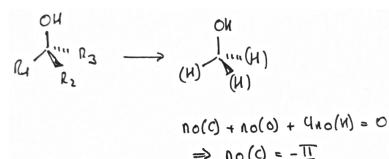
Le dipôle est orienté de la charge négative vers la positive dans cette convention.

Convention du nombre d'oxydation Dans ce sujet, le décompte du *no* d'un carbone est réalisé (si aucune contre-indication) tel que :

$$\begin{aligned} no(H) &= +I \\ no(O) &= -II \end{aligned}$$

Les groupements carbonés éventuellement liés au carbone d'intérêt sont tous considérés comme des *H*. Le principal intérêt étant de se ramener toujours au cas nullaire et d'avoir une seule valeur de *no* pour une fonction donnée.

Par exemple, on a alors pour tous les alcools :



Cette convention respecte l'écart relatif des différents degrés d'oxydation du carbone.

Table des matières

1 Autour de la cellule	3
1.1 Structure de l'ADN et de l'ARN	3
1.1.1 Autour des constituants de l'ADN	3
1.1.2 L'ADN	10
1.2 Protéines	12

2 Études de quelques cibles thérapeutiques dans la cellule	16
2.1 Action sur l'ADN et ou l'ARN : les agents alkylants	16
2.2 Action sur le fuseau mitotique de la cellule : les antimitotiques	25
2.2.1 Étude de la structure du péloruside A	25
2.2.2 Mode d'action du péloruside A	27
2.2.3 Étude partielle de la synthèse racémique de molécules analogues au péloruside A	30
2.3 Synthèse totale du péloruside A proposé par De Brabander	36

1 Autour de la cellule

1.1 Structure de l'ADN et de l'ARN

1.1.1 Autour des constituants de l'ADN

Q 1. Le sens des acronymes est le suivant :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

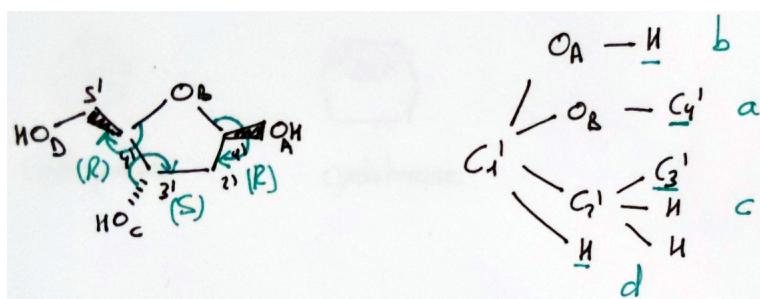
ARN : Acide Ribonucléique

Le D-déoxyribose

Q 2. On utilise les règles CIP, un centre stéréogène est lié à 4 substituants différents, on les classe par ordre de priorité par :

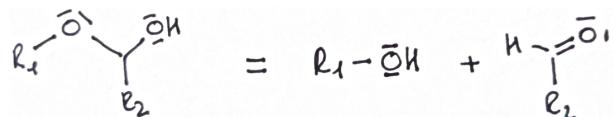
- le voisins successifs sont classés par Z le plus grand. Lorsque deux atomes ont le même Z, on passe au voisin suivant,
- si deux atomes sont des isotopes, celui avec le poids moléculaires le plus grand est prioritaire,
- si il y a de multiples liaisons, on rajoute autant d'atome fantôme que le nombre de liaisons moins l'unité.

Il y a 3 centres stéréogènes dans le D-déoxyribose :

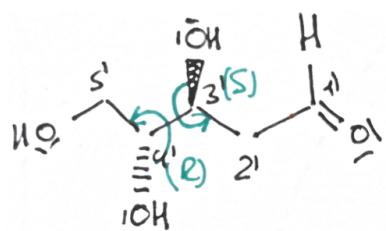


avec $a > b > c > d$, où " $>$ " signifie « prioritaire sur ».

Q 3. On se rappelle que l'hémiacétal résulte de la *condensation* d'une cétone et d'un alcool, selon l'équation de réaction :

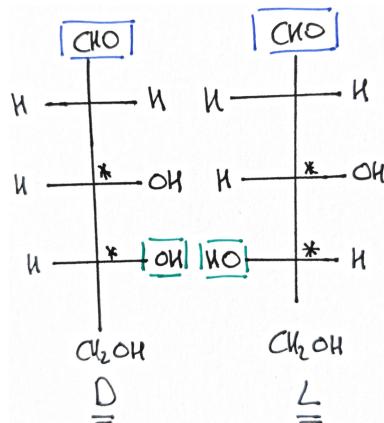


Structure du déoxyribose linéaire :



Nom officiel : 3,4,5-trihydroxypentanal

Q 4. Représentation de Fischer :



Le groupement carbonyle **-CHO** est le groupe le plus oxydé (justification : no(C, carbonyle) = 0, no(C, alcool) = -II), est placé en haut. On regarde l'**alcool du centre stéréogène** le plus éloigné du groupement le plus oxydé. En représentation de Fisher, si celui-ci est à gauche, on parle de forme L (mémotechnique : Left). Si il est à droite, on parle de forme D (mémotechnique : Droite).

Les deux isomères sont des *épimères* (ne se distinguent que par un C^*), liés par une relation de *diastéréoisomérie*.

Ce centre stéréogène est "le plus important" notamment pour sa contribution à la réaction d'hémiacétalisation cyclique, d'où son occurrence dans la nomenclature des sucres. La stéréochimie de ce centre joue un rôle primordial en biologie puisque les polyholosides α (ex : amidon) sont les uniques pouvant être digérés par un organisme animal

ATTENTION !

Une erreur commune des étudiants est d'associer la lettre L à lévogyre et la lettre D à dextrogyre.

Historiquement, Fischer avait associé ces lettres en étudiant l'acide (+)-tartrique et il se trouve que dans sa notation le D est dextrogyre et le L est lévogyre. Cependant, *il n'existe aucune relation générale entre D et dextrogyre*.

Dextrogyre (resp. Lévogyre) est à associer au symbole (+) (resp. (-)).

LA MINUTE TECHNIQUE : REPRÉSENTATION DE FISCHER

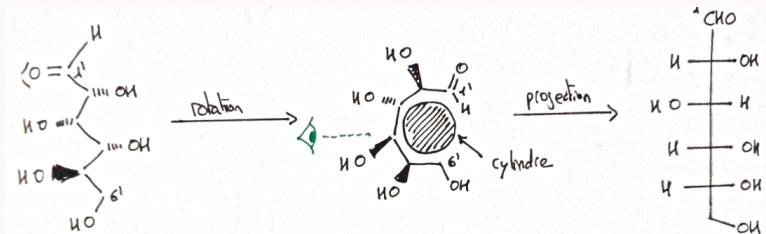
Il s'agit d'une représentation ancienne datant de la deuxième moitié du *XIX^e* siècle, dont l'emploi n'est pas recommandé à cause de son obsolescence et de ses nombreuses conventions. Cependant, elle reste largement employée en chimie des sucres et des acides aminés, molécules essentielles du pool chirale, ce qui rend sa présence en concours assez courante.

Elle repose sur trois règles :

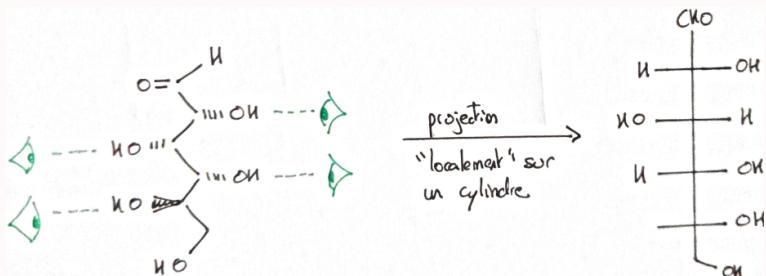
1. les liaisons verticales sont en arrière du plan de la feuille et les liaisons horizontales en avant du plan de la feuille ;
2. la chaîne carbonnée la plus longue se place en position verticale ;

3. le carbone le plus oxydé est systématiquement placé en haut.

En prenant l'exemple du D-glucose, les livres vous expliquerait la projection de cette manière :

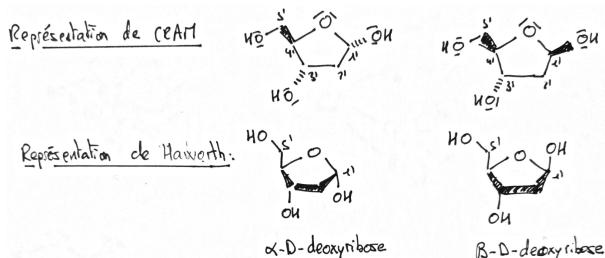


Grosso un enfer à faire si on ne voit rien dans l'espace ... vous pouvez faire comme moi pour gagner du temps (Deutsche Qualität;)) :



L'oeil signifie : « est-ce que le groupement est à droite ou à gauche? »

Q 5. Le carbone anomère est celui permettant de former deux épimères distincts lors du processus d'hémiacétalisation cyclique. Il existe deux diastéréoisomères possibles, portant les préfixes : α et β .



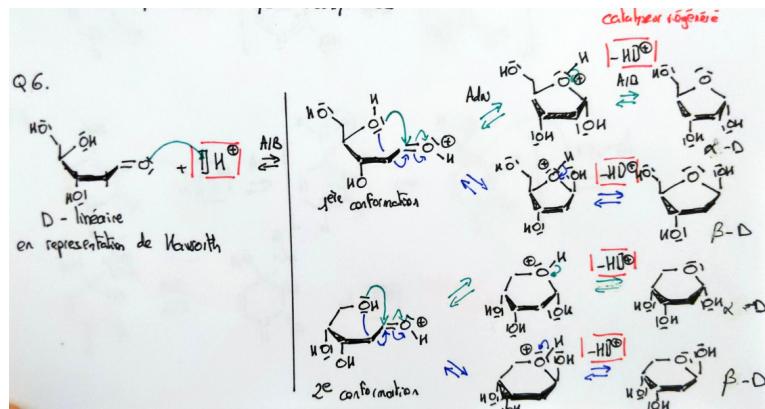
En série D, l'anomère est dit α si la fonction hydroxyle en 1' est situé l'opposé de son substituant en 5' par rapport à la normale du plan.

LA MINUTE TECHNIQUE : REPRÉSENTATION DE HAWORTH

Cette représentation est très employée en chimie des sucres. Elle consiste à tracer le cycle dans un plan et à placer les substituants colinéairement à la normale par rapport au plan du cycle, soit au-dessus, soit en-dessous de celui-ci.

Elle n'obéit à aucune réalité physique (elle ne respecte pas la tétraédrie du carbone) mais permet de facilement visualiser la position relative des substituants.

Q 6. Proposition de mécanisme (en Haworth) :



Stabilité thermodynamique des cycles : Deux arguments peuvent être invoqués.

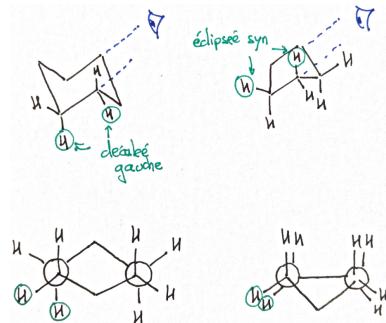
Dans une série alcane, les cycles à 6 carbones sont plus stables que les cycles à 5 carbones. L'*angle géométrique* est le plus proche de 109.47° , l'angle entre deux liaisons d'un tétraèdre régulier.

La tension de cycle y est moindre :

$$E(C_6) \approx 1.1 \text{ kJ mol}^{-1} < E(C_5) \approx 26 \text{ kJ mol}^{-1}$$

où E est l'énergie de tension qui quantifie l'écart à la tétraédrie.

Les interactions 1,2-diaxiales sont plus faibles dans les cycles à C_6 qu'à C_5 :



Bien que la présence d'hétéroélément, comme l'oxygène dans le cycle, modifie les comportements ; la forme à 6 carbones du deoxyribose est la plus représentée en solution :

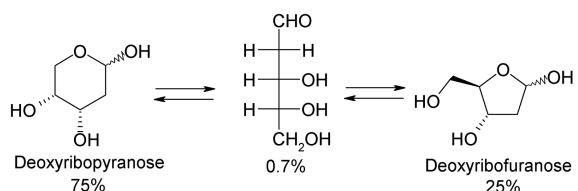


FIGURE 1 – Pourcentage relatif des espèces significatives en solution aqueuse.

