I- Questions courtes

1 Avant de commencer

Ce problème comprend à la fois des questions de culture générale et des questions sur le programme que vous devez maîtriser en vous présentant aux Olympiades. Certaines questions sont faciles pour tous, quelques unes sont plus approfondies.

Notation :
- Questions ouvertes : les points seront attribués en fonction des réponses de l'ensemble des candidats. La note maximale pour chacune de ces questions est de **2** points.
- Problèmes courts : la note maximale pour chacune de ces questions est de **2** points.
- Questions à Choix Multiples : chaque question possède **une** réponse correcte et trois mauvaises réponses. Chaque bonne réponse vaut **+3/4**, chaque mauvaise réponse vaut **-1/4**.

Aucune réponse en dehors du cadre ne sera considérée.

2 Questions ouvertes

Question n°1. Classer les éléments alcalins par numéro atomique croissant.

Question n°2. Classer les halogènes par numéro atomique croissant.

Question n°3. Citer les corps purs élémentaires liquides à la température du corps humain (37°C).

Question n°4. Représenter la formule de Lewis de O_3 ($Z_O = 8$).

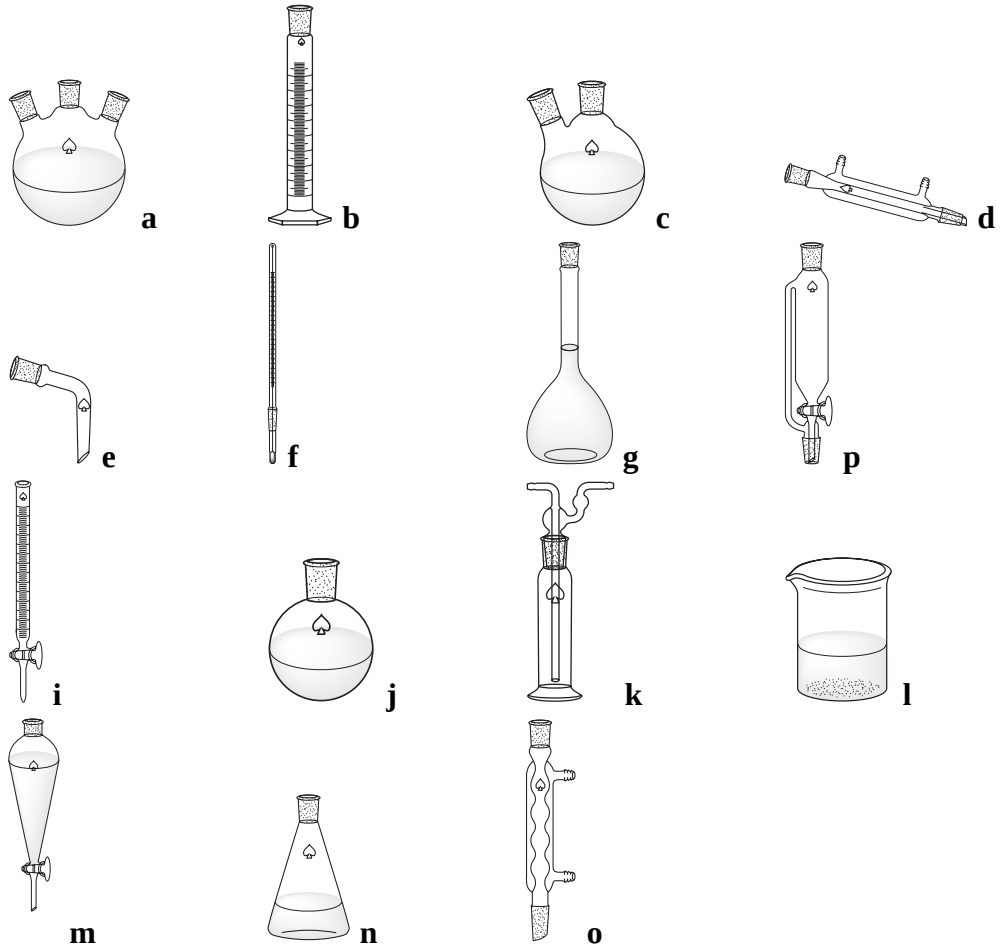
Question n°5. Représenter la formule de Lewis de CO_3^{2-} ($Z_C = 6$, $Z_O = 8$).

Question n°6. Représenter la formule de Lewis de NO ($Z_N = 7$, $Z_O = 8$).

Question n°7. Représenter la formule de Lewis de SCN^- ($Z_S = 16$, $Z_C = 6$, $Z_N = 7$).

Question n°8. Le tableau page I-3 recense différents éléments de verrerie notés de **a** à **o**. La liste ci-dessous recense les noms de différents éléments de verrerie de **1** à **20**. Chaque image est nommée dans la liste exactement une fois. En face de chaque nom, écrire la lettre (**a**,... **o**) de l'élément correspondant, s'il est présent dans la table.

- **1** ampoule de coulée :
- **2** ampoule à décanter :
- **3** ballon monocol :
- **4** ballon bicol :
- **5** ballon tricol :
- **6** becher :
- **7** büchner :
- **8** burette graduée :
- **9** colonne à distiller :
- **10** cristallisoir :
- **11** erlenmeyer :
- **12** fiole à vide :
- **13** fiole jaugée :
- **14** flacon laveur :
- **15** pipette graduée :
- **16** pipette jaugée (à 2 traits) :
- **17** réfrigérant droit :
- **18** réfrigérant à boules :
- **19** thermomètre :
- **20** tube à distillat :



Question n°9. On désire réaliser un montage de distillation fractionnée. Indiquer dans la liste (**a**,... **o**) du tableau page I-3 les éléments nécessaires pour cette manipulation. On ne précisera pas les éléments nécessaires ne figurant pas dans cette liste.

Question n°10. On désire réaliser un montage de synthèse d'organomagnésien. Indiquer dans la liste (**a**,... **o**) du tableau page I-3 les éléments nécessaires pour cette manipulation. On ne précisera pas les éléments nécessaires ne figurant pas dans cette liste.

Question n°11. On désire réaliser le dosage de la soude contenue dans un nettoyant ménager concentré par de l'acide chlorhydrique plus dilué. Indiquer dans la liste (**a**,... **o**) du tableau page I-3 les éléments nécessaires pour cette manipulation. On ne précisera pas les éléments nécessaires ne figurant pas dans cette liste.

3 Problèmes courts

Question n°12. Donner l'ordre de grandeur du nombres de moles d'éthanol contenues dans un verre de vin. ($M_{CH_3CH_2OH} = 46\ g\cdot mol^{-1}$)

Question n°13. Donner l'ordre de grandeur de la concentration en acide éthanoïque (acide acétique) dans le vinaigre de cuisine ($M_{CH_3COOH} = 60\ g\cdot mol^{-1}$).

Question n°14. Le Coca-cola est en bonne approximation une solution sucrée d'acide phosphorique. Sachant que le pH du Coca-cola est voisin de 2.5, quelle quantité de H_3PO_4 faudrait-il dissoudre dans une canette de 33 cL d'eau pure pour obtenir le même résultat ? ($pK_A = 2,\ 7,\ 12$, $M = 98\ g\cdot mol^{-1}$, $10^{-2.5} = 4\cdot 10^{-3}$).

Question n°15. Le vinaigre commercial est à environ 8°, soit 8 g d'acide éthanoïque par litre. Quel est le pH du vinaigre ? ($M_{CH_3COOH} = 60$ g· mol^{-1},p$K_A = 5$ et on prendra toutes les densités égales à 1).

Question n°16. Le (E)-but-2-ène s'isomérise en (Z)-but-2-ène sous irradiation UV. La constante de vitesse de la réaction est $k = 3.0 \cdot 10^{-2}$ s^{-1}. La vitesse initiale de réaction vaut $v_0 = 1.2 \cdot 10^{-3}$ mol·L^{-1}· s^{-1}. Que valait la concentration initiale en (E)-but-2-ène ?

☐ $6.4 \cdot 10^{-1}$M
☐ $4.0 \cdot 10^{-2}$M
☐ $31.2 \cdot 10^{-3}$M
☐ $3.6 \cdot 10^{-5}$M

Question n°17. Le prop-2-èn-1-al **P** est susceptible de dimériser selon une réaction analogue à la réaction de Diels-Alder. Ce processus suit une loi du second ordre en $[P]$ avec $k = 1.3 \cdot 10^{-1}$ mol^{-1}·L· min^{-1}. On part initialement de $[P](0) = 0.1$ mol·L^{-1}. Au bout de combien de temps la concentration de P sera-t-elle divisée par deux ?

☐ 0.013 min
☐ 130 s
☐ 2300 s
☐ 4600 s

4 Questions à Choix Multiples

Question n°18. Quel élément possède le point de fusion le plus élevé ?
☐ l'osmium
☐ le carbone
☐ le tungstène
☐ le platine

Question n°19. Quel est le symbole du potassium ?
☐ K
☐ P
☐ Po
☐ S

Question n°20. Quel est le symbole du manganèse ?
☐ Ma
☐ Mn
☐ Mg
☐ Me

Question n°21. Quel est le symbole de l'étain ?
☐ Sn
☐ Et
☐ St
☐ Ti

Question n°22. Quel est l'élément chimique le plus abondant dans l'univers ?
☐ H
☐ He
☐ O
☐ Fe

Question n°23. Comment évolue le rayon atomique dans le tableau périodique ?
☐ Il augmente de haut en bas et de droite à gauche.
☐ Il augmente de haut en bas et de gauche à droite.
☐ Il augmente de bas en haut et de droite à gauche.
☐ Il augmente de bas en haut et de gauche à droite.

Question n°24. On appelle Potentiel d'Ionisation (PI) la variation d'énergie associée à la réaction

$$X_{(g)} \rightarrow X^{+}_{(g)} + e^{-}$$

Comment évolue de manière générale le PI dans le tableau périodique ?
☐ Il augmente de haut en bas et de droite à gauche.
☐ Il augmente de haut en bas et de gauche à droite.
☐ Il augmente de bas en haut et de droite à gauche.
☐ Il augmente de bas en haut et de gauche à droite.

Question n°25. La formule de Bohr donne l'énergie des différents niveaux d'énergie de l'électron de l'atome d'hydrogène en fonction du nombre quantique principal n qui caractérise

l'état de l'électron. Quelle est cette formule lorsque E est exprimée en électron-volt (eV) ?
☐ $E = -13.6 \times n^2$
☐ $E = -13.6/n^2$
☐ $E = -9.81 \times n^2$
☐ $E = +6.64/n^2$

Question n°26. Quelle est la configuration électronique à l'état fondamental de C (Z=6) ?
☐ $1s^2 2s^2 2p^2$
☐ $1s^2 2p^4$
☐ $1s^2 2s^2 3s^2$
☐ $1s^2 sp^2 3s^2$

Question n°27. Quel type de rayonnement électromagnétique permet de sonder la structure cristalline d'un solide ?
☐ UV
☐ IR
☐ Rayons X
☐ Lumière visible

Question n°28. Qu'est-ce que l'acier ?
☐ une forme cristalline du fer
☐ un alliage de fer pauvre en carbone
☐ un alliage de fer riche en carbone
☐ un sous-produit de la métallurgie du fer, riche en zinc

Question n°29. De quoi est composé le verre ?
☐ d'oxyde de silicium (présent dans le sable)
☐ d'hydroxyde d'hydronium (présent dans les océans)
☐ de phosphate d'ammonium (présent dans le guano)
☐ de carbonate de calcium (présent dans le calcaire)

Question n°30. Qu'est-ce que l'eau de Javel ?
☐ une solution aqueuse de chlorure de sodium
☐ une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium
☐ une solution aqueuse de cyanure de sodium
☐ une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium

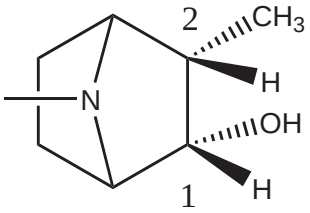
Question n°31. Quel composé utilise-t-on (en plus du chlore) pour purifier industriellement l'eau de boisson ?
☐ l'éthanol
☐ le sucre
☐ l'ozone
☐ le chlorure de sodium

Question n°32. Quel composé émis par les industries est-il responsable des pluies acides ?
☐ les nitrates
☐ le dioxyde de carbone
☐ l'ozone
☐ les oxydes de soufre

Question n°33. Comment prépare-t-on industriellement l'acier ?

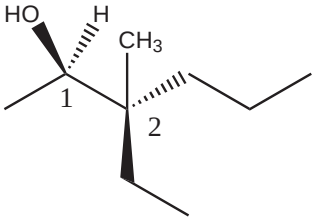
☐ par électrolyse du chlorure de fer
☐ par réduction de l'oxyde de fer par le sodium
☐ par réduction de l'oxyde de fer par le monxyde de carbone
☐ par fusion du minerai de fer

Question n°34. Quel est la description stéréochimique de la molécule suivante ?



☐ 1 : (R) ; 2 : (R)
☐ 1 : (R) ; 2 : (S)
☐ 1 : (S) ; 2 : (R)
☐ 1 : (S) ; 2 : (S)

Question n°35. Quel est la description stéréochimique de la molécule suivante ?



☐ 1 : (R) ; 2 : (R)
☐ 1 : (R) ; 2 : (S)
☐ 1 : (S) ; 2 : (R)
☐ 1 : (S) ; 2 : (S)

Question n°36. Quel est le pK_A de l'ammoniac ?

☐ 6.40
☐ 7.75
☐ 9.82
☐ 10.34

Question n°37. Parmi HF, HCl, HBr, HI quel est l'acide le plus fort ?

☐ HF
☐ HCl
☐ HBr
☐ HI

Question n°38. Quelle est la signification du pictogramme suivant ?

☐ corrosif
☐ chaud
☐ chimique
☐ coûteux

Question n°39. Quelle est la signification du pictogramme suivant ?

☐ poissons mutants
☐ dangereux pour l'environnement
☐ desséchant
☐ produit naturel

Question n°40. Quelle est la signification du pictogramme suivant ?

☐ inflammable
☐ extincteur à CO_2
☐ laser puissant
☐ comburant

Question n°41. Lorsqu'on dissout des ions métalliques, par exemple du sulfate de fer (II), dans de l'eau pure, que se passe-t'il ?
☐ Le pH diminue
☐ Le pH ne change pas
☐ Le pH augmente

Question n°42. Quelle est la formule de l'ion permanganate ?
☐ Mn^{2+}
☐ $PMnO_2^-$
☐ $PMgCl^+$
☐ MnO_4^-

Question n°43. Quelle est la formule de l'ion hypochlorite ?
☐ Cl^-
☐ ClO^-
☐ ClO_2^-
☐ ClO_3^-

Question n°44. Quelle espèce est caractérisée par le test à la 2,4-DNPH ?
☐ Les ions Fe(II)
☐ Les aldéhydes et les cétones
☐ Les alcènes
☐ Les ions Co(II)

Question n°45. Quelle espèce est caractérisée par le test à la liqueur de Fehling ?
☐ Les aldéhydes
☐ Les cétones
☐ Les ions Cu(II)
☐ Les ions CO_3^{2-}

Question n°46. Quelle espèce est utilisée pour caractériser les ions Ag(I) ?
☐ Les ions Cr(III)
☐ Les ions Au(III)
☐ Les ions CO_3^{2-}
☐ Les ions Cl^-

Question n°47. Quelle solution est utilisée pour caractériser le CO_2 ?
☐ L'eau de chaux
☐ Le petit lait
☐ La liqueur de Lucas
☐ Le miroir d'argent

Question n°48. Quelle espèce est utilisée pour caractériser le diiode I_2 ?
☐ Les ions MnO_4^-
☐ L'acide palmitique
☐ Le glucose
☐ L'amidon

Question n°49. Si on note k la constante de vitesse de désintégration d'un atome, quelle est l'expression de sa demi-vie $t_{1/2}$, le temps au bout duquel la moitié des atomes initalement présents aura disparu ?
☐ $\frac{1}{k}$
☐ $\frac{ln2}{k}$
☐ $k \times ln10$
☐ $5 \times k$

Question n°50. Le carbone 14 ^{14}C est un atome radioactif dont la désintégration au cours du temps permet de dater les objets. Quelle est son temps de demi-vie ?
☐ 11,4 heures
☐ 251,5 jours
☐ 5730 ans
☐ $1.6 \cdot 10^8$ ans

Question n°51. Quel est le produit de désintégration du carbone $^{14}_{6}C$, sachant la réaction s'accompagne de l'émission de rayonnement $\beta^- = {}^{0}_{-1}e$?
☐ azote 14 : $^{14}_{7}N$
☐ bore 13 : $^{13}_{5}B$
☐ carbone 13 : $^{13}_{6}C$
☐ oxygène 16 : $^{16}_{8}O$

Question n°52. Mis à part l'empoisonnement d'ex-espions russes, quel est l'usage commun du polonium ?
☐ agent anti-électricité statique
☐ détecteurs de fumée
☐ générateur de courant pour les satellites
☐ sources luminescentes pour les aiguilles de montre

Question n°53. Quel est l'usage commun du titane ?
☐ filament d'ampoules à incandescence
☐ alliages industriels légers
☐ tubes cathodiques
☐ CCD d'appreils photo numériques

Question n°54. Quel est l'usage commun du strontium ?
☐ agent conservateur pour les plantes fraîches
☐ diodes électroluminescentes
☐ feux d'artifice rouges
☐ thermomètres de haute précision

Question n°55. Le polonium a été découvert
☐ en 1787 par Lavoisier
☐ en 1875 par Lecoq de Boisbaudran
☐ en 1898 par les Curie
☐ en 1904 par Mendeleïev

Question n°56. Le fluor a été découvert
☐ en 1774 par Scheele
☐ en 1886 par Moissan
☐ en 1898 par Ramsay
☐ en 1940 par MacKenzie

Question n°57. Le prix Nobel de Chimie 2005 a été attribué au français Yves Chauvin pour ses travaux sur

☐ la réaction de métathèse et sa catalyse
☐ la technique de spectrométrie de masse
☐ la réaction d'hydrogénation chirale
☐ le développement de polymères conducteurs

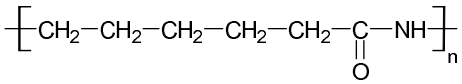
Question n°58. Quelle est la propriété notable de SiO_2 sous sa forme quartz ?

☐ le cristal vibre sous l'action d'un champ électrique (effet piézoélectrique)
☐ il cristallise sous forme hélicoïdale
☐ il est transparent dans le visible, mais presque totalement opaque aux UV
☐ en dépôt sur du verre, il rend la surface extrêmement hydrophobe

Question n°59. Quelle est la propriété notable de $HSbF_6$?

☐ il s'enflamme par friction (utilisé dans les alumettes)
☐ c'est l'acide le plus fort connu
☐ il est tellement inerte qu'on ne connaît pas de moyen de le détruire
☐ la dureté de son cristal est la plus proche connue de celle du diamant

Question n°60. Quel est le nom commun de la molécule suivante (sous forme de polymère) ?



☐ polyéthylène
☐ Nylon-6
☐ polystyrène
☐ plexiglass

Question n°61. Quel est le nom commun de la molécule suivante ?

☐ Ether ; solvant
☐ Chloroforme ; solvant et anciennement anesthésique
☐ Aniline ; base de Lewis et solvant
☐ THF : TetraHydroFurane ; solvant

II- L'énantiosélectivité en synthèse organique

En synthèse organique, un enjeu grandissant consiste en l'**élaboration de méthodologies de synthèse stéréosélectives, et en particulier énantiosélectives**.

Quelques informations générales sur la synthèse énantiosélective

[LA LECTURE DE CE TEXTE INSTRUCTIF ET A BUT UNIQUEMENT CULTUREL N'EST PAS NECESSAIRE POUR TRAITER LE PROBLEME]

L'industrie pharmaceutique est fortement tributaire de cette recherche. Un exemple bien connu est la molécule de thalidomide®, dont un des stéréoisomères – l'énantiomère de descripteur (R) – a des effets sédatif et antiémétique et dont l'autre (S) est hautement tératogène. Suite au désastre occasionné, dans les années 50, par la commercialisation d'une formulation racémique de ce composé [a], la législation américaine n'autorise désormais à la commercialisation que des molécules sous forme énantiomériquement pure.

De même, l'industrie agroalimentaire et la parfumerie doivent produire des arômes dont les molécules sont souvent chirales. Prenons l'exemple de la carvone : l'énantiomère (R) a une odeur de menthe verte, tandis que l'énantiomère (S) a une odeur de graine de Carvi.

[a] L'un des drames de cette molécule est que l'organisme racémise l'énantiomère non toxique, ce qui interdit patiquement l'usage de ce composé. Néanmoins, la thalidomide est à nouveau prescrite en traitement de certaines maladies opportunistes causées par le VIH.

Dans ce problème, nous nous intéressons à quelques méthodes classiques en synthèse énantiosélective. Nous prendrons comme fil rouge l'exemple de la synthèse énantiosélective d'un précurseur de la chaîne latérale du Taxotère®, qui possède deux atomes de carbone asymétriques (figure 1).

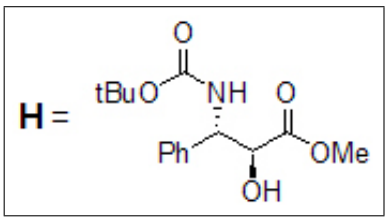
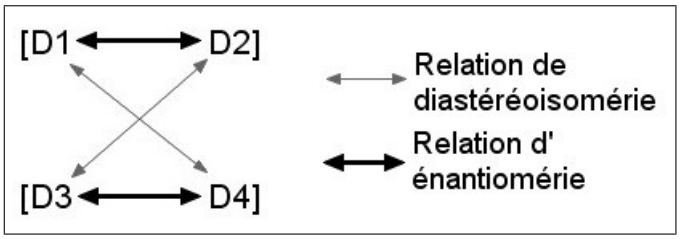


Fig. 1 – Composé **H**, précurseur de la chaîne latérale du Taxotère

Q 1- Représenter la molécule **H** et ses trois stéréoisomères de configuration. On ne donnera pas les descripteurs stéréochimiques relatifs à chacune des molécules. Les regrouper en deux couples d'énantiomères, diastéréo-isomères entre eux, comme indiqué sur la figure ci-après : les couples ($\mathbf{D}_1$, $\mathbf{D}_2$) et ($\mathbf{D}_3$, $\mathbf{D}_4$), $\mathbf{D}_1$ étant égal à **H**.



1 Dédoublement du mélange équimolaire de deux énantiomères

Nous disposons d'un couple (**R***$_1$**–NH$_2$**, **R***$_2$**–NH$_2$**) d'énantiomères d'une amine. Une méthode de dédoublement de ce mélange consiste à effectuer une réaction entre les deux énantiomères du mélange d'une part et un « agent résolvant chiral » d'autre part. Il y a ainsi formation de deux composés diastéréo-isomères dont les propriétés physiques sont *a priori* différentes.

Ainsi, on oppose au mélange (**R***$_1$**NH$_2$**, **R***$_2$**NH$_2$**) une solution d'acide (2*R*,3*R*)-tartrique [figure 2].

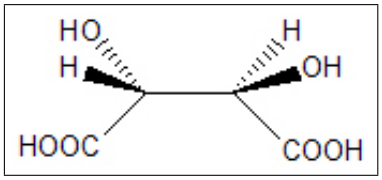


Fig. 2 – Acide (2*R*,3*R*)-tartrique

Q 2- Montrer qu'une réaction acide-base entraîne la formation de deux sels diastéréo-isomères. Sur la base de quelle propriété physique est-il *a priori* envisageable de séparer ces deux sels ?