Les effets de la série alcane sont les arguments les plus simples à exploiter.

Q.7. L'interprétation des formes anomères est très controversée. L'interprétation la plus commune est d'utiliser les effets *stéréoélectroniques*. Ce sera l'explication attendue le jour J.

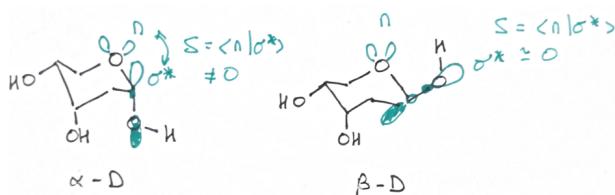


FIGURE 2 – Recouvrement $n - \sigma^*$ dans les deux anomères C_6 .

L'existence d'un recouvrement non nul $n - \sigma^*$ dans l'anomère α a pour effet de stabiliser la structure électronique, comme représenté ci-dessous :

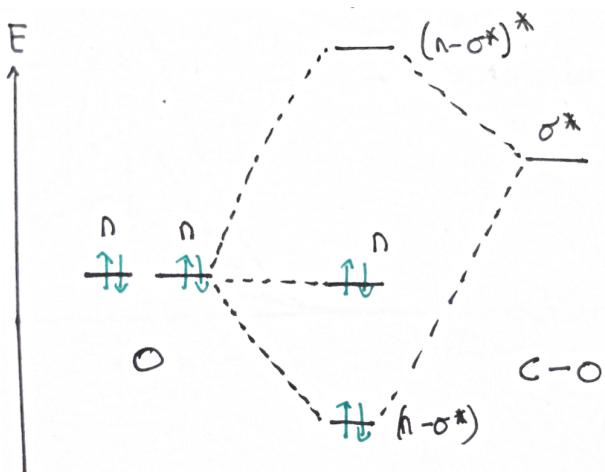


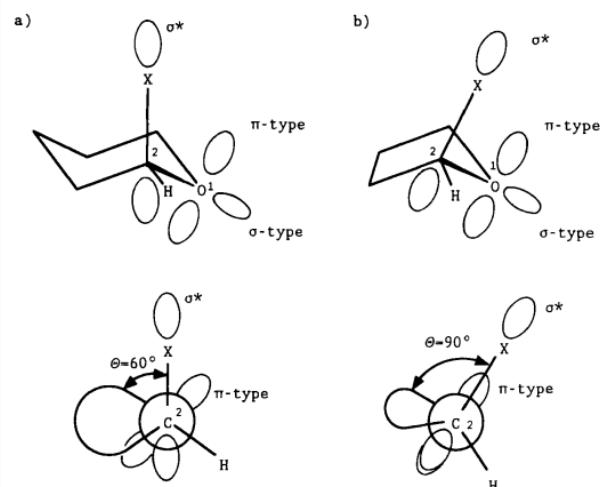
FIGURE 3 – Interprétation simple de la stabilisation électronique par recouvrement $n - \sigma^*$ dans l'anomère α .

ATTENTION !

L'erreur typique est d'utiliser la *règle empirique de Barton* qui stipule que le conformère le plus stable est celui où la majorité des substituants sont en position équatoriale. Cette règle est basée sur des considérations *stériques*, il faut préalablement veiller à ce que les effets *stéréoélectroniques* et les *conditions de solvatation* du composé n'aille pas à l'encontre de cette règle.

Dans les dérivés des sucres, ça ne sera sûrement pas cette règle qu'il faudra employer.

LA MINUTE TECHNIQUE : EFFET ANOMÈRE ET STABILISATION DES CYCLES C₆



L'effet anomère est plus intense dans un cycle à 5 qu'un cycle à 6 où le recouvrement s est meilleur. La stabilisation électronique en sera d'autant meilleure.

Les bases de l'ADN

Q 8. La cytosine et la thymine sont des *cycles plans* présentant 6 électrons dans le système π . D'après la règle de Hückel, ce sont des *composés aromatiques*. Il faut représenter un autre tautomère, dont l'existence est assurée par la proticité du milieu, pour retrouver immédiatement les *formes de Kékulé du benzène* :

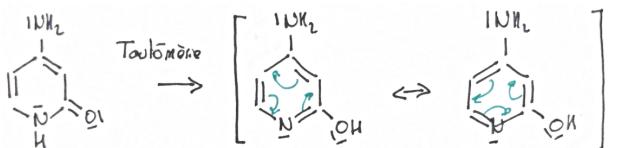
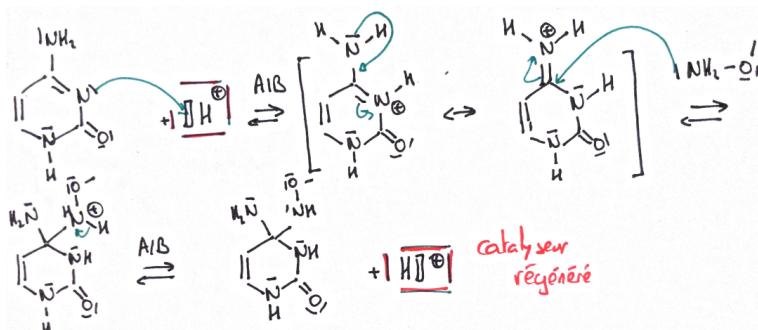


FIGURE 4 – Formes résonantes dans un cycle à 6 carbones.

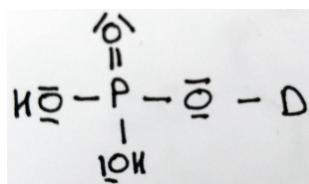
Q 9. Proposition de mécanisme en milieu protogène :



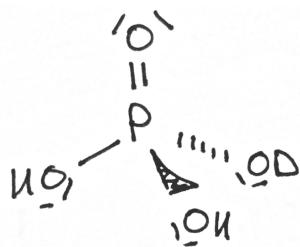
La possibilité de faire une addition nucléophile sur des cycle pyrimidines permet de faire du criblage des bases azotés accessibles, c'est-à-dire dans les zones où l'ADN subit une forte activité de transcription (c'est-à-dire que l'ADN n'est pas compacté). La O-méthylhydroxylamine peut permettre d'orienter les traitements anti-tumoraux. En effet, les cellules tumorales sont caractérisées par une activité de transcription anormalement élevée.

Le groupe phosphate

Q 10. Représentation de Lewis :



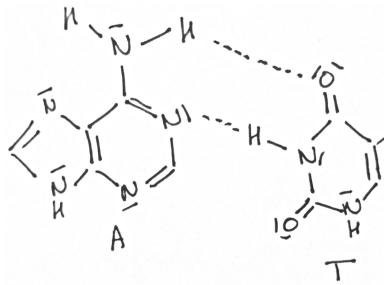
Géométrie : On se place dans le formalisme de VSEPR. En notation de Gillespie, le phosphore est AX_4E_0 , ce qui correspond à une géométrie tétraédrique.



1.1.2 L'ADN

Étude de la stabilité thermodynamique des acides nucléiques

Q 11. L'association des bases azotés A/T (resp. C/G) fait intervenir 2 (resp. 3) liaisons hydrogènes. Le processus d'association est réversible et peut-être inversé (appelé dénaturation) par un échauffement modéré de l'échantillon.



A et G ne peuvent pas s'associer car :

- une base purine (A, G) ne peut s'associer qu'à une base pyrimidines (C,T),
- si les règles d'associations décrites au début sont respectées.

Le respect de ces deux règles assure d'avoir une association *stable* entre deux brins d'ADN *complémentaires*.

Q 12. On sait que l'ADN monobrin absorbe dans l'UV autour de 260 nm. On représente l'évolution de l'absorbance dans deux situations :

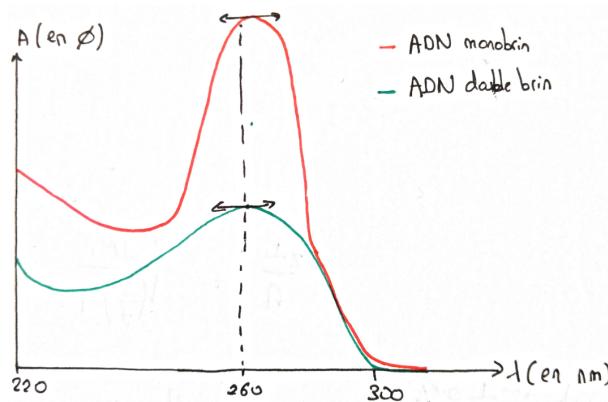


FIGURE 5 – Allure de l'absorption dans l'UV de l'ADN duplex et monobrin

On néglige tout effet de *solvatochromisme* dans cette représentation et on représente l'augmentation du maximum d'absorbance à 260 nm pour un brin dénaturé. On peut s'attendre à ce que cette augmentation soit aussi présente à plus basse longueur d'onde.

Q 13. On considère l'équilibre de dissociation, modélisé par l'équation de réaction suivante :

$$\text{ADN}_{\text{bb}} = \text{ADN}_{\text{mb},1} + \text{ADN}_{\text{mb},2} \quad (1)$$

On commence par établir l'avancement :

$x[\text{mol/L}] / \alpha[\emptyset]$	ADN_{bb}	$\text{ADN}_{\text{mb},1}$	$\text{ADN}_{\text{mb},2}$	TOTAL
$t = 0$	c_{tot}	—	—	c_{tot}
t	$c_{\text{tot}} - x$	x	x	$c_{\text{tot}} + x$
t	$c_{\text{tot}}(1 - \alpha)$	$c_{\text{tot}}\alpha$	$c_{\text{tot}}\alpha$	$c_0(1 + \alpha)$

TABLE 1 – Avancement de la dimérisation de l'ADN
[$\alpha c_{\text{tot}} = x$]

On se place à l'extremum d'absorbance à 260 nm, on peut considérer que le rayonnement absorbé est *monochromatique*. La solution est supposée diluée. Dans ce cadre, on peut appliquer la loi de Beer-Lambert :

$$A = \epsilon_{\text{dup}} l [\text{ADN}_{\text{bb}}] + \epsilon_{\text{diss}} l [\text{ADN}_{\text{mb},1}] + \epsilon_{\text{diss}} l [\text{ADN}_{\text{mb},2}] \quad (2)$$

$$= lc_{\text{tot}} [\epsilon_{\text{dup}} + (2\epsilon_{\text{diss}} - \epsilon_{\text{dup}})\alpha] \quad (3)$$

Q 14. On considère que la réaction 1 est à l'équilibre. L'enthalpie de réaction est nulle à l'équilibre :

$$\Delta_r G = 0 \quad (4)$$

$$(5)$$

On peut exprimer la température du système en fonction à partir de cette relation :

$$T = \frac{\Delta_r H^\circ}{\Delta_r S^\circ - R \ln Q_r(\alpha, c_{tot})} \quad (6)$$

Par définition, à la température de fusion, on considère que le brin d'ADN est à demi-dissocié :

$$\alpha = 0.5 \implies Q_r = \frac{c_{tot}}{2c^\circ} \quad (7)$$

dans un système idéal.

On en déduit immédiatement que :

$$T_m = \frac{\Delta_r H^\circ}{\Delta_r S^\circ - R \ln \frac{c_{tot}}{2c^\circ}} \quad (8)$$

Q 15. On prend une courbe, par exemple la rouge, on voit que la température du système évolue de manière *monotone et croissante* avec le taux d'avancement. Cela est à mettre en relation avec la relation 6 qui est monotone avec l'avancement.

Q 16. On prend un échantillon d'ADN et on réaliser plusieurs dilutions d'une *solution mère*. On réalise des *thermogrammes* pour chacune des *solutions filles* et on mesure la température de fusion T_m . On a une relation du type :

$$T_m = f(c_m)$$

On peut valider le modèle 8 en réalisant une régression linéaire :

$$\frac{1}{T_m} = \frac{\Delta_r S^\circ}{\Delta_r H^\circ} - \frac{R}{\Delta_r H^\circ} \ln \frac{c_{tot}}{2c^\circ}$$

Si le modèle est validé, on peut en extraire $\Delta_r H^\circ(T_m)$ et $\Delta_r S^\circ(T_m)$.

1.2 Protéines

Q 17. Il existe 21 *acides aminés* dans les protéines humaines. Un acide α -aminé est une espèce caractérisée par la structure suivante :

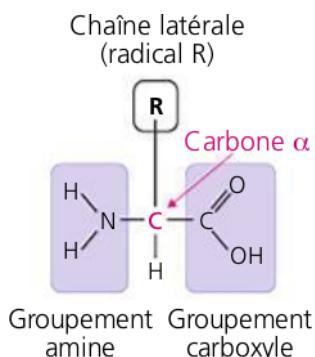


FIGURE 6 – Motif structural commun à tous les acides aminés [Biologie, Campbell, Chp5, Concept 5.4].

Tous les acides aminés sont *chiraux* à l'exception de la glycine ($R = H$), le plus simple des acides aminés. Les acides aminés naturels n'existent que sous forme L (groupe amine à gauche en représentation de Fischer). Un acide aminé est dit essentiel si et seulement si il ne peut pas être produit, par l'organisme, en quantité suffisante. La seule façon pour le corps humain de l'incorporer est par le biais de l'alimentation.

Il existe 9 acides aminés, considérés comme *essentiels*, chez un humain adulte : le tryptophane, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, la valine, la leucine, l'isoleucine et l'histidine. Leur carence peut avoir de grave conséquences sur le fonctionnement de l'organisme : trouble endocrinologique, trouble du sommeil, perte musculaire, ...

Q 18. Le pH isoélectrique est le pH auquel un acide aminé est quasi complètement sous forme *zwwitterionique / amphionique*. Cette forme est électriquement neutre comme représentée sur le diagramme de prédominance de lalanine :

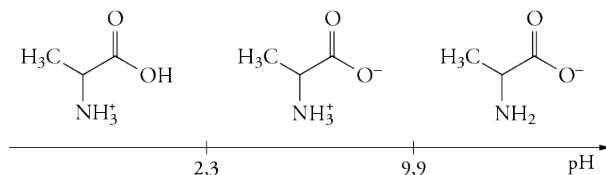


FIGURE 7 – Diagramme de prédominance de lalanine en solution aqueuse à 25 °C et 1 bar.

L'espèce zwittérionique sera la plus représentée en solution au barycentre des pK_A , soit :

$$pH_i = \frac{pK_A(-\text{COOH}/-\text{COO}^-) + pK_A(-\text{NH}_3^+/-\text{NH}_2)}{2}$$

A.N. : Pour la glycine, on obtient :

$$pH_i = 5.95$$

LA MINUTE TECHNIQUE : LE pH ISOÉLECTRONIQUE

Il est important de savoir retrouver aussi par le calcul la relation précédente notamment en montage. On note respectivement : AAH_2^+ , AAH^\pm et AA^- les trois formes d'acides aminés par pH croissant.

On peut écrire à l'équilibre la loi d'action des masses en condition d'idéalité :

$$\begin{aligned} \text{AAH}_2^+ &= \text{AAH}^\pm + \text{H}^+ & K_{A,1} &= \frac{h[\text{AAH}^\pm]}{c^\circ[\text{AAH}_2^+]} \\ \text{AAH}^\pm &= \text{AA}^- + \text{H}^+ & K_{A,2} &= \frac{h[\text{AA}^-]}{c^\circ[\text{AAH}^\pm]} \end{aligned}$$

d'où on tire immédiatement par la combinaison des deux relations :

$$\begin{aligned} h^2 &= K_{A,1} K_{A,2} \frac{[\text{AAH}_2^+]}{[\text{AA}^-]} \\ pH &= \underbrace{\frac{pK_{A,1} + pK_{A,2}}{2}}_{pH_i} + \frac{1}{2} \log \left(\frac{[\text{AAH}_2^+]}{[\text{AA}^-]} \right) \end{aligned}$$

Le milieu du domaine de prédominance du zwitterion correspond à l'égalité parfaite des concentrations de l'espèce la plus acide et la plus basique.

Q 19. Représentation de la liaison peptidique

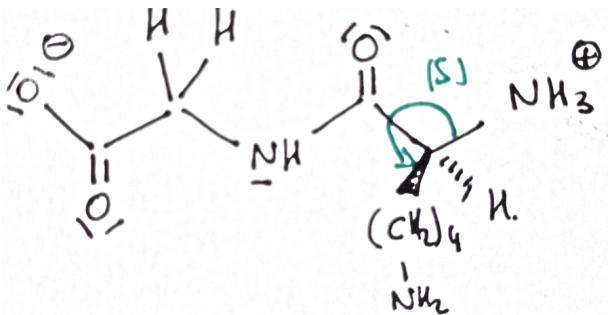
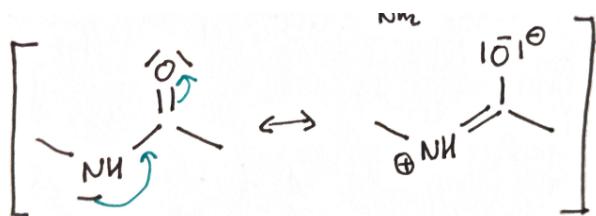


FIGURE 8 – Liaison peptidique dans un dipeptide glycine et une lysine à pH physiologique (~7).

La liaison peptidique (= amide) est plane à cause de la conjugaison $n/\sigma/\pi$, laquelle peut se justifier par l'écriture des formes mésomères :



Q 20. Il existe plusieurs niveaux structuraux dans une protéine.

La *structure secondaire*, correspond à une répétition régulière d'un assemblage d'un acide aminé, qui est dûe aux *interactions non covalentes*, principalement par liaison hydrogène, entre les fonctions amines et acides carboxyliques du squelette carboné de la séquence d'acides aminés. Il en existe de deux types : l'hélice α et le feuillet β .

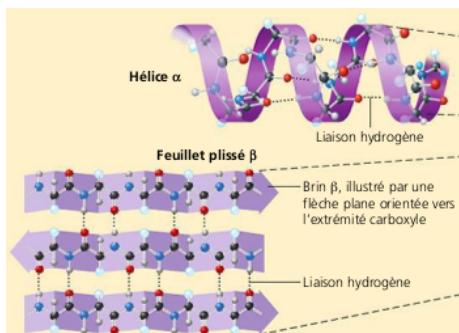


FIGURE 9 – Structures secondaires dans une chaîne polypeptidique [extrait de Biologie, Campbell, Chp5, Fig. 5.20, Les niveaux de l'organisation struturelle des protéines].

La structure tertiaire est la superposition de multiples structures secondaires. Sa cohésion est principalement dûe aux *interactions non covalentes*, entre les radicaux R des acides aminés, à la formation de ponts disulfures $\text{AA}_1-\text{S-S-AA}_2$ entre les acides aminés soufrés, principalement la *cystéine* et au repliement des *zones hydrophobes* au sein de la protéine.

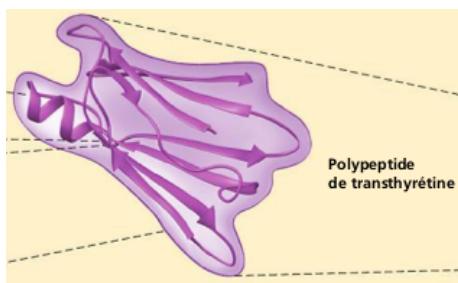
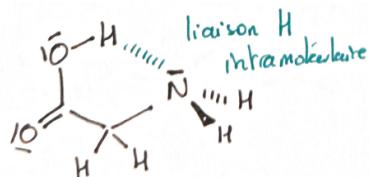


FIGURE 10 – Structure tertiaire d'un polypeptide où l'on peut visualiser les échelles secondaires : hélice α et feuillets β [extrait de Biologie, Campbell, Chp5, Fig. 5.20, Les niveaux de l'organisation struturelle des protéines].

La structure tertiaire est le dernier niveau d'échelle de certaines protéines (ex : la myoglobine, contre-exemple : l'hémoglobine, est constituée de 4 globines = 4 structures tertiaires)

Q 21. Principe de l'électrophorèse : L'*électrophorèse* est une méthode de *séparation* consistant en la *migration* des espèces chimiques en fonction de leur *état de charge* et de leur *affinité avec le gel* sous l'action d'un *champ électrique DC*.

Q 22. La présence d'un groupement amine, bon accepteur de liaison hydrogène, en α de l'acide carboxylique, a pour effet de rendre celui-ci plus acide (liaison O-H plus polarisée, c'est-à-dire que la charge partielle $+\delta e$ se rapproche de e^-) :



Q 23. Schéma d'un montage d'électrophorèse :

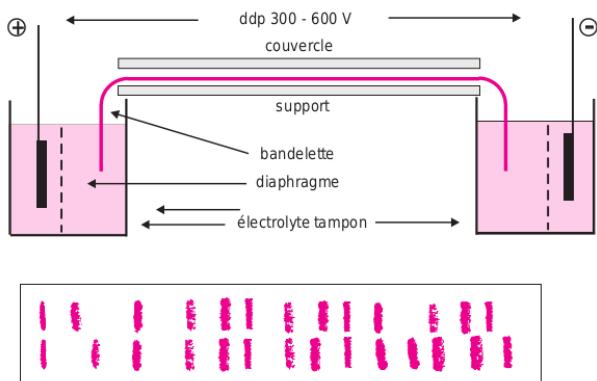


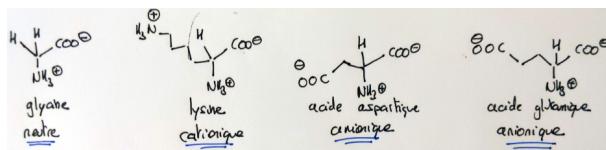
FIGURE 11 – Montage électrophorétique [tiré de *Analyse chimique, Rouessac², Chp. 8, Fig. 8.1, Électrophorèse de zone : principe d'une installation*].

Choix du tampon : C'est le choix le plus important, c'est lui qui va déterminer l'état de charges de nos composés.

Le choix optimal à faire ici est de choisir un tampon avec tel que le pH soit compris entre 4 et 9 (soit 6.5).

Rq : J'ai trouvé un mélange savant appelé Tris-Barbital qui correspond à ce pH sur le site de Jussieu (fin de page) : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/ATP/bioch2.htm>

Avec un tel tampon, l'état de charge formel sera le suivant :



On s'attend à avoir une très mauvaise séparation entre l'acide aspartique et l'acide glutamique, la migration du second sera un peu moins "rapide", ce qui devrait tout de même permettre de les séparer si :

- la bande est assez longue,
- le temps de migration suffisamment long.

Étapes du montage :

1. on prépare une solution d'un tampon dans les deux compartiments latéraux ;
2. on fixe la bande de papier Whatman à l'aide des chevalets présent sur le montage. Ceci permet de lier électriquement les deux compartiments après l'avoir immergée dans le tampon,
3. on réalise plusieurs dépôts au milieu de la bande : un dépôt pour chaque produit commercial et un dépôt pour le mélange à séparer (appelé *brut* sur le schéma).

4. on applique une tension de l'ordre de la centaine de volt pendant une bonne heure,
5. on révèle la bande à l'aide de la ninhydrine (coloration rose-violet avec les acides aminés en général).

LA MINUTE TECHNIQUE : LA NINHYDRINE

Ce révélateur est particulièrement important dans la révélation des amines (en général primaires).

Il se forme un complexe caractérisé par une forte absorbance du système π dans le domaine du visible résultant en une couleur appelée *poupre de Ruhemann*.

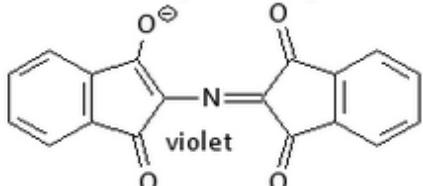


FIGURE 12 – Espèce de coloration violette. L'azote provient d'une amine d'un acide aminé ayant réagit avec deux ninhydrine.

Il joue un rôle important dans la police scientifique dans la *révélation des empreintes digitales*.

Rq : On peut aussi faire des co-dépôts comme avec la CCM.

Résultat : On peut représenter le résultat attendu de l'électrophorèse.

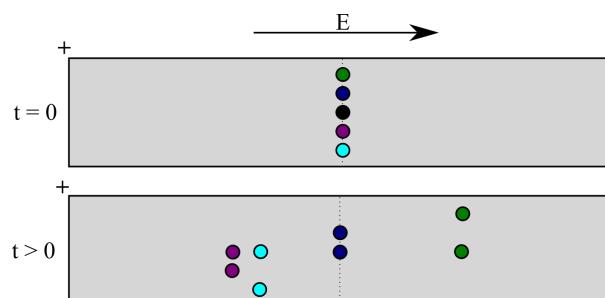


FIGURE 13 – Résultat de l'électrophorèse [● : lysine, ● : glycine, ● : brut, ● : acide glutamique, ● : acide aspartique]

2 Études de quelques cibles thérapeutiques dans la cellule

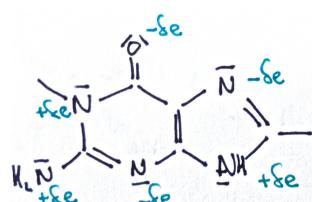
2.1 Action sur l'ADN et ou l'ARN : les agents alkylants

Q 24. Les agents alkylants sont tous des électrophiles : il présentent une liaison halogénée.