Q 3- Quel est l'inconvénient économique de ce procédé ? Pourquoi n'est-il pas possible d'appliquer cette méthode à tout mélange d'énantiomères, par exemple au couple d'énantiomères (**D**$_1$, **D**$_2$) ?

2 Dédoublement cinétique d'un mélange racémique : utilisation d'une étape d'hydrogénation asymétrique

H. Kagan (Université d'Orsay), R. Noyori, W. S. Knowles et K. B. Sharpless sont parmi les fondateurs du champ de la catalyse asymétrique. Celle-ci a pour objet de rendre énantiosélectives des transformations catalysées par des complexes organométalliques (complexes métalliques dont les ligands sont des molécules organiques).

Le principe en est le suivant. Un atome de métal M se lie à un ligand chiral L* *énantiomériquement pur* pour former un complexe noté symboliquement [ML*]. Les réactifs **I**$_1$ et **I**$_2$ peuvent, de façon renversable, se lier au complexe pour donner les espèces notées [ML*]**I**$_1$ et [ML*]**I**$_2$ respectivement. **I**$_1$ et **I**$_2$ ne peuvent subir la transformation étudiée – ici, une hydrogénation – que lorsqu'ils sont liés au complexe. Supposons de plus qu'il existe une possibilité d'équilibration entre **I**$_1$ et **I**$_2$ lorsqu'ils ne sont pas liés au complexe, d'équation symbolique $\mathbf{I_1} = \mathbf{I_2}$.

Prenons l'exemple du composé **I** représenté figure 3, intermédiaire dans la synthèse du précurseur de la chaîne latérale du Taxotère®. Le trait en zig-zag joignant l'atome de chlore et l'atome de carbone indique que la structure tridimensionnelle de la molécule n'est pas précisée.

Q 4- Représenter les deux structures énantiomères possibles pour **I** et montrer que la dernière condition évoquée plus haut (équilibration possible entre les deux énantiomères) est bien

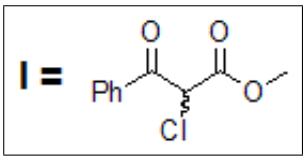


FIG. 3 – Structure de l'intermédiaire **I**

respectée. On prendra $\mathbf{I}_1$ de descripteur stéréochimique (S), et $\mathbf{I}_2$ de descripteur stéréochimique (R).

Le composé **I** subit une hydrogénation catalysée du groupe carbonyle C=O en groupe CHOH. Il se forme le composé **J** qui peut exister sous 4 structures tridimensionnelles.

Q 5-1- Quelle est la relation stéréochimique entre les complexes $[ML^*]I_1$ et $[ML^*]I_2$?

Q 5-2- Le premier complexe conduit aux produits $\mathbf{J}_{1a}$ (de descripteurs (S,S)) et $\mathbf{J}_{1b}$, le second aux produits $\mathbf{J}_{2a}$ et $\mathbf{J}_{2b}$; les deux composés notés **a** (resp. **b**) forment un couple d'énantiomères. Donner les descripteurs stéréochimiques de chacun des composés formés. Le premier descripteur concerne le centre chiral déjà présent dans le composé **I**.

Q 5-3- Déduire du mécanisme décrit qu'en fin de réaction :

- $\%(\mathbf{J}_{1a}+\mathbf{J}_{1b}) \neq \%(\mathbf{J}_{2a}+\mathbf{J}_{2b})$;
- $\%(\mathbf{J}_{1a}) \neq \%(\mathbf{J}_{1b})$ et $\%(\mathbf{J}_{2a}) \neq \%(\mathbf{J}_{2b})$
- les deux couples **a** et **b** d'énantiomères de **J** ne forment pas *a priori* des mélanges racémiques.

Détailler avec soin le raisonnement. Ce phénomène est connu sous le nom de dédoublement cinétique.

La chromatographie liquide sous haute pression (HPLC comme **H**igh **P**ressure **L**iquid **C**hromatography) sur phase stationnaire chirale permet de séparer les quatres stéréoisomères formés au cours de la transformation de **I** en **J** et d'en mesurer les proportions. Les chromatogrammes pour la transformation effectuée en conditions non asymétriques et pour celle réalisée par catalyse asymétrique sont présentés respectivement sur les figures 4 et 5. En abscisse est indiqué le « temps de rétention », exprimé en minutes, qui indique pour un produit donné la durée de séjour sur la colonne (entre l'instant de l'injection et la sortie de la colonne). En ordonnée est indiquée la fraction molaire du constituant dans le mélange.

On donne la définition de l'excès diastéréo-isomérique (resp. énantiomérique) entre deux diastéréoisomères (resp. énantiomères) ou entre couples d'énantiomères diastéréoisomères entre eux, 1 et 2 :

$$e.d.(\text{resp } e.e.) = \frac{|\%1 - \%2|}{\%1 + \%2}$$

Q 6- Donner pour chacune des réactions l'excès diastéréo-isomérique entre les deux couples d'énantiomères. De même, calculer dans chaque cas l'excès énantiomérique entre le (2R,3R)-**J** – produit recherché – et son énantiomère. Commenter le résultat.

[A. MOMIN, T. REDAUD [1] ET V. VIDAL* [2] ont utilisé pour cette étape une réaction d'hydrogénation catalysée par un complexe de ruthénium avec le ligand chiral (R)-BINAP. Pour en savoir davantage, on pourra se rapporter à un article de référence dans le domaine de l'hydrogénation

[1] École Polytechnique
[2] École Nationale Supérieure de Chimie de Paris.

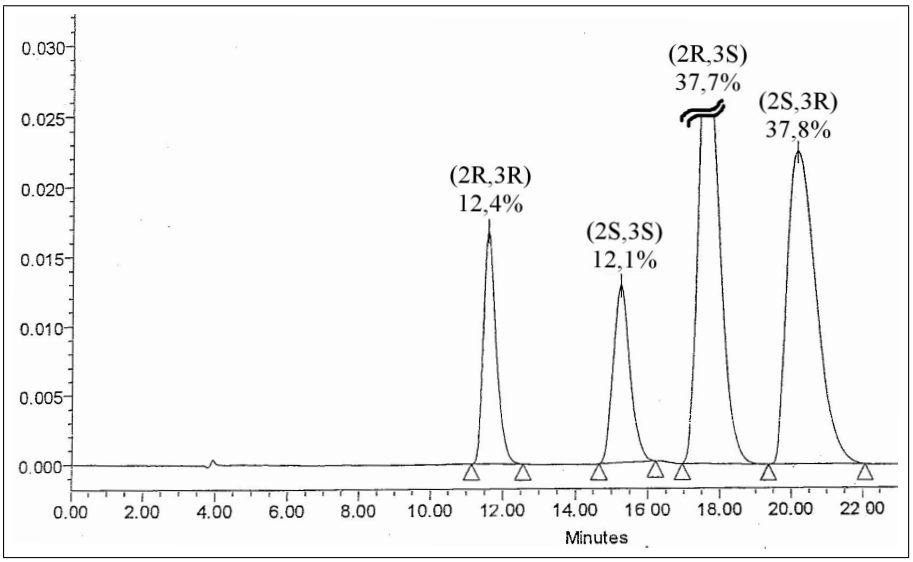


FIG. 4 – Chromatogramme pour la transformation non catalysée

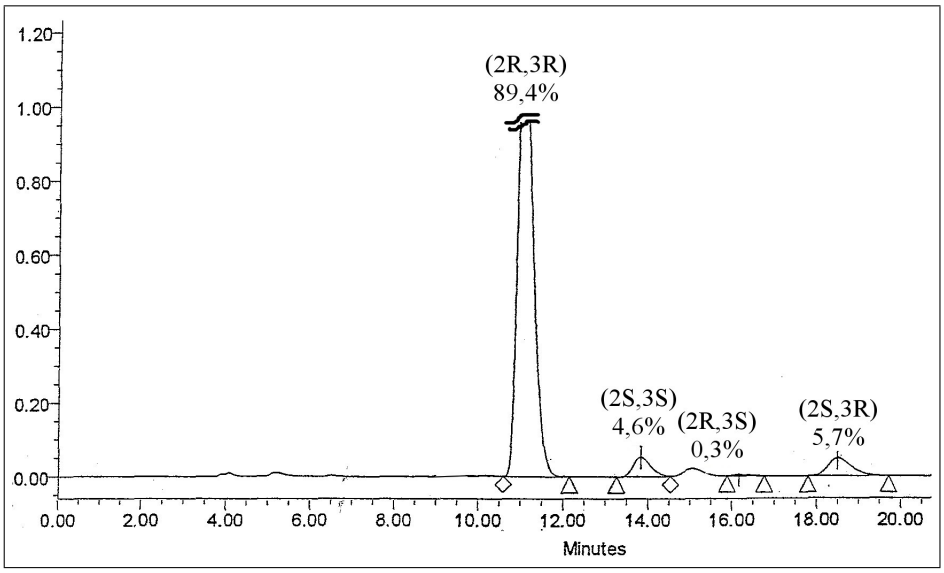


FIG. 5 – Chromatogramme pour la transformation asymétrique

asymétrique [3]. Signalons que l'époxydation asymétrique selon la méthode mise au point par K. B. SHARPLESS et coll. peut aussi être utilisée, sur d'autres types de substrats [4].]

3 Synthèse énantiosélective : utilisation d'une copule chirale

La voie de synthèse d'une forme protégée du précurseur de la chaîne latérale du Taxotère®, présentée ci-dessous, a été développée par A.M. KANAZAWA, J.N. DENIS et A.E. GREENE [Hightly Stereocontrolled and Efficient Preparation of the Protected, Esterification-Ready Docetaxel (Taxotere) Side Chain, *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, p.1238-1240], et repose sur des concepts mis en place par D.A. EVANS. On utilise ici la méthode d'OPPOLZER [5].

[3] R. NOYORI, M. TOKUNAGA et M. KITAMURA, Stereoselective Organic Synthesis via Dynamic Kinetic Resolution, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1995**, *68*, p.36-46.

[4] J.N. DENIS, A.E. GREENE, A. AARAO SERRA et M.J. LUCHE, An Efficient, Enantioselective Synthesis of the Taxol Side Chain, *Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*.

[5] W. OPPOLZER *et al*, *Tetrahedron Letters* **1989**, *5603*.

On utilise une « copule » chirale : il s'agit d'un groupe possédant un élément d'asymétrie qui, par sa présence, induit la formation d'un ou plusieurs nouveaux centre(s) asymétrique(s). La copule doit pouvoir facilement être fixée sur la molécule mais aussi en être facilement éliminée et, si possible, recyclée.