Q 25. On commence par lire la carte de potentiel :

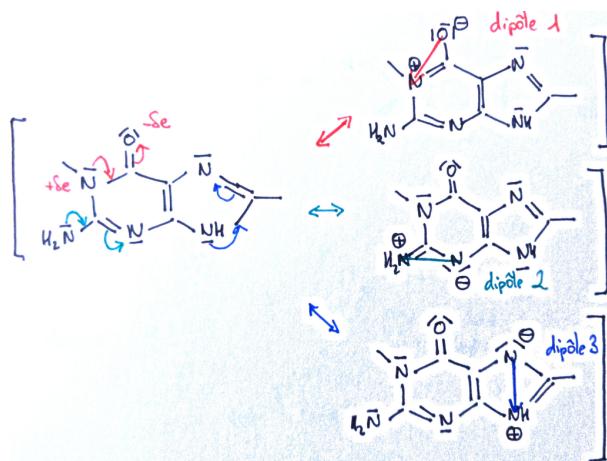
potentiel longue portée négatif \Rightarrow charge effective négative
potentiel longue portée positif \Rightarrow charge effective positive

Dans le cas de la Guanine, on va traduire la carte en terme de polarisation des hétéroéléments :



Le δ n'a pas la même valeur sur les différents hétéroatomes. Comme représenté sur la figure précédente, il existe deux sites azotés, chargés $-\delta e$, pouvant jouer le rôle de nucléophile.

Q 26. Représentation des formes mésomères : On identifie assez facilement "3 dipôles électriques" dans la molécule de Guanine, on va couper le tracé des formes mésomères en trois "sous-problèmes" de mésomérie :



La mésomérie (et heureusement) donne des résultats en accord avec les isocontours du potentiel électrostatique.

Q 27. On regarde la HO qui permet de caractériser où sont les sites nucléophiles. Si on compare toujours la densité électronique relative de chacun des trois dipôles, on observe la corrélation suivante :

$$\begin{aligned} \text{les gros lobes} &\iff \text{sites } -\delta e \\ \text{les petits lobes} &\iff \text{sites } +\delta e \end{aligned}$$

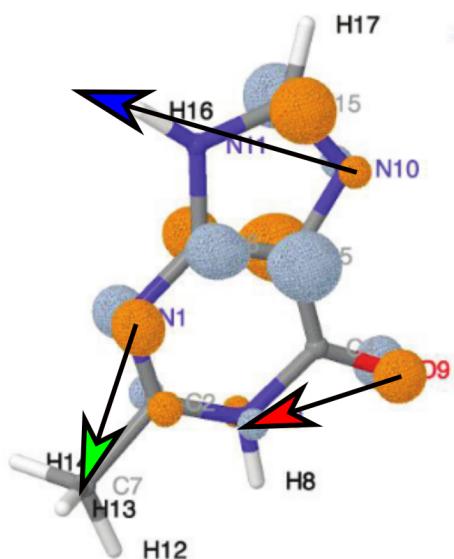
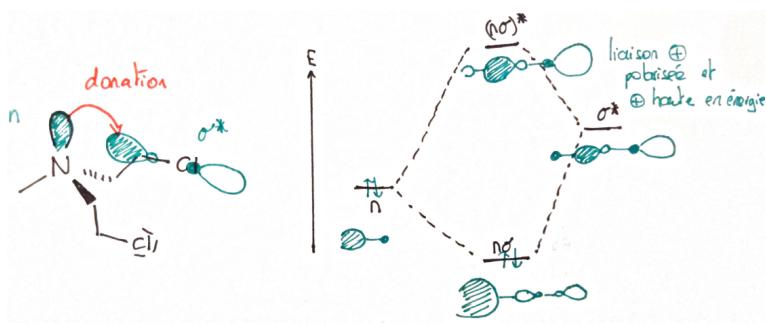


FIGURE 14 – Représentation des trois dipôles dans la Guanine.

Les deux modèles fournissent bien des résultats concordants.

Q 28. Une interprétation possible est la présence d'une interaction orbitalaire secondaire entre le doublet non liant de l'azote et l'orbitale σ^* de la liaison C–Cl.



Cette interaction a pour effet de rendre la liaison C–Cl plus polarisable, donc de rendre l'agent alkylant plus réactif.

ATTENTION !

Le fait que le niveau de la BV monte doit vous perturber puisque ça augmente l'écart énergétique HO(nucléophile)-BV(électrophile).

Cependant, n'oubliez pas que les réactions de substitutions nucléophiles sont des *réactions ioniques*. Ce qui importe, c'est que l'orbitale σ^* soit plus diffuse pour rendre la liaison C–Cl plus polarisable !

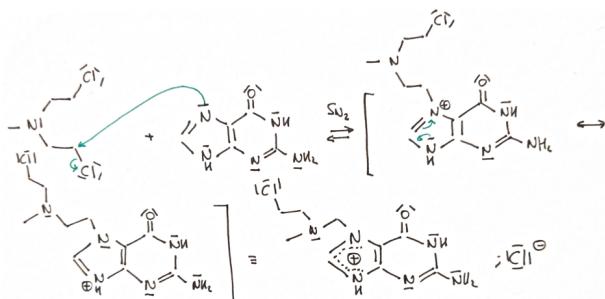
Q 29. Une interprétation "simple" serait de considérer l'effet des substituants en fonction de leur caractère donneur/accepteur d'électron. On peut classer les molécules comme suit :



où < signifie : « est d'avantage donneur que »

Q 30. Les agents alkylants polyfonctionnels permettent de réaliser des *réactions de transferts* au sein d'une chaîne d'ADN ou entre chaînes d'ADN. La multiplication des erreurs conduira à un impossibilité des cellules cancéreuses de réparer les séquences défectueuses et donc à la mort cellulaire.

Q 31. Proposition de mécanisme



Q 32. Le mephalan présente des fonctions nucléophiles pouvant agir sur les sites électrophiles des bases azotés. La présence de cycles créera des défauts plus volumineux, pouvant perturber d'avantage le fonctionnement des protéines en charge de la *transcription, réparation, ...*

Q 33. Le cis-platine diffuse par voie passive, c'est-à-dire au travers de la membrane lipidique. On ne va donc décrire que cette partie. On peut les représenter schématiquement comme suit :

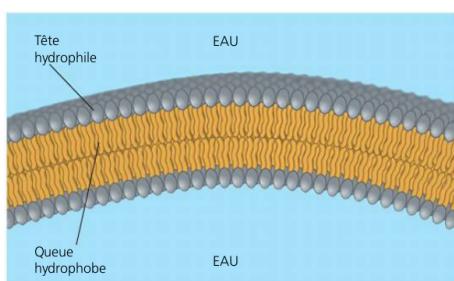


FIGURE 15 – Représentation d'une membrane bicoche lipidique.

Une membrane cellulaire est principalement constituée d'une bicouche lipidique d'épaisseur environ 7 nm. Les phospholipides qui la constituent sont des molécules *amphiphiles*, c'est-à-dire, qu'elles disposent d'une tête *hydrophile* et d'une queue *hydrophobe*, lesquelles expliquent l'assemblage des phospholipides en bicouche :

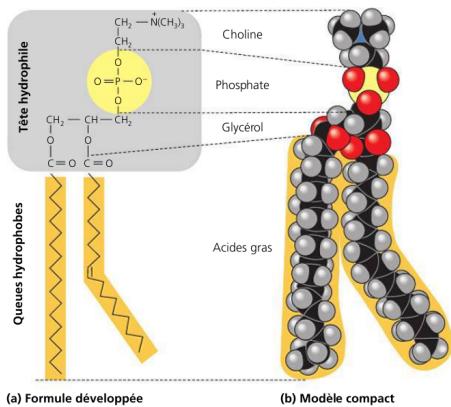


FIGURE 16 – Structure d'un phosphoglycérolipide et visualisation de son caractère amphiphile [tirée Biologie, Campbell, Chp. 5, Structure et fonction des molécules organiques complexes].

Les phospholipides assurent la structure de la membrane. Le cholestérol en assurent sa fluidité/dynamique. Le rapport cholestérol/phospholipide détermine la perméabilité de la membrane, la capacité des protéines à diffuser à la surface de la membrane. Avant toute chose, elle permet aux membranes biologiques d'être moins sensibles aux fluctuations thermiques. On parle du cholestérol comme étant un tampon *thermique*.

LA MINUTE TECHNIQUE : LA MEMBRANE EST COMPLEXE

La description ci-dessus est très incomplète. On ne parle même pas du nombre colossal d'autres molécules qui y sont présentes. Structurellement, la membrane est elle-même organisé en domaines, ... Tout ces aspects dépassent largement ce qu'un chimiste est censé savoir ... Mais un petit aperçu iconographique plus réaliste ne peut pas vous faire de mal :

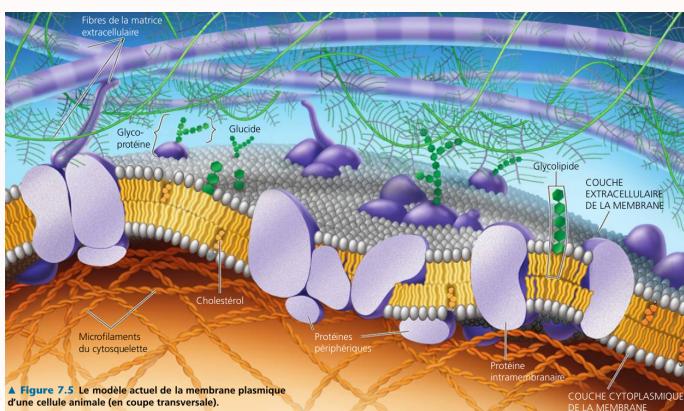
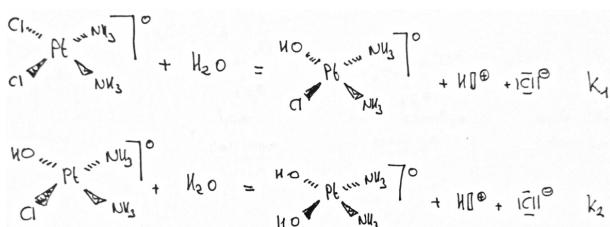


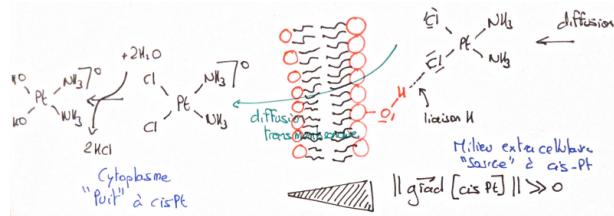
FIGURE 17 – La membrane plasmique animale : un objet conceptuellement extrêmement complexe [tirée de Biologie, Campbell, Chp. 7, Structure et fonction des membranes].

Q 34. Équations de réaction associés à l'hydrolyse du cis-plastine :



Proposition d'explication à la diffusion transmembranaire : Certains phospholipides, ou les dérivés stéroïdiens comme le cholestérol qui sont présents dans les membranes lipidiques,

présentent des groupements hydroxyles sur la membrane. Il est possible qu'il y ait *adsorption à la surface par liaison hydrogène*, voire complexation.



D'après le *principe de modération de Le Chatelier*, la faible concentration en chlorure dans le cytoplasme déplace l'équilibre en faveur de l'hydrolyse du complexe de *cis-platine*. Le milieu cytoplasmique constitue un *puit à cis-platine*.

On a une *source* (l'adsorption en surface) et un *puit* (l'hydrolyse) lesquels impliquent un *gradient de concentration/potentiel chimique*. D'après la *loi de Fick*, celui-ci est la force motrice de la diffusion passive transmembranaire.