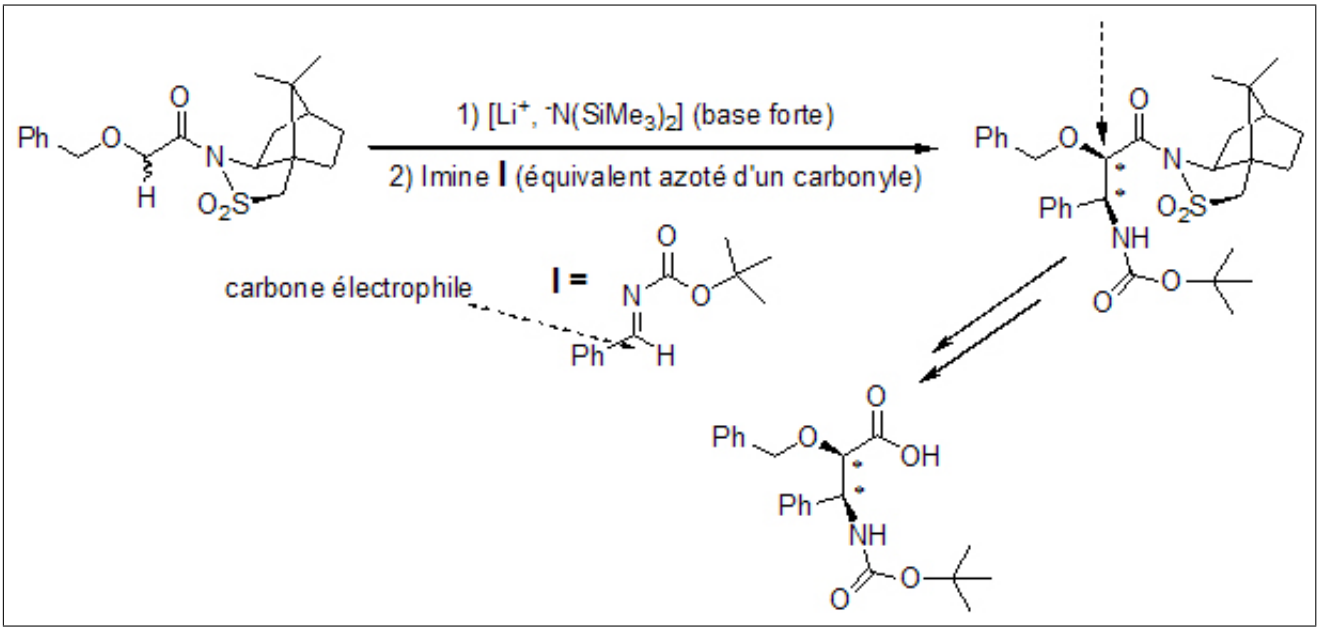


Fig. 6 – Schéma partiel de la synthèse de Kanazawa

Q 7.1- Quelle est la nature de la première étape ? Donner la structure de l'espèce obtenue.

Q 7.2- Par analogie avec l'aldolisation, proposer un mécanisme pour la seconde étape.

Q 8- Proposer une explication pour la formation préférentielle de la configuration indiquée de l'atome de carbone asymétrique fléché sur le schéma du produit.

III- Le problème de Jean de Florette

Dans le roman de Marcel Pagnol, Jean de Florette cherche à élever des lapins. Pour savoir au bout de combien de temps son affaire sera prospère, il cherche à prévoir le nombre de lapins qu'il pourra avoir au bout de N années, en supposant qu'il parte de X lapins. Jean a des problèmes financiers de court terme, plus court que la durée de vie moyenne de ses lapins (4-5 ans en nature, mais une dizaine d'années en captivité). On néglige par conséquent la mort naturelle des lapins.

1. Dans le premier scénario, on suppose que les lapins sont au grand air : la quantité d'herbe est en première approximation constante. Schématiquement, la reproduction des lapins peut être assimilée à une réaction élémentaire où une unité de nourriture (notée H pour herbe) et une unité de lapin (notée L) réagissent pour donner deux unités de lapins, avec une constante de temps k_1.

   a) Donner l'équation différentielle, puis la loi d'évolution de la population de lapins en fonction du temps, en supposant qu'on ait L_0 lapins au temps $t = 0$.

   b) *Cas de l'Australie :* Jean de Florette s'appuie dans ses projections sur l'exemple australien. Le jour de Noël 1859, un éleveur introduit 13 lapins "sauvages" à Barwon Park, à 100 km au Sud-Est de Melbourne. 50 ans plus tard, la population de lapins en Australie est estimée à 30 millions d'individus. En déduire le taux de multiplication annuel des lapins dans ce cas, en supposant le modèle précédent vérifié. Commenter.

   c) Le lapin de Garenne est mature sexuellement au bout de 6 mois, la femelle a un temps de gestation de 31 jours, et elle peut avoir jusqu'à deux portées par an (pour simplifier, une tout les 6 mois), de 3 lapereaux en moyenne. On suppose qu'en moyenne, il y a autant de mâles que de femelles. Calculer combien de descendants en moyenne peut avoir en un an un couple de lapins matures sexuellement, et en déduire une approximation du taux de multiplication moyen annuel des lapins (nombre de lapin au bout d'un an divisé par le nombre de lapin initial). On supposera que la reproduction peut avoir lieu à n'importe quelle période de l'année. Comparer à la valeur trouvée à la question précédente, et proposer une explication.

   d) Jean de Florette a besoin de 2500 lapins pour rentabiliser son affaire. En partant de 20 lapins, combien de temps va-t-il devoir attendre ?

2. Pour le cas des lapins en plein air, les prédateurs (renards et chasseurs) limitent la population. On peut assimiler ceci à une réaction élémentaire qui transforme un lapin en un cadavre (noté C) avec une constante k_2.

$$L \rightarrow C \quad (k_2)$$

   Que devient l'évolution de la population de lapins ? À quelle condition la population de lapin reste croissante ?

3. En pratique, la nourriture fait assez vite défaut aux lapins dans le Sud, si le terrain n'a pas de source d'eau. Après avoir vainement tenté de trouver de l'eau, Jean se décide à modifier son modèle. L'herbe n'est désormais plus en excès : il n'y a pas création d'herbe au cours du temps, seul le stock initial (noté H_0) peut nourrir les lapins. On négligera dans cette question la mortalité lapine.

   a) Écrire l'équation différentielle vérifiée par L. On part comme précédemment de L_0 lapins.

   b) Tracer l'allure de la courbe L = f(t) et commenter. On portera un soin particulier à la valeur initiale, la valeur limite ainsi qu'au temps caractéristique de la courbe.

4. Le cas de la prédation est en réalité plus complexe, le système à considérer est le suivant :

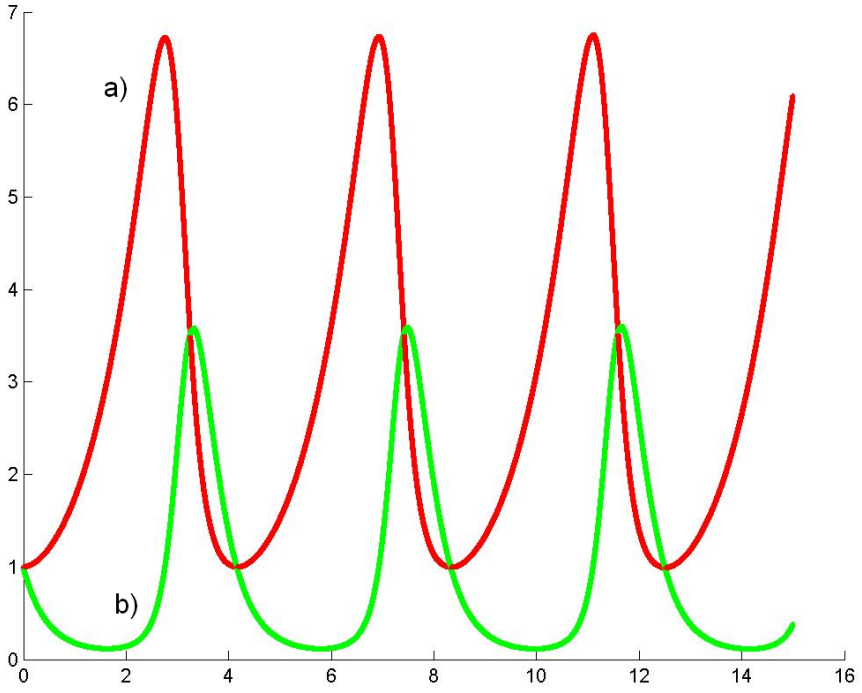
$$\begin{array}{rcll} H + L & \rightarrow & 2L & (k_1) \\ L + R & \rightarrow & 2R & (k_2) \\ R & \rightarrow & M & (k_3) \end{array}$$

La première étape est tout simplement la croissance des lapins, la seconde est la croissance des prédateurs, ici les renards (notés R), et la dernière est la mort des renards (transformés en morts, notés M). Ce cycle est dit cycle de Lotka-Volterra.

a) Écrire le système d'équations différentielles à résoudre si l'évolution des populations de lapin et de renard suit ce modèle.

b) En supposant la quantité d'herbe constante, donner les populations stationnaires de lapins et de renards, en fonction de k_1, k_2, k_3 et la quantité d'herbe notée H_0.

c) En supposant la quantité d'herbe constante, on obtient les courbes suivantes :



Évolution de la population des renards et des lapins au cours du temps.

Attribuer les courbes en le justifiant. Commenter les oscillations et le déphasage des deux courbes.

IV-Mécanismes de substitution nucléophile

Dans une substitution nucléophile, un nucléofuge (le groupe partant) est remplacé par un nucléophile selon un bilan qui peut être décrit par l'équation symbolique (1) (qui ne fait pas apparaître les éventuelles charges des réactifs puisque les espèces nucléophiles comme les substrats ou, même, les groupes partants peuvent être neutres ou chargés négativement) :

$$\mathrm{Nu} + \mathrm{R{-}GP} = \mathrm{Nu{-}R} + \mathrm{GP} \tag{1}$$

En général, une corrélation empirique fait apparaître qu'un bon groupe partant est une espèce peu basique. Les ions *tosylate* ou para-toluènesulfonate (4-méthylbenzènesulfonate) TsO^- sont ainsi d'excellents nucléofuges alors que les ions hydroxyde HO^-, les ions alcoolate RO^- ou, pire, les ions amidure R_2N^- sont de mauvais groupes partant. Dans le cas du dernier cité, l'expérience montre qu'un tel groupe a une aptitude nucléofuge pratiquement nulle.

La polarisabilité de la liaison R−GP est aussi un facteur favorisant une grande réactivité. Ainsi, en solution dans un solvant *protogène* (encore appelé solvant *protique*), l'aptitude nucléofuge décroît des ions iodure aux ions bromure, chlorure puis fluorure, à tel point que les composés fluorés sont pratiquement inertes dans les réactions de substitution nucléophile.

Les substitutions nucléophiles peuvent avoir lieu de manière intermoléculaire (le réactif nucléophile et le substrat constituent deux entités chimiques différentes) ou intramoléculaire (le nucléophile est partie intégrante du substrat). Dans le dernier cas, il se forme un composé cyclique. En pratique, les substitutions nucléophiles intramoléculaires conduisent assez facilement à des cycles à 3 ou 5 chaînons. La production de cycles à 4 ou plus de 5 chaînons est beaucoup plus difficile sur le plan cinétique.

Enfin, lorsque le nucléophile est fortement basique, une transformation concurrente de la substitution peut intervenir et même devenir prépondérante, il s'agit de l'*élimination* avec formation d'un alcène.

Remarque : les données utiles sont rassemblées en fin d'énoncé.

1 Préliminaires

1. Représenter dans l'espace les stéréoisomères du composé **A** dont la formule plane est proposée figure 1. Expliquer pourquoi le composé *trans* n'existe pratiquement que sous une seule conformation qui sera identifiée.

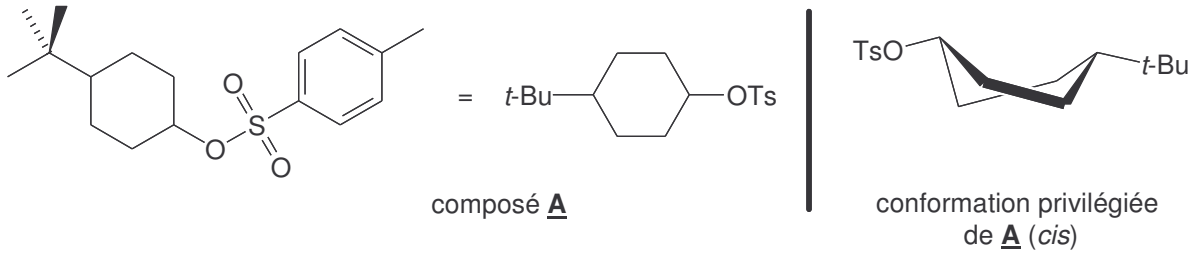


Fig. 1 – Structure du composé **A**

2. La conformation privilégiée du composé *cis* est représentée sur la figure 1. Quel en est le nom ? Comment est-il possible de rendre compte du résultat expérimental ?

3. Le composé **A** est-il chiral ? Justifier la réponse.
4. Le composé $\mathbf{A}_t$ de configuration relative *trans* est opposé à une solution d'éthanoate (acétate) de potassium en solution dans un mélange eau-acétone (propanone). Il se forme uniquement le composé **B** de configuration relative *cis*, dont la formule semi-développée plane est représentée figure 2. Représenter la formule tridimensionnelle de **B**. Proposer un mécanisme pour la transformation effectuée, en justifiant la réponse.

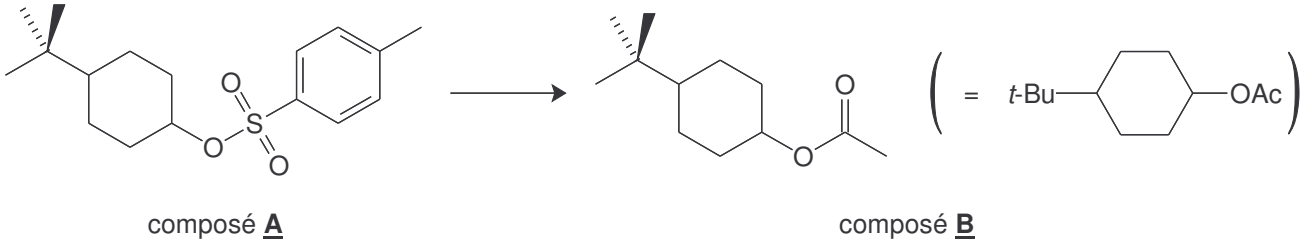


FIG. 2 – Structure du composé **B**

5. Représenter par un schéma clair le déroulement stéréochimique de la transformation, au niveau du site réactionnel. Faire apparaître clairement l'état de transition.

   Lorsque le composé $\mathbf{A}_t$ de configuration relative *trans* est opposé à une solution de *tert*-butanolate (2-méthyl-propan-2-olate) de potassium dans le *tert*-butanol, il se forme un composé unique **C** achiral, non dédoublable en énantiomères, qui ne décolore pas une solution organique de dibrome et dont le spectre de RMN fait apparaître, entre autres signaux, deux singulets d'intégration 9H.
6. Quelle est la nature de la transformation effectuée ? Donner la structure du composé **C** en justifiant le raisonnement.

   Le composé $\mathbf{A}_c$ de configuration relative *cis* subit la même transformation que celle envisagée à la question précédente. Il se forme alors un produit **D** qui décolore une solution organique de dibrome et dont le spectre de RMN ne présente, entre autres signaux, qu'un seul singulet d'intégration 9H. Donner la formule semi-développée plane de **D** en justifiant la réponse. Proposer un mécanisme pour la transformation, en justifiant la réponse.
7. Le composé **D** est-il chiral ? optiquement actif ? Justifier la réponse avec soin.
8. Quelle est la nature de la réaction entre le dibrome et le composé **D** ?
9. Justifier la différence de comportement des deux stéréoisomères de **A** dans la transformation étudiée.

2 Substitutions nucléophiles intramoléculaires

En solution dans l'acétone (solvant polaire peu protogène), le traitement du composé **E**, mélange racémique des $(1R, 2S)$- et $(1S, 2R)$-2-bromo-1,2-diphényléthanol, par du carbonate de sodium Na_2CO_3 conduit exclusivement, en 15 minutes à température ambiante, à la formation du composé **F** racémique [figure 3]. Seul un énantiomère du composé **F** a été représenté sur la figure.

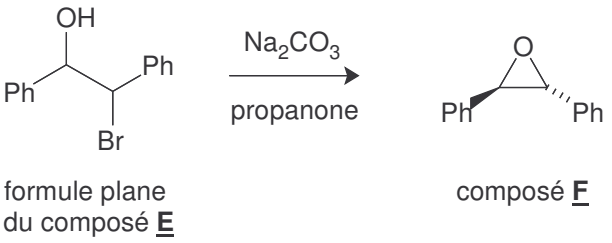


FIG. 3 – Structures des composés **E** et **F**

1. Représenter en projection de NEWMAN la conformation privilégiée du (1*R*, 2*S*)−2-bromo-1,2-diphényléthanol. La réponse sera justifiée.
2. Expliquer pourquoi les ions carbonate, base moyenne en solution aqueuse, sont susceptibles de déprotoner le composé **E** en solution dans la propanone.
3. Proposer un mécanisme pour la transformation de **E** en **F**.
4. Justifier enfin la rapidité de la transformation de **E** en **F**, en dépit de la formation d'un cycle très tendu.
5. Une transformation analogue est effectuée sur les composés **G** et **H** [figure 4]. Le composé **G** réagit environ 5 000 fois plus vite que le composé **H**. Proposer une interprétation de ce résultat expérimental.

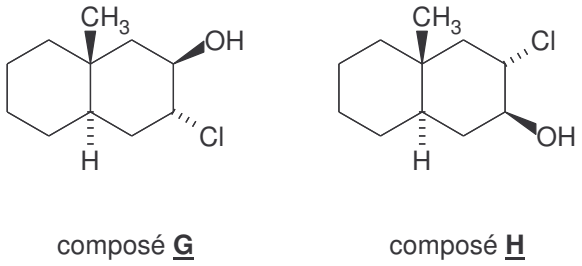


FIG. 4 – Structures des composés **G** et **H**

6. En solution dans un mélange eau-propanone, le composé **J** [figure 5] est traité par un excès d'hydroxyde de potassium. Il se forme le composé **K** de formule $C_5H_{10}S$ qui ne décolore pas une solution de dibrome et dont le spectre de RMN ne fait apparaître aucun signal au delà de $\delta = 4$ ppm. Donner la structure du composé **K**. Il est rappelé (voir données numériques) que les thiols RSH, homologues soufrés des alcools, sont légèrement plus acides que ceux-ci.

   L'étude cinétique de la transformation montre que la vitesse de formation du composé **K** se met sous la forme :
$$r = k_{\text{obs}} \cdot [\text{J}] \tag{2}$$
7. Qu'est-il possible de déduire de ce résultat en ce qui concerne le mécanisme de la transformation ?

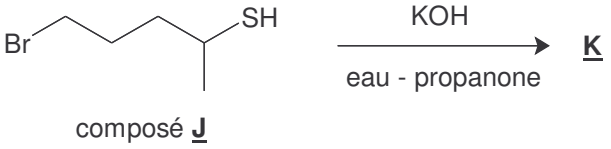


FIG. 5 – Structure du composé **J**

8. Une analyse plus fine montre que la constante de vitesse k_{obs} est proportionnelle à la concentration apportée en ions hydroxyde dans la solution. Qu'est-il possible d'en déduire en ce qui concerne le mécanisme de la transformation ?
9. Justifier par des considérations structurales le mécanisme précédemment élucidé. Représenter dans l'espace l'état de transition correspondant et expliquer pourquoi la réaction est cinétiquement facile.

3 Inter- ou Intramoléculaire ?

Considérons maintenant la transformation représentée sur la figure 6. L'objectif est de déterminer si le transfert du groupe méthyle est inter- ou intramoléculaire.

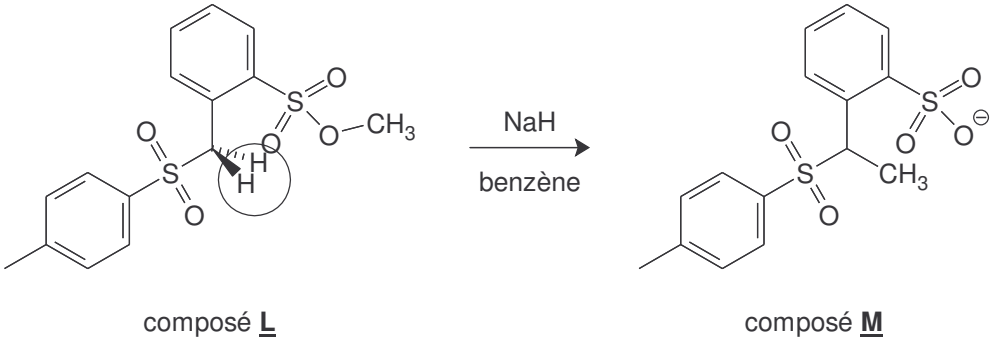


FIG. 6 – Structure du composé **L**

1. Par analogie avec l'acidité en position α des groupes carbonyle, expliquer pourquoi les atomes d'hydrogène entourés sur la figure 6 ont un caractère acide. Quelle est la structure géométrique locale du carbanion, base conjuguée du composé **L** ?
2. Lorsque l'hydrure de sodium est ajouté à la solution du composé **L**, un dégagement gazeux est observé. Quelle en est la nature ?
3. Un mécanisme de type S_N1 est-il envisageable ? Justifier la réponse.
4. Afin d'élucider le caractère intra- ou intermoléculaire du transfert du groupe méthyle, il est procédé à l'expérience suivante. Un mélange équimolaire des composés **L** et **L**′ est mis dans les conditions opératoires précédentes (NaH, benzène). Les résultats sont indiqués sur la figure 7. D est l'isotope $^2_1$H de l'hydrogène. Déduire des résultats expérimentaux le caractère intra- ou intermoléculaire du transfert du groupe méthyle, en justifiant le raisonnement.

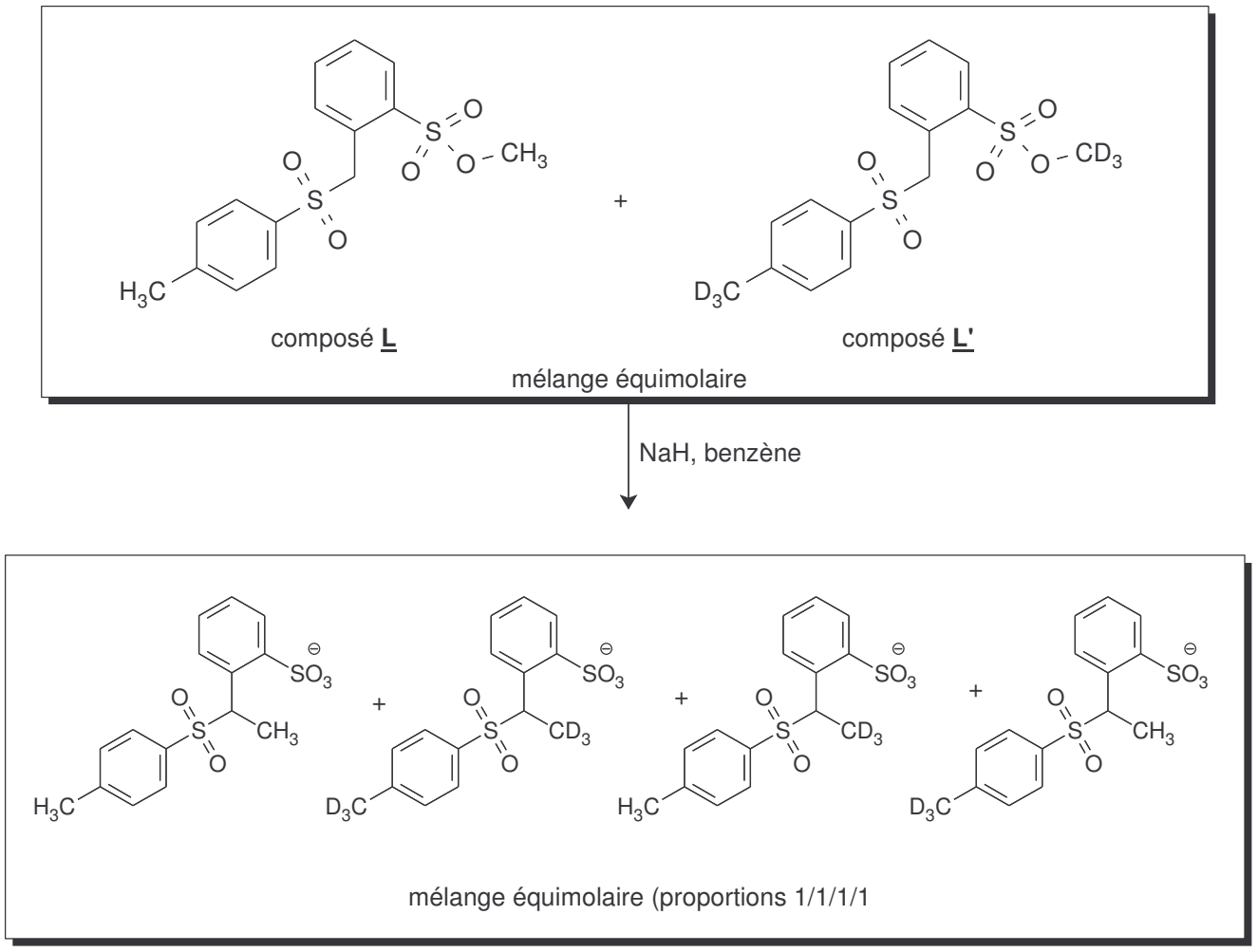


FIG. 7 – Expérience de double marquage

5. Par quelle(s) autre(s) méthode(s) aurait-il été possible de retrouver ce résultat ? Justifier le raisonnement.

   On se propose de justifier le résultat expérimental précédemment obtenu, assez surprenant au premier abord compte tenu des résultats obtenus dans les questions précédentes.