Q 35. On lit et on dessine (je sais lire, alors copier-coller, copier-coller, copier-coller, copier-coller, ...) :

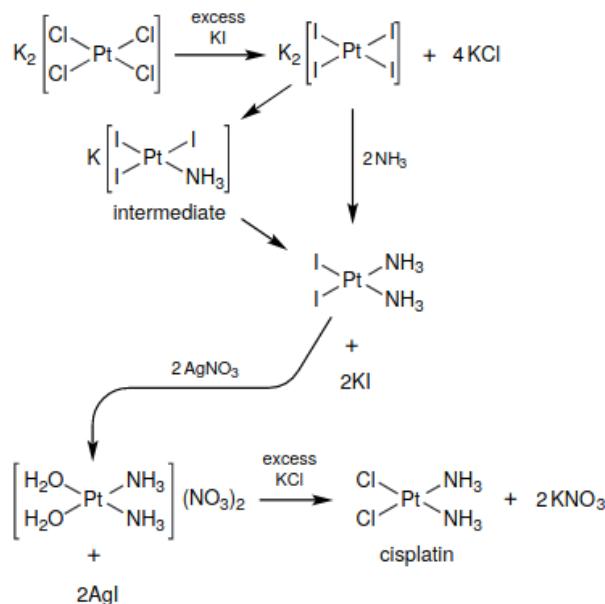


FIGURE 18 – Voie synthétique de Dhara dans la synthèse du *cis*-platine [tirée de *The discovery and development of Cisplatin*, JCE, vol 83, n° 5, may 2006, pp. 728-734].

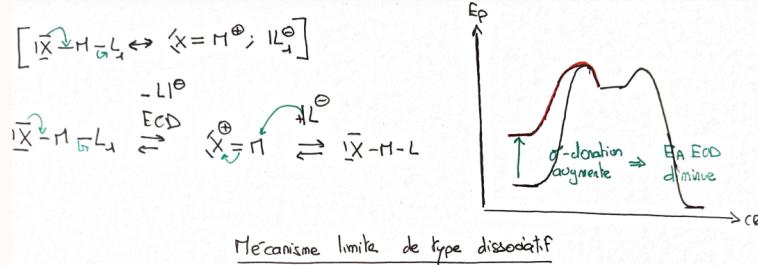
Q 36. Effet trans : La modification de la nature du substituant en *trans* d'un groupe partant modifie la *vitesse de dissociation* du groupe partant. Il s'agit d'un effet *cinétique*. Il est communément admis que l'effet trans agit sur l'état du réactif métallique, l'état de transition ou les deux simultanément.

Cet effet est important pour comprendre la *stéréosélectivité* des réactions de synthèse de complexes organométalliques.

LA MINUTE TECHNIQUE : EFFET TRANS

Électroniquement, deux effets sont possibles :

σ -donation Plus le substituant en *trans* est un bon σ -donneur, plus il va agir comme une source d'électron pour le métal et empêcher la donation du groupement partant. On peut représenter la situation avec une image type Lewis dans sur un mécanisme plutôt *dissociatif* :

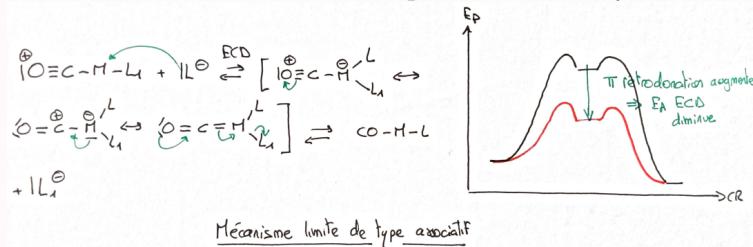


Ceci se traduit par un effet sur les *réactifs* dans l'étape cinétiquement déterminante.

Le caractère σ -donneur est classé comme suit (">" signifie « meilleur donneur que ») :



π -rétrodonation Plus le substituant en *trans* est un bon π -accepteur, plus il va agir comme une puit à électron et favoriser l'acceptation d'un groupement entrant par une meilleure rétrodonation du métal. On peut représenter la situation avec une image type Lewis dans sur un mécanisme plutôt *associatif* :



Ceci se traduit par un effet sur l'*état de transition* de l'étape cinétiquement déterminante.

Le caractère π -accepteur est classé comme suit (">" signifie « meilleur accepteur que ») :



Les séries sont tirées de *Chimie Inorganique*, Shriver & Atkins, Chp. 21, Allure de l'état de transition

Q 37. Une réaction est dite *stéréosélective* si et seulement si un des stéréoisomères est produit de manière préférentielle. On parle de diastéréosélectivité (resp. énantirosélectivité) si la relation de *stéréoisomérie* entre les espèces est une relation de *diastéréoisomérie* (resp. *énantiomérie*).

La stéréosélectivité est une grandeur mesurable au travers de l'*excès énantiomérique* ou *dias-téoisomérique*.

Exemple d'énanriosélectivité : Premier exemple pédagogique, la réaction de substitution d'ordre 2.

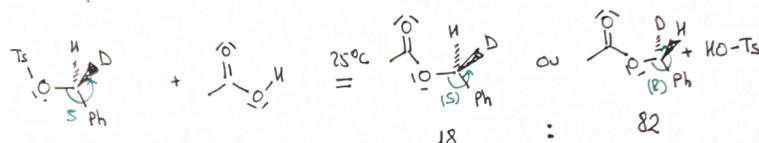


FIGURE 19 – Exemple d'une inversion de Walden dans l'acide acétique à 25 °C [tiré de Chimie Organique Avancée, F. Carey & R. J. Sundberg, Chp. 4 Substitution Nucléophile, Tableau 4.2]

La réaction précédente a un excès énantiomérique de 82 %.

Exemple de diastéréosélectivité : Un exemple pédagogique est la réaction de bromation des alcènes qui est diastéréosélective.

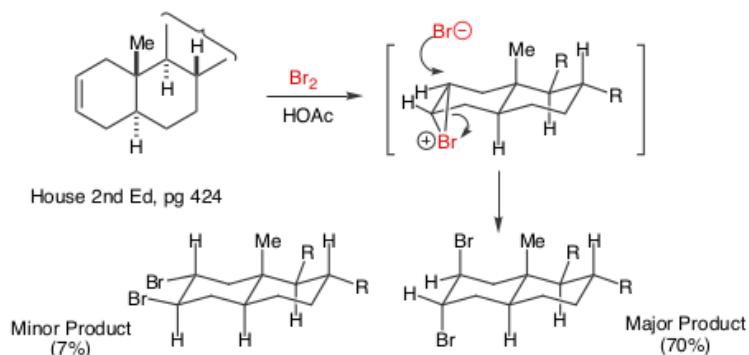


FIGURE 20 – Exemple d'une bromation diastéréosélective par addition du dibrome dans l'acide acétique [tiré du cours de Chimie Organique Avancé, D. A. Evans & A. G. Myers, Réaction d'addition sur les oléfines - Cours n°2 - Bromation des oléfines - 3]

La réaction ci-dessus a un excès diastéréoisomérique de 91 %.

Q 38. On tire de la figure 9 l'intensité de l'effet trans :



où ">" signifie a un « effet trans plus intense ». Pour avoir le *trans*, il va falloir commencer par des substituants avec un faible effet trans. On place tout dans un excès d'ammoniac, la séquence est immédiate :

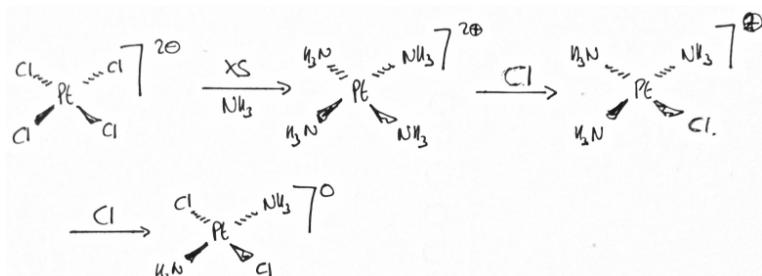
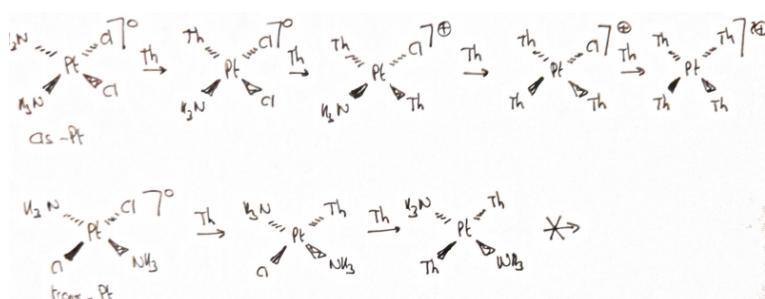


FIGURE 21 – Proposition de séquence réactive conduisant majoritairement au stéréoisomère *trans*.

Q 39. Les effets trans sont à interpréter dans cet ordre pour y répondre :



Dans le cas du trans-platine, la thiourée a un effet orientationnelle beaucoup trop fort par rapport aux amines, ce qui pourrait expliquer que l'on n'obtienne pas à partir de ce précurseur, le complexe tétrasubstitué.

2.2 Action sur le fuseau mitotique de la cellule : les antimitotiques

2.2.1 Étude de la structure du péloruside A

Q 40. La formule brute peut être déterminée par *analyse élémentaire*.

La méthode consiste à réaliser une *combustion*, en présence d'un excès de dioxygène O₂, des composés organiques et d'estimer la masse des différents gaz produits (ex : CO₂, N₂, H₂O, ...). Historiquement, on estimait la variation de la masse des colonnes absorbant les gaz. De nos jours, on détecte en employant des méthodes chromatographiques, couplées à des détecteurs conductimétriques.

ATTENTION !

L'oxygène ne peut pas être dosé dans les méthodes conventionnelles de combustion. Pour cet élément, il faut utiliser des catalyseurs métalliques (nickel en général), qui agissent comme un pôle catalytique et permettent la formation de gaz partiellement oxydés (ex : CO)

La formule brute d'un composé permet :

1. de connaître la composition atomique d'une molécule,
2. d'en déduire sa masse molaire,
3. permet de remonter au nombres de cycles/insaturations en la comparant à celle du composé alcane équivalent

Calcul de la masse molaire :

$$M(\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_{11}) = 12M(C) + 48M(H) + 11M(O)$$

A.N. :

$$\begin{aligned} M(\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_{11}) &\approx 12 \times 12 + 48 \times 1 + 11 \times 16 \\ M(\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_{11}) &\approx 368 \text{ g mol}^{-1} \end{aligned}$$

Détermination du nombre d'insaturation :

$$n_I = \frac{2n_C + 2 - n_H}{2}$$

A.N. :

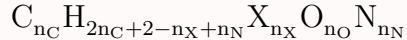
$$n_I = \frac{2 \times 27 + 2 - 48}{2} = 4$$

LA MINUTE TECHNIQUE : FORMULE DE L'INSATURATION

Cette formule constitue pour certains une épreuve mémorielle. En cas de bug, ce qui peut arriver, la comprendre permet de la retrouver. *Cette formule n'est qu'un bilan de matière sur le nombre d'hydrogène*. On compare un composé d'insaturation inconnue

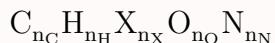
aux alcanes linéaires où l'on sait calculer la formule brute.

La formule d'un alcane *linéaire*, composé d'halogène *X*, d'oxygène *O* et d'azote *N*, est donnée par :



Un halogène est monovalent, il remplace un hydrogène et contribue pour - 1, un oxygène est divalent, il ne modifie pas la balance en hydrogène et un azote est trivalente, il contribue pour + 1.

Dans le cas d'un composé général dont on ne connaît pas le nombre d'insaturation n_I :



On écrit la conservation du nombre d'hydrogène avec l'inconnue n_I :

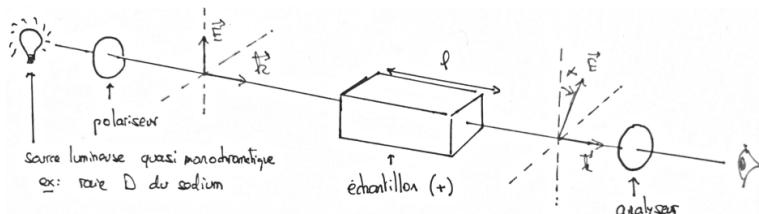
$$n_H(\text{general}) + 2n_I = n_H(\text{linéaire})$$

$$n_I = \frac{2n_C + 2 - n_X + n_N - n_H}{2}$$

C'est beau, c'est simple, c'est Ulmite :)

Q 41. La mesure du pouvoir rotatoire peut être réalisée à l'aide d'un polarimètre.

En pratique, on utilise un *polarimètre de Laurent* couplé à une source de lumière (*quasi-monochromatique*) polarisée *rectilignement*. L'emploi d'un analyseur permet de déterminer l'angle de rotation α du plan de polarisation après avoir traversé un échantillon de *chemin optique de longueur l*.



L'emploi de la loi de Biot permet de lier l'angle α aux concentrations des solutés $\{c_i\}$ optiquement actifs :

$$\alpha = \sum_i l [\alpha_i]_T^\lambda c_i \quad [^\circ]$$

où l [dm] est le chemin optique du rayonnement monochromatique dans l'échantillon, assimilé à la longueur de la cuve ; $[\alpha_i]_T^\lambda$ [$^\circ \text{L g}^{-1} \text{dm}^{-1}$] est le pouvoir rotatoire spécifique à une température T , une longueur d'onde λ et dans un solvant donné ; c_i [g L^{-1}] est la concentration massique de l'espèce chirale i.

LA MINUTE TECHNIQUE : LIMITES DE LA LOI DE BIOT

Comme la loi de Beer-Lambert, la loi de Biot ne fonctionne que dans un cadre théorique limité. Cette loi repose sur l'hypothèse d'*additivité des pouvoirs rotatoires*, c'est-à-dire que le mélange d'une espèce chirale 1 et d'une espèce chirale 2 conduit à un pouvoir rotatoire effectif :

$$[\alpha] = \frac{c_1}{c_1 + c_2} [\alpha_1] + \frac{c_2}{c_1 + c_2} [\alpha_2]$$

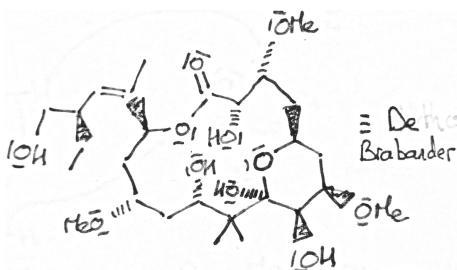
Cette hypothèse est bien vérifiée si :

- le mélange est dilué,
- il n'y a pas d'interactions entre espèces chirales.

Un contre-exemple typique sont les dérivés optiquement actifs de *l'acide succinique* (à cause de la dimérisation des acides carboxyliques en milieu apolaire). Ces écarts à la linéarité portent l'appellation d'*effet Horeau*.

Conseil lecture : Activité optique - site CPGE de Faidherbe
[<https://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/actiopt.htm#horeau>]

Q 42. Structure du péloruside 1 de De Brabander :



Q 43. Bilan expérimental :

Solvant	A	B
eau	+	++
chloroforme	+	0

FIGURE 22 – Constant expérimental de *Barbero*.

Différence structurale :

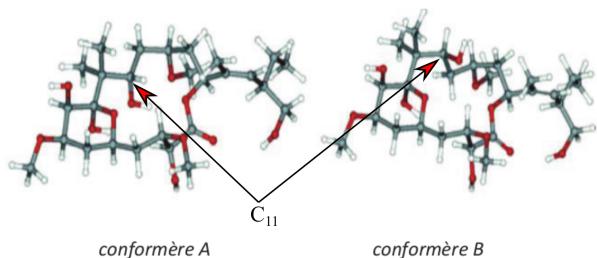


FIGURE 23 – Structure des conformères du péloruside, différence au niveau du carbone 11.

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

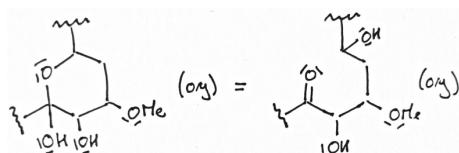
Dans le conformère B, l'hydroxyle en C₁₁ est orienté vers l'extérieur du cycle, favorisant les interactions par liaison hydrogène/électrostatique avec le solvant. Ces interactions sont naturellement favorisées dans l'eau.

Dans le conformère A, l'hydroxyle en C₁₁ est orienté vers l'intérieur du cycle, favorisant les interactions par liaison hydrogène/électrostatique intramoléculaire. Ces interactions sont naturellement privilégiées en milieu non protogène comme le chloroforme.

2.2.2 Mode d'action du Péloruside A

Q 44. Le Péloruside possède en vis-à-vis une fonction cétone C₉ et une fonction alcool C₅. Il existe un équilibre chimique entre les deux formes conduisant à la formation d'un hémiacétal en milieu protogène.

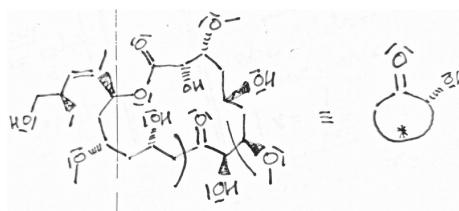
Équation de réaction :



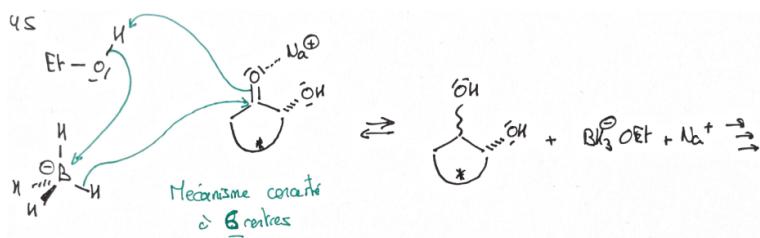
Q 45. On peut réduire chimiosélectivement une fonction cétone en fonction alcool en utilisant le tétrahydruroboate de sodium dans l'éthanol :



Proposition de mécanisme : On va réduire le Péloruside à



Le tout réagit comme suit :



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

Q 46. La spectrométrie de masse permet de séparer les composés en fonction de leur rapport *masse sur charge*.

En pratique, on utilise un *rayonnement ionisant* ($h\nu \sim ou \gg I_p$, où I_p est le potentiel d'ionisation d'une molécule) permettant de photoéjecter les électrons. Lorsqu'une molécule perd trop d'électrons, elle subit un processus appelé *explosion de Coulomb* en physique des champs fort. Basiquement, ceci correspond à un excès de charges positives au sein d'une structure moléculaire qui se traduit par une fragmentation en fragment de charge moindre par répulsion coulombienne.

Le choix du rayonnement dépend de ce que l'utilisateur veut faire.

— un rayonnement faible $h\nu \sim I_p$ conduit à un processus de photoéjection monoélectronique. On a majoritairement un fragment par molécule qui est l'ion parent chargé $+e$.

Ce mode nous donne un renseignement sur la masse molaire M des composés de l'échantillon.

- un rayonnement intense $h\nu \gg I_p$ conduit à un processus de photoéjection multiélectro-nique qui peut être très utile si on connaît la composition du mélange. On forme plusieurs fragments par molécule. Une étude de ces fragments permet d'obtenir une information sur la structure de la molécule

LA MINUTE TECHNIQUE : APPAREILLAGE & SPECTRE DE MASSES

L'appareil de mesure le plus courant et le plus simple est l'*analyseur à temps de vol* (tof). Les ions sont envoyés dans un tube soumis à un vide intense ($10^{-5} - 10^{-9}$ bar).

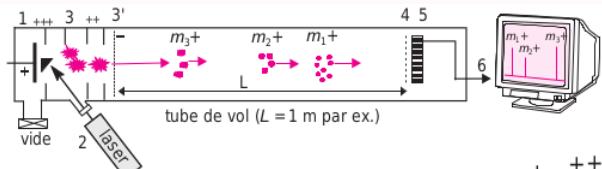


FIGURE 24 – Spectromètre à temps de vol à parcours direct [tiré du *Analyse chimique, Roussac², Chp. 16*].

3 et 3' sont des électrodes permettant de *focaliser* et de *projeter* les fragments sur le détecteur. Entre 3' et 4 les ions traversent le tube grâce à leur impulsion initiale et ne sont soumis à "aucune force". On a détection et acquisition en 4 et 5.

En considérant que le processus de fragmentation et de focalisation/projection sont courts devant le tof, on peut écrire le théorème de l'énergie mécanique :

$$\underbrace{\frac{1}{2}mv_0^2 + zeU}_{\ll zeU} = \frac{1}{2}mv^2$$

v_0 est la vitesse initiale d'un fragment due au processus de ionisation, U la différence de potentiel entre les deux électrodes, v est la vitesse d'un fragment dans le tube.

On considère que :

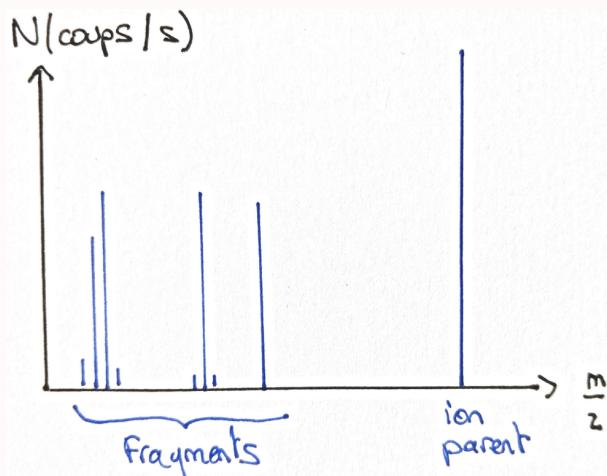
$$v \approx \frac{L}{tof}$$

On peut remonter à la relation la plus utile en analyse de masse :

$$tof = \sqrt{\frac{mL^2}{2zeU}}$$

$$tof \propto \sqrt{\frac{m}{z}}$$

La connaissance du temps de vol permet de remonter au rapport $\frac{m}{z}$ et de tracer un spectrogramme :



Le rayonnement ionisant dans ce dessin ne serait pas très fort puisque l'ion parent est le plus représenté.

Q 47. On est face à 4 spectres résultant de la fragmentation de 3 molécules cibles. On peut lire sur les spectres témoins A et B :

- Péloruside⁺ A, pic à $m/z \approx 570$ Da,
- Laulimalide⁺, pic à $m/z \approx 535$ Da

grâce au pic de l'ion parent. On voit qu'en présence uniquement de Péloruside (de Laulimalide), on a fixation sur les microtubules.

Q 48. Le spectre C montre que seul le Laulimalide se fixe quantitativement sur la tubuline en mélange équimolaire. Le Laulimalide a une bien meilleure affinité, et de ce fait, une bien meilleure activité cytotoxique que le Péloruside. Le site de fixation du Laulimalide est le même que le Péloruside, les deux agents mitotiques sont en *compétition*

Le spectre D montre que le Péloruside a une meilleure affinité que le Taxol pour la Tubuline (le mélange 1 : 10 pour le Péloruside : Taxol). Cependant, ces deux agents mitotiques peuvent être utilisés en *synergie* puisqu'ils peuvent se fixer simultanément.

Au bilan, la spectrométrie montre que l'activité relative des antimitotiques peut être classée de cette manière :

$$\text{Taxol} < \text{Péloruside} \ll \text{Laulimalide}$$

avec " $<$ " signifiant une meilleure activité mitotique.

Le Péloruside est en compétition avec le Laulimalide alors que le premier peut être employé simultanément avec le Taxol.

2.2.3 Étude partielle de la synthèse racémique de molécules analogues au péloruside A

Q 49. Type de réaction par étape rétrosynthétique :

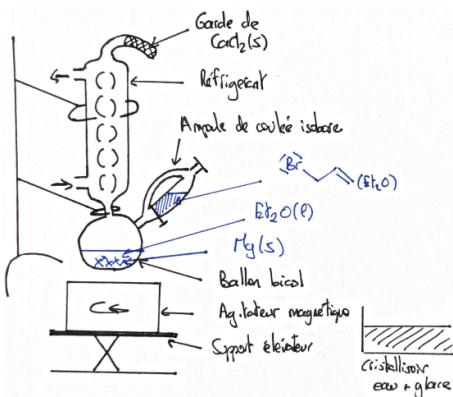
1. déprotection d'un alcool primaire + oxydation ménagée ;
2. déprotection d'un alcool secondaire + acétalisation intramoléculaire ;
3. aldolisation ;
4. aldolisation puis protection de l'alcool primaire formé ;
5. protection de l'alcool secondaire puis déprotection de l'aldéhyde ;
6. substitution nucléophile par un agent alkylant vinylique puis hydrolyse ;
7. substitution nucléophile par un agent alkylant vinylique puis époxydation de l'alcène terminal.