6. Représenter dans l'espace l'état de transition qui correspond à la transformation intramoléculaire. Justifier la conformation adoptée par la molécule dans cet état de transition.
7. Représenter de même dans l'espace l'état de transition qui correspond à la transformation intermoléculaire.
8. Compte tenu des impératifs stéréochimiques du mécanisme retenu, justifier le caractère inter- ou intramoléculaire du transfert de groupe méthyle.

4 Assistance anchimérique

L'*assistance anchimérique* désigne le phénomène consistant en la participation d'un groupe voisin d'un site réactionnel à une transformation chimique impliquant ce site. Elle intervient dans de nombreux composés polyfonctionnels et peut être recherchée pour modifier la régiosélectivité, la stéréosélectivité ou la vitesse de la transformation. Très souvent, elle est mise en évidence par une accélération inattendue de la vitesse de la transformation étudiée et des résultats stéréochimiques imprévus. Deux exemples vont en être étudiés dans cette section.

4.1 Premier exemple

En solution dans le méthanol, le composé iodé **N** est transformé en **P** [figure 8].

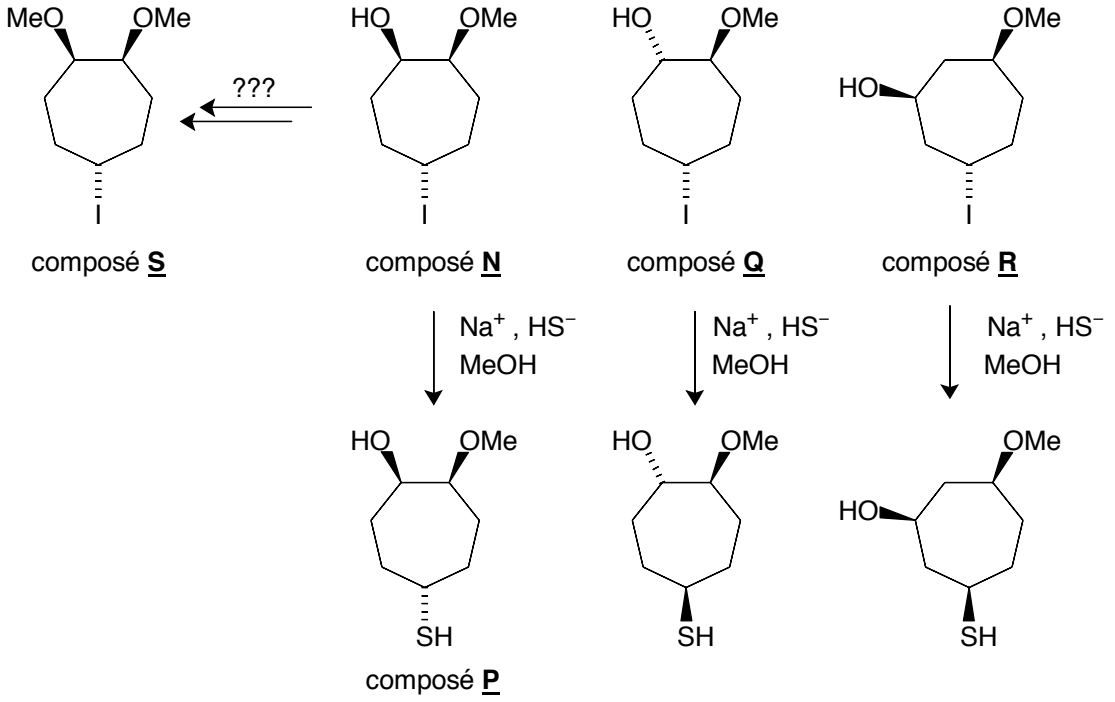


FIG. 8 – Substitution d'un atome d'iode sur des composés cyliques

Sur le composé analogue **Q**, le résultat stéréochimique est manifestement différent et la transformation est beaucoup plus lente.

1. Proposer un mécanisme pour la transformation du composé **Q**, en justifiant la réponse.
2. Ce mécanisme est-il envisageable pour expliquer la formation du composé **P**. Un mécanisme monomoléculaire est-il envisageable ? Justifier la réponse.
3. Proposer une méthode permettant de transformer le composé **N** en composé **S**.
4. La transformation analogue à celle étudiée, réalisée sur le composé **S**, se déroule avec inversion de configuration au niveau de l'atome 4-C. Qu'est-il possible de déduire de ces résultats ?
5. Déduire de tous les résultats expérimentaux que la transformation de **N** en **P** se déroule en plusieurs étapes. Proposer un mécanisme détaillé expliquant tous les résultats expérimentaux en écrivant les

structures des intermédiaires réactionnels envisagés. Il est rappelé que l'ion hydrogénosulfure est une base faible.

6. Expliquer pourquoi les transformations des composés **Q**, **R** et **S** ne suivent pas le mécanisme proposé dans la question précédente.

4.2 Le gaz moutarde

1. À partir de l'oxacyclopropane comme seul produit organique, proposer un schéma de synthèse du 1,5-dichloro-3-thiapentane représenté ci-après figure 9. Tous les composés inorganiques et tous les solvants utiles sont disponibles.

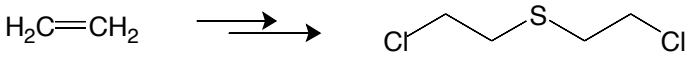


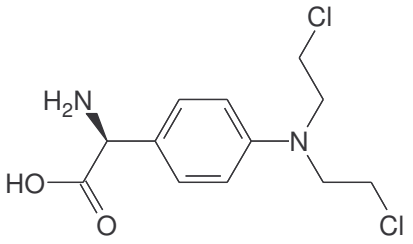
FIG. 9 – Structure du « gaz moutarde »

Ce composé est baptisé « gaz moutarde »ou *ypérite*. C'est l'un des premiers agents chimiques de combat, utilisé pour la première fois le 22 avril 1915, pendant la première guerre mondiale, dans les plaines de Flandre, près de la ville d'Ypres, d'où son nom. Son mode d'action est de libérer très facilement, au contact de l'eau, du chlorure d'hydrogène. Inhalé par les combattants, il agit ainsi dans les bronches et les poumons. De plus, c'est un agent cancérigène.

2. Donner la structure du produit organique d'hydrolyse.
3. En solution dans un solvant non nucléophile, la transformation réalisée en proportions stœchiométriques entre l'eau et le gaz moutarde (qui est en fait un liquide incolore et inodore mais qui se présentait sous forme d'un liquide jaune et odorant du fait de la présence d'impuretés !) est d'ordre 1 par rapport au substrat et d'ordre 0 par rapport à l'eau. Montrer qu'en dépit de ce résultat cinétique, le mécanisme de la réaction ne peut être une S_N1.
4. Proposer alors un mécanisme plausible pour la réaction, sachant qu'elle est bien plus rapide (plusieurs ordres de grandeurs) que l'hydrolyse du 1,5-dichloropentane. On s'inspirera avantageusement de l'ensemble des résultats présentés ou obtenus dans ce qui précède.

L'analyse de la toxicité du « gaz moutarde »a révélé que ce composé pouvait subir des substitutions nucléophiles sur les deux atomes de chlore terminaux, de la part de sites nucléophiles de l'ADN, ce qui permet à la molécule de se fixer soit sur deux sites d'un brin de l'ADN, soit simultanément sur les deux brins. Les chercheurs ont essayé de reproduire une telle réactivité dans le but d'empêcher la prolifération des cellules cancéreuses. Ainsi ont été mises au point des « moutardes à l'azote »comme le Melphalan® représenté figure 10, utilisés couramment ces dernières années dans le traitement chimiothérapeutique des cancers.

5. Quels types de sites nucléophiles possède une molécule d'ADN ?
6. Expliquer ***très schématiquement*** comment un composé comme le Melphalan peut inhiber la prolifération de cellules cancéreuses.



melphalan® (cytotoxique, utilisé en chimiothérapie)

FIG. 10 – Structure d'une « moutarde à l'azote »

♦ DONNÉES NUMÉRIQUES

Constantes d'acidité en solution aqueuse, à RSH/RS^- : $pK_A \simeq 13$
H_2S/HS^- : $pK_A \simeq 7$; HS^-/S^{2-} : $pK_A \simeq 13$

V-Autour du nickel et de ses complexes

Remarque : les données utiles sont rassemblées en fin d'énoncé.

1 Préliminaires

1. Donner la configuration électronique de l'atome de nickel dans son état fondamental, ainsi que celle de l'ion Ni^{2+}.
2. Le spectre d'absorption d'une solution aqueuse de sulfate de nickel est représenté figure 1. Quelle est la couleur de la solution aqueuse d'ions nickel(II) ? À quel(s) phénomène(s) est due cette coloration ?

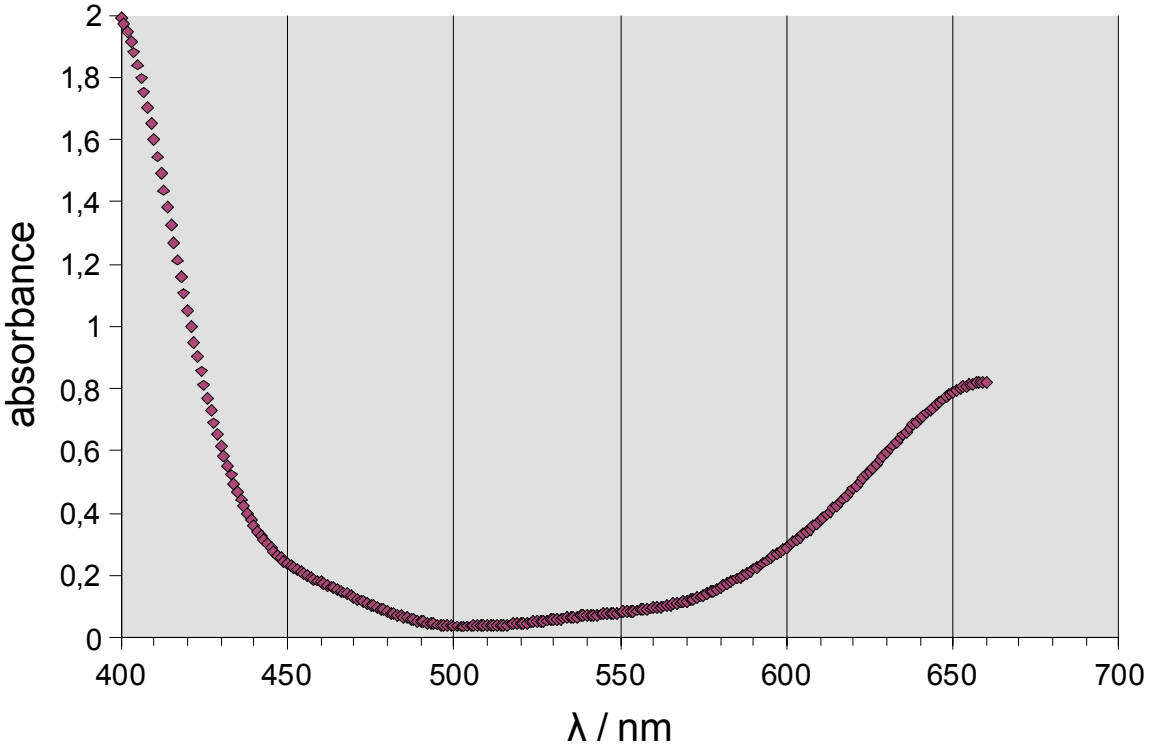


FIG. 1 – Spectre d'absorption d'une solution aqueuse de sulfate de nickel

2 Dosages complexométriques d'une solution d'ions nickel(II)

L'EDTA, tétraacide organique de formule symbolique H_4Y, est un excellent agent de complexation de presque tous les cations $M^{p+}(aq)$ (hormis les alcalins). Il conduit à la formation de complexes stables de formule générale MY_q^{p-4q}.

On se propose, dans une première partie, de vérifier par une méthode spectroscopique que $q = 1$, puis d'étudier le dosage suivi par colorimétrie d'un solide contenant l'ion complexe étudié dans la première partie de cet exercice.

2.1 Stœchiométrie du complexe cation-EDTA

Les mélanges suivants (tableau 1) sont préparés à partir :

- d'une « solution d'EDTA », préparée par dissolution du sel disodique Na_2H_2Y dans l'eau (seule espèce de l'EDTA réellement soluble dans l'eau) et contenant des ions sodium et des ions H_2Y^{2-}, notée (S1), de concentration molaire $c_T = 0,100\,\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;
- d'une solution de nitrate de nickel de concentration molaire $c_2 = 0{,}092\,\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (notée (S2)) ;
- d'eau permutée, notée (W).

TAB. 1 – Composition des mélanges à la préparation

Mélange	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Volume de solution (S1) V_1/ mL	0	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0
Volume de solution (S2) V_2/ mL	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Volume d'eau (W) V_3/ mL	10,0	9,0	8,0	7,0	6,0	5,0	4,0	3,0	2,0	1,0	0

L'absorbance $\mathcal{A}_i$ de chacune de ces solutions est mesurée ; la cuve employée a pour longueur $\ell = 1,0\,\text{cm}$ et la longueur d'onde de travail est $\lambda = 570\,\text{nm}$. Lors de la manipulation, les phénomènes suivants sont observés :

- tous les mélanges sont acides, le premier mélange étant nettement moins acide que les suivants ;
- un précipité peut se former pour les mélanges 9 à 11 ;
- les 5 dernières solutions sont de couleur bleu.

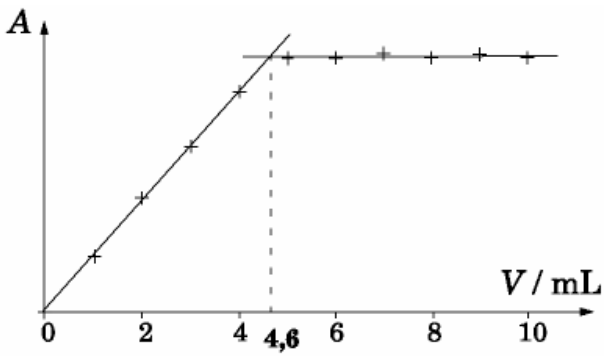


FIG. 2 – Dosage spectrophotométrique du nickel

La courbe 2 représente les variations de l'absorbance de la solution en fonction de la valeur V_1/ mL du volume de solution d'EDTA.

1. Rappeler la relation de BEER-LAMBERT, pour une solution contenant une seule espèce chimique absorbant les radiations électromagnétiques. Expliquer la signification des termes intervenant dans cette relation et indiquer comment ils dépendent des paramètres de mesure.
2. À la longueur d'onde de travail, seuls les ions Ni^{2+} et NiY^{2-} sont susceptibles d'absorber le rayonnement ; quelle est la seule espèce qui absorbe à la longueur d'onde de travail indiquée ? Justifier

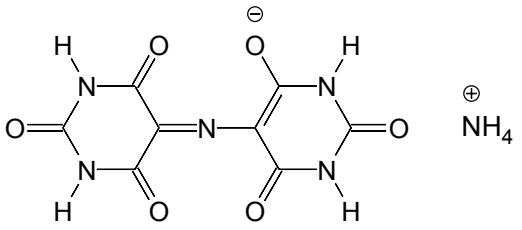
le raisonnement. On désigne par ε le coefficient d'absorption (ou d'extinction) molaire de cette espèce.

3. Écrire une équation de réaction entre les ions Ni^{2+} et H_2Y^{2-}, ajustée avec des ions hydrogène H^+(aq). La transformation correspondante semble-t-elle totale compte tenu de l'allure de la courbe tracée figure 2 ?
4. Soit V_e la valeur de V_1 pour laquelle le réactif limitant est l'ion nickel. Dans l'hypothèse d'une transformation totale, déterminer les expressions de l'absorbance $\mathcal{A}$, pour $V_1 < V_e$ et pour $V_1 > V_e$. On exprimera $\mathcal{A}$ notamment en fonction de V_1, V_e, ε, c_T et de ℓ.
5. Montrer que les résultats expérimentaux sont bien en accord avec un indice de coordination de l'EDTA égal à 1.
6. Déterminer la valeur et l'unité de ε sachant que pour $V_1 = 8$ mL, l'absorbance $\mathcal{A}$ vaut 0,21.
7. Expliquer l'acidité du premier mélange.
8. On constate que le pH est le plus faible dans les mélanges 5 et 6. Comment est-il possible de le justifier ? Quel est le précipité blanc susceptible d'apparaître dans les derniers mélanges ? La réponse sera justifiée.
9. Donner la formule chimique de l'EDTA. Indiquer les sites de complexation sur l'ion Y^{4-} et représenter le complexe NiY dans l'espace.

2.2 Étude du dosage des ions nickel en présence de murexide

En solution aqueuse, les ions nickel(II) peuvent être dosés par une solution d'EDTA, en présence d'un indicateur de fin de titrage, le murexide (ou purpurate d'ammonium), dont la formule est représentée sur la figure 3. Les ions purpurate notés Mu^- réagissent avec les ions nickel(II) pour donner un ion complexe noté NiMu.

Le titrage est réalisé en milieu tamponné de pH voisin de 10 et la fin du titrage correspond au virage net de l'orangé au violet. La solution titrante (appelée dans la suite « solution d'EDTA ») est préparée comme précédemment en dissolvant le sel disodique de l'EDTA dans de l'eau distillée. Elle est constituée d'ions sodium et d'ions notés H_2Y^{2-}(aq).



pupurate d'ammonium (murexide)

FIG. 3 – Formule semi-développée du murexide

Une préparation inorganique a conduit à l'obtention d'un solide **A** constitué de l'ion complexe $Ni(en)_3^{2+}$ et d'ions chlorure (*en* est l'éthane-1,2-diamine, ligand bidenté, dont la formule brute est donnée en annexe et dont les propriétés complexantes sont étudiées dans la section suivante). On se propose dans cette partie d'en vérifier la composition.

2.2.1 Expériences qualitatives

Quelques expériences préalables au dosage sont réalisées. Plusieurs solutions sont préparées et leur coloration est indiquée dans le tableau 2.

TAB. 2 – Expériences préalables

Composition initiale de la solution	Coloration de la solution finale
Ni(II) + tampon	coloration de la solution d'ions nickel(II)
Ni(II) + murexide + tampon	orange
murexide + tampon	violet
EDTA + murexide + tampon	violet
EDTA (défaut) + Ni(II) + murexide + tampon	orange
EDTA (excès) + Ni(II) + murexide + tampon	violet

1. Le murexide était utilisé autrefois pour teindre les vêtements en pourpre. Quelle est l'origine du mot *murexide* ? Donner le nom d'une grande classe de colorants utilisés dans l'industrie textile.
2. À quelle espèce chimique peut être due la coloration orange des solutions 2 et 5 ?
3. Qu'est-il possible de dire de la stabilité comparée de cette espèce et du complexe noté NiY ? Justifier qualitativement la réponse.

2.2.2 Étude du dosage

Le protocole opératoire de dosage est le suivant.

– Une masse $m = 1,00$ g de solide **A** est dissoute dans un volume $V \simeq 50$ mL de solution tampon de pH voisin de 10. La solution obtenue est amenée à un volume de 0,100 L par dilution avec la solution tampon.
– Une prise d'essai $E = 20{,}0$ mL de la solution obtenue est introduite dans un erlenmeyer. Quelques grains de dispersion solide de murexide dans du nitrate de potassium sont ajoutés. La solution prend une coloration orange.
– Sous agitation manuelle, la solution est titrée par une solution étalonnée d'EDTA de concentration $c_T = 5{,}00 \times 10^{-2}\ \mathrm{mol \cdot L^{-1}}$. Le virage au violet franc est observé pour un volume $V_e = 13{,}0$ mL.

1. Écrire l'équation de la réaction qui traduit l'apparition de la coloration orange dans l'erlenmeyer de titrage, lors de l'ajout du murexide.
2. Écrire l'équation de la réaction qui traduit le virage de l'orange au violet.
3. Calculer la valeur de la masse molaire du solide **A**. Le résultat est-il compatible avec l'hypothèse structurale initiale ? Justifier la réponse.
4. Pourquoi est-il nécessaire de réaliser le titrage en milieu tampon ?
5. Quel doit être l'ordre relatif de stabilité des différents complexes pour que le titrage soit possible ? Justifier la réponse. Les conditions sont-elles réalisées ici ?

3 Complexe entre l'éthane-1,2-diamine et les ions nickel(II)

3.1 Préliminaires

En présence d'éthane-1,2-diamine (communément appelée éthylènediamine et notée *en*), les ions nickel donnent lieu à la formation d'ions complexes. Dans certaines conditions, l'ion complexe majoritaire a pour formule $Ni(en)_3^{2+}(aq)$. L'éthane-1,2-diamine est un ligand bidenté (en franglais, bidentate).

1. Représenter la formule topologique (ou semi-développée) de la molécule d'éthane-1,2-diamine. Justifier le caractère bidenté de ce ligand.
2. En utilisant les règles de la nomenclature systématique, donner le nom de l'ion complexe.
3. Les ligands s'organisent autour du cation de manière à ce que les sites de complexation occupent les sommets d'un octaèdre au centre duquel est situé le cation nickel. Représenter les deux structures tridimensionnelles possibles pour l'ion complexe et indiquer leur relation de stéréoisomérie.
4. La solution de l'ion complexe obtenue en mélangeant des solutions de nitrate de nickel(II) et d'éthane-1,2-diamine est-elle optiquement active ? Justifier la réponse.

3.2 Détermination expérimentale de la stœchiométrie du complexe

La stœchiométrie de l'ion complexe est vérifiée à l'aide de la méthode de Job. Celle-ci consiste à mesurer l'absorbance de solutions préparées en mélangeant deux solutions de ***même concentration molaire*** en ions nickel(II) et en éthanediamine, de façon à obtenir des solutions dont le volume est fixé. Le graphe de l'absorbance en fonction de la fraction volumique ***initiale*** en ligand permet la détermination expérimentale de l'indice de coordination.

On dispose de deux solutions aqueuses :

– une solution d'éthanediamine, de concentration molaire $c_0 = 0{,}40\,\mathrm{mol \cdot L^{-1}}$, notée A ;
– une solution de sulfate de nickel, de même concentration molaire, notée B.