Remarque : On ne spécifie rien concernant les aménagements fonctionnels réalisés en R₁, R₂ et R₃.

Q 50. P₁ doit être inerte dans des conditions basiques (aldolisation/crotonisation) et des conditions d'oxydations douce (Ox alcools primaires). P₂ doit être inerte dans conditions basiques (aldolisation/crotonisation).

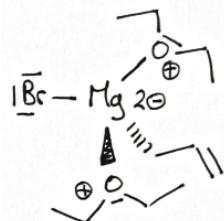
Synthèse du synthon 1

Q 51. Montage de synthèse magnésienne :

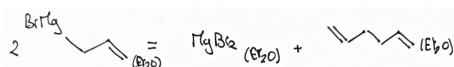


On réalise la réaction en :

- milieu anhydre (verrerie préalablement séchée à l'étuve, garde hygroscopique de CaCl_2 , atmosphère inerte)
- présence d'un cristallisoir d'un mélange eau/glace pour refroidir le milieu réactionnel et l'empêcher de s'emballer,
- on emploie un solvant étheré pour stabiliser d'organomagnésien produit, sous la forme d'un adduit de Lewis



La réaction se fait par l'ajout goutte-à-goutte afin de favoriser le *couplage de Würtz* dans le sens indirect :



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

Q 52. 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 cuve préalablement saturée. Un dépôt du réactif, une dépôt du brut et un codépôt devront être réalisés. On peut commencer par un mélange 1 : 1 étherdiéthylique : cyclohexane pour trouver des conditions expérimentales optimales.

Q 53. La distillation est une *méthode de séparation* s'appuyant sur la 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.

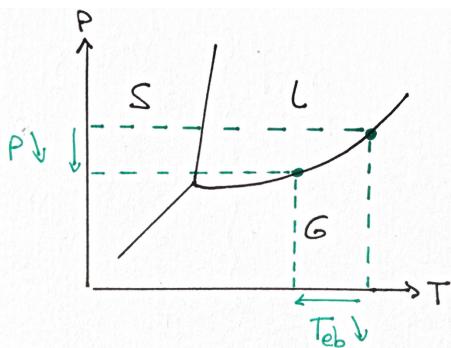


FIGURE 25 – Diminution de la température d'ébullition du solvant sous une dépression (supposé CP).

La distillation sous pression réduite permet d'abaisser la température d'ébullition, ce qui accélère cette phase de traitement. On peut distiller sans dénaturer un composé d'intérêt, éventuellement sensible à la température.

Schéma de fonctionnement : Combinaison d'un montage de distillation simple avec une pompe de votre choix (ici une trompe à eau).

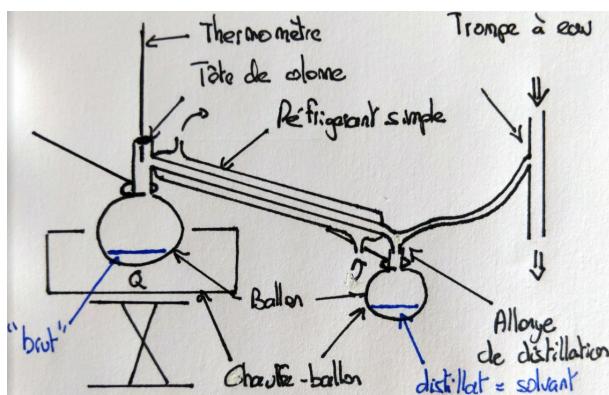


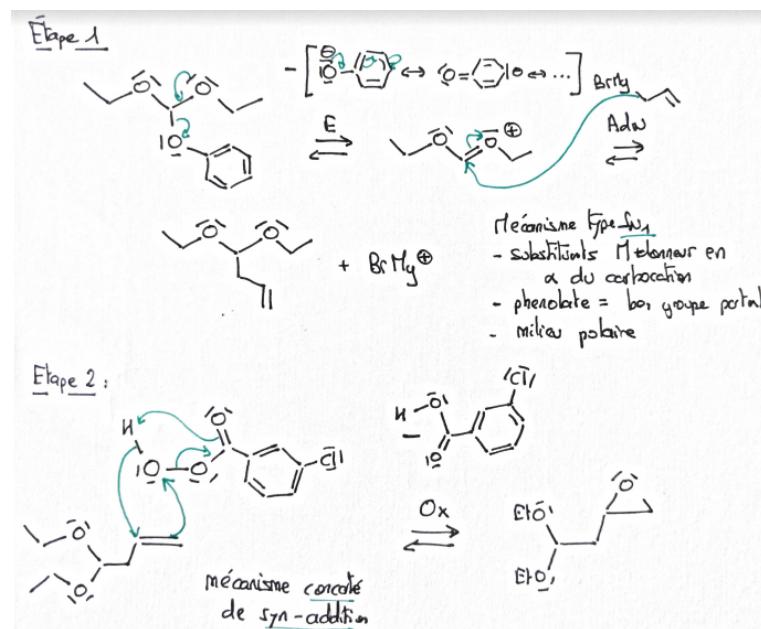
FIGURE 26 – Montage de distillation à pression réduite.

On peut ajouter une garde pour empêcher tout retour d'eau dans le distillat.

Conditions de sécurité :

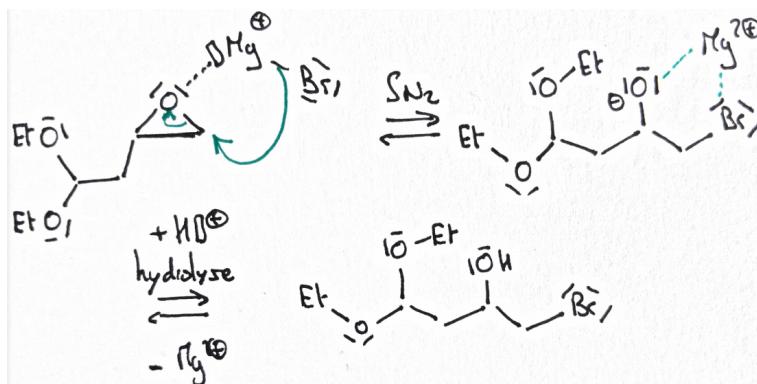
- Fiole de garde si on utilise une pompe électrique pour éviter les retours dans la machine,
- Utilisation de filets autour des ballons,
- Chauffage uniquement après avoir créé le vide.

Q 54. Proposition de mécanisme :



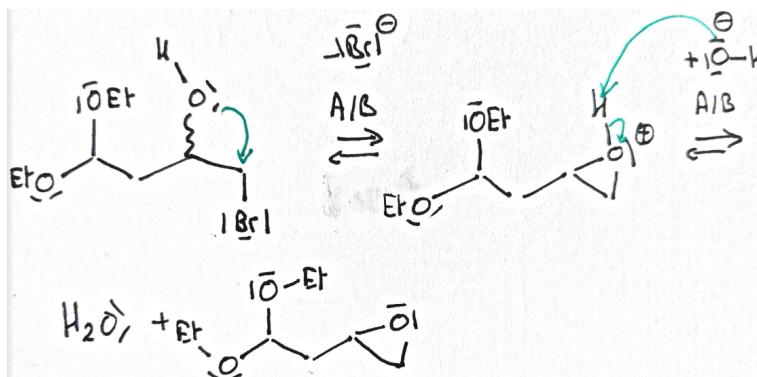
Q 55. L'*iodure de cuivre* (I) est un catalyseur utilisé pour former *in situ* un *organocuprate de Nomant*. On l'emploie en général quand les autres organométalliques ne sont pas assez réactifs.

Q 56. En solution, on a présence de bromures sous la forme Mg—Br, lesquels permettent l'ouverture des cycles époxydes par SN₂.



On décomplexifie le magnésium par hydrolyse.

Q 57. Proposition de mécanisme :



Q 58. Cette transformation est pertinente car on peut à l'aide d'un système à deux réacteurs chimiques, renouveler le réactif. La seconde transformation n'utilise que de la potasse, ce qui la rend relativement peu coûteuse.

On répond bien au *cahier des charges* :

- on peut facilement moduler la taille de la chaîne carbonée en changeant la nature de l'organomagnésien ;
- on peut atteindre des synthèses à l'échelle du gramme, simple à mettre en place (deux réacteurs en circuit fermé) ;

Pour valoriser notre argument, on peut estimer l'avantage d'utiliser ce réacteur double dans la synthèse. En s'appuyant sur la figure 20 du sujet, on note :

- η_A le rendement associé la synthèse de l'époxyde intermédiaire
 η_B le rendement associé à la synthèse de l'alcène d'intérêt

On suppose que l'étape de régénération à la potasse a un rendement de 100 %.

A.N. :

$$\eta_A = 0.87 \cdot 0.97 = 0.84$$

$$\eta_B = \frac{0.83}{11} = 0.075$$

Si on avait un réacteur simple, on ne ferait qu'une seule fois la dernière étape :

$$\eta_1 = \eta_A \cdot \eta_B$$

A.N. :

$$\eta_1 = 0.84 \cdot 0.075$$

$$\approx 0.063 \text{ (6.3 %)}$$

Si on avait un système à deux réacteurs où le produit du réacteur 2 est récupéré à chaque cycle, en supposant que le rendement de la dernière étape soit inchangé :

$$\eta_N = \eta_A \sum_{i=1}^N \eta_B^i$$

On peut estimer le rendement maximal pour une infinité de cycles :

$$\begin{aligned}\eta_\infty &= \lim_{N \rightarrow \infty} \eta_N \\ &= \eta_A \sum_{i=1}^{\infty} \eta_B^i \\ &= \frac{\eta_A \eta_B}{1 - \eta_B} \quad |\eta_B| < 1\end{aligned}$$

A.N. :

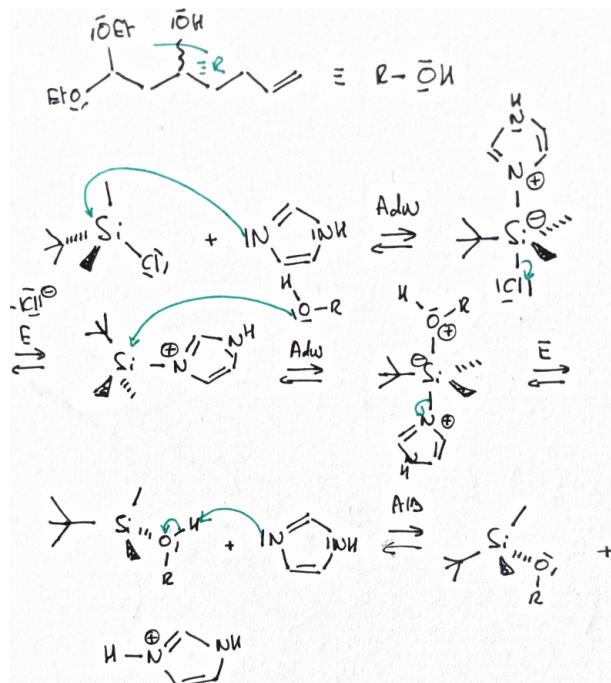
$$\begin{aligned}\eta_\infty &= \frac{0.84 \cdot 0.075}{1 - 0.075} \\ &\approx 0.068 \text{ (6.8 %)}\end{aligned}$$

Le raisonnement donne un résultat un peu décevant mais sûrement dû aux hypothèses formulées.

Q 59. On induit aucune chiralité par cette séquence réactionnelle. Le mélange final est *racémique*.

Q 60. La protection par un composé silylé permet de protéger des alcools. En général, on joue sur la taille des substituants pour rendre la protection chimiosélective d'alcools secondaire et primaire. La protection est généralement inefficace dans les milieux acides et fluorés.

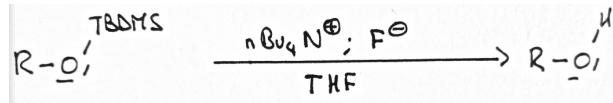
Proposition de mécanisme :



Rôle des réactifs :

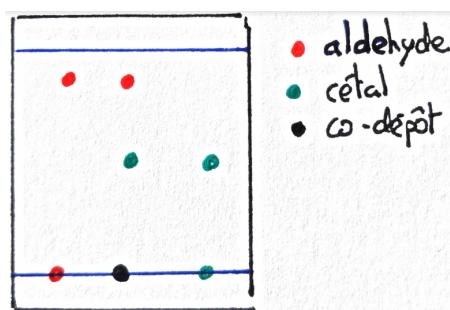
- l'imidazole joue le rôle d'activateur de l'électrophilie du silicium ainsi que le rôle de base empêchant la formation de HCl ;
- DMF joue le rôle de solvant polaire protique permettant de solvater les produits chargés tel que Cl^- .

Q 61. Condition de déprotection :

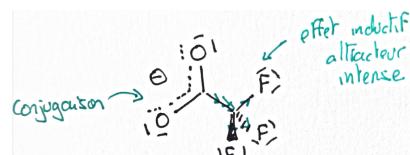


Q 62. L'aldéhyde est plus polaire et un meilleur accepteur de liaison H que la fonction acétal. On privilierera une phase stationnaire basique en alumine (pour ne pas hydrolyser l'acétal) en milieu moyennement polaire.

Un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle en proportion volumique 1 :1 semble un bon point de départ pour tester ces conditions de CCM. On obtiendrait une plaque avec l'allure suivante :



Q 63. La protection de la fonction alcool est assurée par le fait que l'acide trifluoroacétique est un bon acide mais un mauvais nucléophile. On ne peut pas avoir d'addition nucléophile sur le silicium.



Q 64. Rendement global : Dans le cas où l'on ne fait qu'une seule fois le cycle de la Fig. 20 du sujet, on a :

A.N. :

$$\begin{aligned} r &= 0.87 \cdot 0.97 \cdot \left(\frac{0.83}{11} \right) \cdot 0.97 \cdot 0.95 \\ &= 0.0587 \text{ soit } 5.87\% \end{aligned}$$

Synthèse du synthon 2

Q 65. Protocole expérimental :

1. Transvaser de manière quantitative le brut réactionnel dans une ampoule à décanté de 400 mL ;
2. Ajouter 200 mL d'éther diéthylique et récupérer la phase organique. Répéter l'étape 3 fois sur la phase aqueuse ;

- Rassembler les phases organiques et sécher au sulfate de sodium anhydre. On pourra employer un erlenmeyer pour cette étape ;
- Évaporer le solvant à l'évaporateur rotatif à $\theta = 40^\circ\text{C}$.

Q 66. Vérification de la conformité des données expérimentales :

Masse molaire :

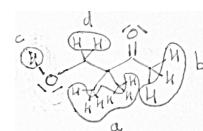
$$M(\text{theo}) = 6M(C) + 12M(H) + 2M(O)$$

$$= 116 \text{ g mol}^{-1}$$

La valeur est conforme aux données expérimentales.

RMN¹H :

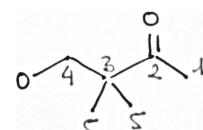
$\delta[\text{ppm}]$	\int	Voisins	Commentaire	Affectation
1.08	6	0	2 –CH ₃	a
2.10	3	0	–CH ₃ déblindé en α d'une cétone	b
2.86	1	0	–H d'un alcool	d
3.49	2	0	–H en α d'un alcool	d



Spectre en accord avec la structure de la molécule cible

RMN¹³C :

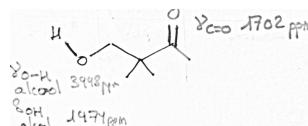
$\delta[\text{ppm}]$	Commentaire	Affectation
21.4	–CH ₃	5
25.5	–CH ₂ – déblindé en α d'une liaison C–O	4
49.2	–CH ₃ déblindé en α du C=O, carbone IV ^{aire}	3
69.2	–CH ₃ déblindé en α du C=O, carbone II ^{aire}	1
215.1	carbone carbonyle	2



Spectre en accord avec la structure de la molécule cible

Rq : Affectation 3-4 est possiblement inversée.

I.R. :



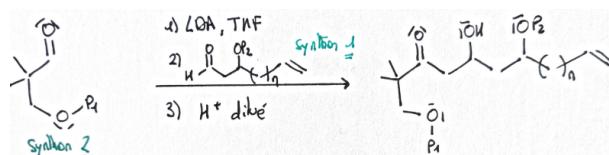
Rq : Les autres signaux sont ceux des C–H et C–C ou les modes couplés.

CPG - SM : La masse molaire observée par spectrométrie de masse est en accord avec la masse théorique attendue.

L'allure visuelle, la chromatographie et les méthodes spectroscopiques sont en accord avec la structure de la molécule cible !

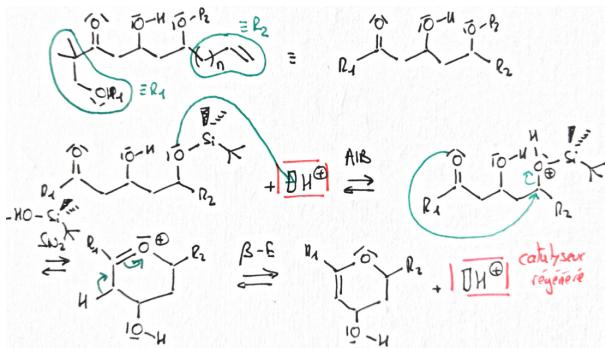
Couplage des synthons 1 et 2

Q 67. Proposition de conditions opératoires :

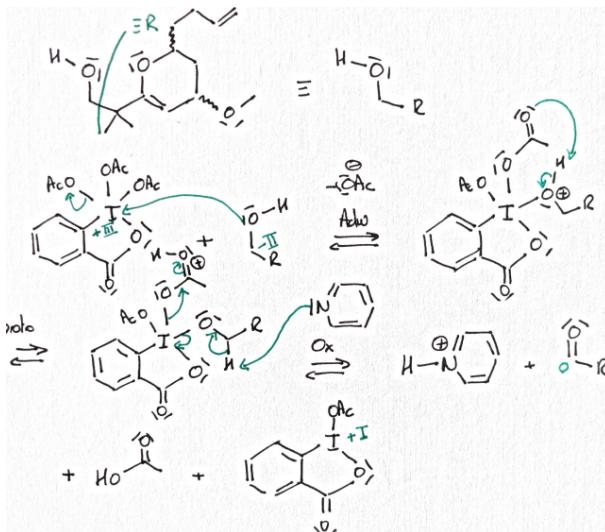


Q 68. On peut faire un spectre IR pour vérifier la présence du mode l'elongation C=O et un spectre RMN¹H pour vérifier la disparition du signal associé au proton de l'aldéhyde.

Q 69. Proposition de mécanisme :



Q 70. Proposition de mécanisme :

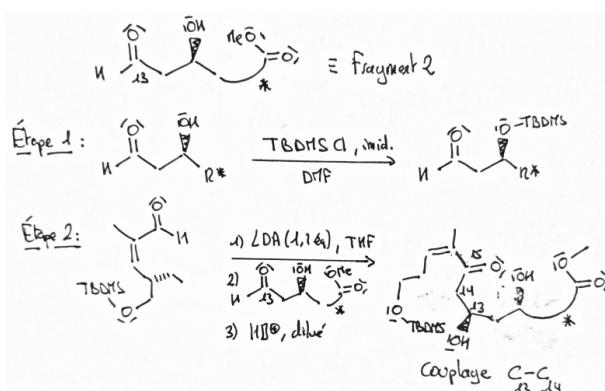


Rôle des réactifs :

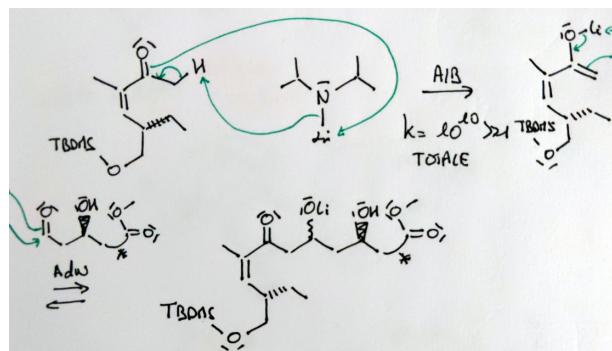
- La pyridine joue le rôle de base de Brönsted et permet de former un sel d'acétate de pyridinium ;
- L'oxydation de Dess-Martin permet de réaliser une oxydation ménagée des alcools primaires avec l'avantage :
 1. d'être soluble dans de nombreux solvants organiques (DCM, toluène, benzène, ...);
 2. de pouvoir être traité simplement par une extraction liquide-liquide avec de l'hydrogénocarbonate de sodium ;
 3. d'être inodore, on ne meurt pas de suffocation devant l'odeur d'œuf pourri que dégage notre ami Swern. Va prendre une douche mon coco, Dess-Martin est là.

2.3 Synthèse totale du péloruside A proposé par De Brabander

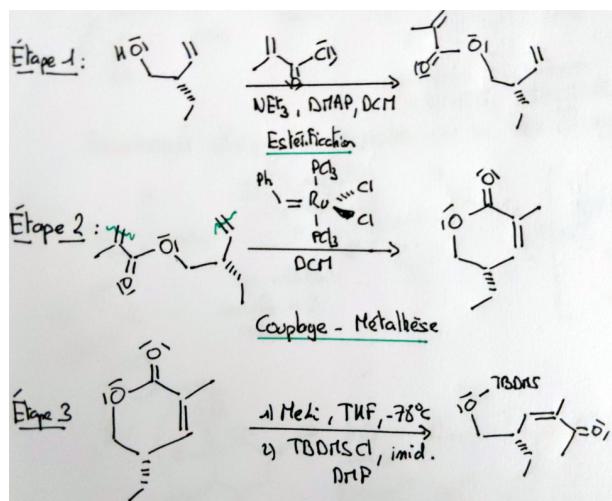
Q 71. Proposition de conditions opératoires :



Proposition de mécanisme :



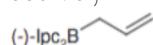
Q 72. Proposition de conditions opératoires :



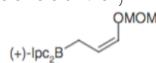
Le mécanisme de protection n'est pas décrit. Il est identique à celui de la Q.60.

Q 73. Proposition de conditions opératoires :

1. Allylboration de l'aldéhyde, énantiomérisélective ;



2. Allylboration de l'aldéhyde, diastéréosélective ;



3. Couplage C-C par aldolisation puis oxydation de l'alcool II^{aire} en cétone ;

LDA, THF

Dess-Martin

4. Déprotection de l'alcool puis cyclisation par crotonisation intramoléculaire ;

Ts-OH

5. Réduction de la cétone ;

NaBH₄/CeCl₃

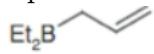
6. Époxydation puis ouverture du cycle par voie acide ;

mCPBA/NaHCO₃
CH₂Cl₂/MeOH

7. Méthylation de l'alcool puis protection sous forme d'éther silylé ;

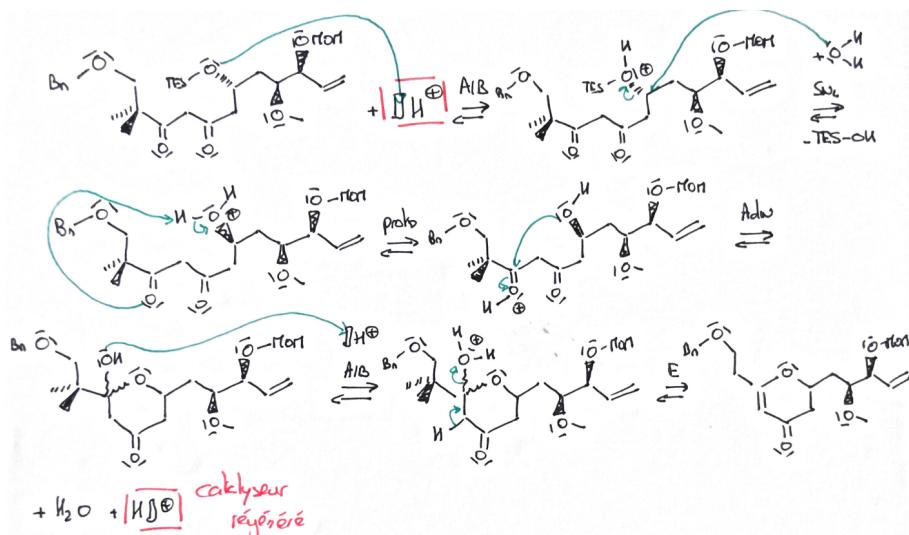


8. Allylboration avec stéréochimie induite par le substrat.



Q 74. La stéréochimie de l'alcool homoallylique est dû aux étapes 1 et 2. Les autres étapes n'induisent pas de la chiralité ou la chiralité est induite par le substrat.

Q 75. Proposition de mécanisme - étape 4 :



Proposition de mécanisme - étape 6 :