L'absorbance de ces deux solutions est mesurée en fonction de la longueur d'onde λ/nm. L'absorbance de la solution A est négligeable dans toute la gamme de valeurs de longueurs d'onde utilisée. Le spectre d'absorption de la solution d'ions nickel(II) est présenté figure 1 dans la section 1.

13 solutions S_i sont préparés en mélangeant des volumes respectivement V_A et $V_B = V_T - V_A$ de solution A et de solution B, avec $V_T = 10{,}0\,\mathrm{mL}$. Les valeurs des absorbances des solutions, mesurées à la longueur d'onde $\lambda = 550\,\mathrm{nm}$, sont reportées dans le tableau 3.

Tab. 3 – Absorbances des solutions S_i

Solution	S_0	S_1	S_2	S_3	S_4	S_5	S_6	S_7	S_8	S_9	S_10	S_11	S_12
$V_A/\,\mathrm{mL}$	0,0	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	6,6	7,0	7,5	8,0	9,0	10,0
absorbance $\mathcal{A}_i$	0,081	0,11	0,16	0,20	0,26	0,35	0,52	0,65	0,69	0,69	0,58	0,31	0,0

Considérons une solution S_i contenant des ions nickel(II) et le complexe supposé unique, noté $Ni(en)_q$ (pour alléger les notations, les charges des ions sont omises). Notons respectivement c_1, c_2 et ℓ les concentrations molaires en ions nickel(II), en ion complexe et en ligand dans la solution, ***à l'équilibre chimique***. Notons X la fraction volumique ***initiale*** en ligand ($X = V_A/V_T$).

1. Exprimer ***à l'équilibre chimique*** les concentrations des ions nickel(II) et du ligand en fonction de la concentration en complexe, de X et de c_0.

2. La constante d'équilibre de formation du complexe $Ni(en)_q$ est notée β. Quelle est la relation entre cette constante et les concentrations molaires des espèces, dans la solution S_i en équilibre chimique (condition d'équilibre) ?
3. On cherche la valeur X_m de X qui rend maximale la concentration molaire en ions complexe, dans la solution. Traduire par une relation différentielle le fait que c_2 est maximale pour $X = X_m$.
4. Montrer que la valeur de X_m est liée à q, indice de coordination, par la relation :

$$q = \frac{X_m}{1 - X_m} \tag{1}$$

5. En admettant que les absorbances des différentes espèces sont additives et que le ligand n'absorbe pas dans les conditions opératoires choisies, montrer que la grandeur Y_i définie par la relation :

$$Y_i = \mathcal{A}_i - (1 - X) \times \mathcal{A}_0 \tag{2}$$

est proportionnelle à la concentration molaire en ion complexe dans la solution, à l'équilibre.

6. Tracer la courbe $Y_i = f(X)$ et en déduire la valeur de q pour le complexe étudié.

♦ Données numériques

Numéros et Masses molaires atomiques

Élément	H	N	Cl	Ni
Z	1	7	15	28
M/ g · mol^{-1}	1,00	14,0	35,5	58,7

Données complémentaires La formule brute de l'éthane-1,2-diamine est $C_2H_8N_2$.

L'EDTA H_4Y est un tétraacide moyennement soluble dans l'eau, dont les pK_A successifs ont pour valeur 2,0 ; 2,7 ; 6,2 ; 10,3.

La constante β_1 de formation du complexe NiY^{2-} est telle que : $\log\beta_1 = 18{,}6$

La constante β_2 de formation du complexe NiMu est telle que : $\log\beta_2 = 11{,}3$

La constante globale β_3 de formation du complexe $Ni(en)_3^{2+}$ est telle que : $\log\beta_3 = 8{,}5$

VI- Synthèse d'un précurseur de la chaîne latérale du Taxotère®

Quelques informations générales sur le Taxotère®

[LA LECTURE DE CE TEXTE INSTRUCTIF ET A BUT UNIQUEMENT CULTUREL N'EST PAS NECESSAIRE POUR TRAITER LE PROBLEME]

La croyance populaire indique qu'il ne fait pas bon dormir sous les branches d'un if. En effet, cet arbre secrète des substances nuisibles. Ainsi le *taxol*, principe actif d'une substance préparée à partir d'extraits d'écorces du tronc de l'if américain – Taxus brevifolia – est connu pour ses propriétés anticancéreuses : cette molécule cytotoxique agit sur les cellules tumorales en inhibant la mitose.

Les ifs, dont l'écorce contient du taxol, n'en produisent qu'une faible quantité, ce qui a poussé les chercheurs à tenter de synthétiser cette molécule. Le taxol est constitué de deux parties : le cœur de la molécule, la 10-désacétylbaccatine III, intermédiaire biosynthétique pouvant être isolé à partir des aiguilles de l'if, et une chaîne latérale qui y est rattachée, issue de la (2S,3S)-N-(tert-butyloxycarbonyl)-3-phénylisosérine. C'est ainsi qu'au début des années 1980, Andrew Greene *et coll.* réussirent les premières hemisynthèses et synthèses totales du taxol. La connaissance des mécanismes régissant la synthèse totale du taxol a permis aux chimistes de modifier la structure de la molécule et de créer des dérivés de celle-ci, les taxoïdes.

Le premier taxoïde réellement intéressant, mis au point en 1986 à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (icsn) de Gif-sur-Yvette, est le **Taxotère®** (fig. 1). Même s'il apparaît que la structure de cette molécule diffère de celle du taxol en deux sites, le Taxotère est deux fois plus actif et moins toxique que le taxol. Aussi est-il devenu, à sa place, *le* médicament pour traiter les cancers du sein, du poumon ou bien encore le stade métastatique du cancer de la prostate. L'intérêt pour sa synthèse et sa formulation industrielles est donc grand, tant sur le plan scientifique qu'économique.

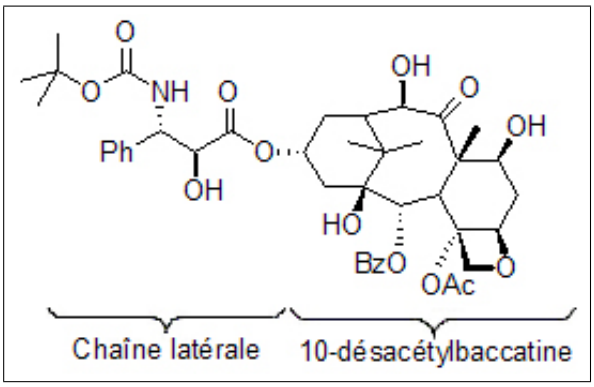


Fig. 1 – Structure du Taxotère®

Dans ce problème, nous allons décortiquer une synthèse originale du précurseur de la chaîne latérale du Taxotère® réalisée par A. Momin, T. Redaud [1] et V. Vidal* [2] en 2006.

[1] École polytechnique

[2] École nationale supérieure de chimie de Paris. Synthèse inédite basée sur quelques idées exposées dans la thèse de C. Mordant (Université Paris VI, 2004) et dans les deux publications suivantes : [G. Righi, G. Rumboldt et C. Bonini, Stereoselective Preparation of Syn-Hydroxy-amino Ester Units via Regioselective Opening of α,β-Epoxy Esters : Enantioselective Synthesis of Taxol, Journal of Organic Chemistry **1996**, 61, p.3557] et [A. Commerçon, D. Bézard, S. Bernard et J.-D.Bourzat, Improved Protection and Esterification of a Precursor of the Taxotere and Taxol Side Chains, Tetrahedron Letter **1992**, 33, p.5185-5188]

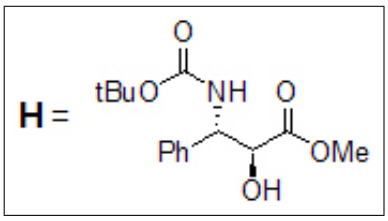


FIG. 2 – Précurseur de la chaîne latérale du taxotère

On rappelle les masses molaires atomiques de quelques éléments, données en $g \cdot mol^{-1}$.

Élément	H	C	N	O	Cl
Z	1	6	7	8	17
M/ $g \cdot mol^{-1}$	1,00	12,0	14,0	16,0	35,5

Une table de données spectroscopiques (RMN du noyau d'hydrogène) est fournie en annexe. Elle rassemble les valeurs des déplacements chimiques de noyaux d'atomes d'hydrogène (protons) dans des environnements classiques. Les valeurs des déplacements chimiques sont données par référence au TMS.

Le pK_A du couple cétone / base conjuguée est voisin de 20.

Le pK_A du couple $MeC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ / base conjuguée est voisin de 14.

Dans un ballon tricol, surmonté d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant, sont introduits sous atmosphère d'argon et successivement :

- un volume $V = 18{,}0$ mL de carbonate de diméthyle (ou, encore, diméthylcarbonate) dont la formule est indiquée figure 3 ;
- une masse de 8,32 g d'hydrure de sodium ;
- un volume de 30 mL de toluène fraîchement distillé.

Le mélange est porté au reflux du solvant (température voisine de 120 °C). Puis une solution de 10,0 g de 1-phényléthan-1-one (ou encore, acétophénone) **A** dilués dans 30 mL de toluène est additionnée goutte à goutte, sous agitation magnétique. Le reflux est maintenu pendant deux heures.

Après refroidissement, une solution aqueuse d'acide acétique est ajoutée au milieu réactionnel, jusqu'à obtention d'un pH voisin de 5 pour la phase aqueuse. Le contenu de la phase organique est extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution aqueuse de base faible, puis séchées. Après filtration et évaporation des solvants, le produit **B** est majoritairement obtenu.

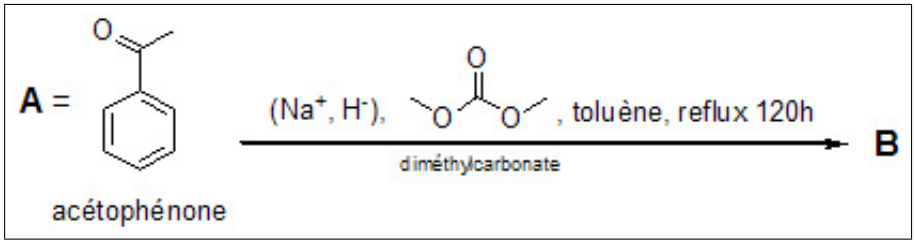


FIG. 3 – Première étape : synthèse du composé **B**

Q 1 - L'ion hydrure H^- est une base forte, non nucléophile. Quel est l'acide conjugué de cette base ? Interpréter le caractère total des transformations acide-base mettant en jeu l'hydrure

de sodium.

Q 2.1 - Quel groupe caractéristique (fonction chimique) la molécule **A** présente-t-elle ? L'acétophénone possède un atome d'hydrogène relativement acide. Duquel s'agit-il ? Justifier la réponse.

Q 2.2 - Quel type de réactivité acquiert l'atome de carbone correspondant dans le produit formé par réaction avec l'ion hydrure H^- (base forte) ?

Q 3.1 - La réactivité du carbonate de diméthyle peut être assimilée à celle d'un ester. Par analogie avec une réaction des esters, proposer un mécanisme pour la transformation qui se produit entre l'acétophénone déprotonée et le diméthylcarbonate, en indiquant la nature exacte du produit obtenu avant l'hydrolyse du milieu réactionnel.

Q 3.2 - Donner la structure du composé **B**. Analyser le spectre de RMN du composé **B**, présenté dans le tableau 1 en attribuant les signaux aux noyaux qui en sont responsables. Commenter la multiplicité des signaux à $\delta = 3{,}73$ ppm et $\delta = 4{,}00$ ppm.

TAB. 1 – Spectre de RMN ^{1}H (300 MHz, solvant $CDCl_3$, 25°C) de **B**

δ/ppm	3,73	4,00	7,45 – 7,92
Allure du signal	singulet	singulet	massif
Intégration	3H	2H	5H

Q 4 - Quelle base faible est-il posssible d'employer pour le lavage de la phase organique ? Quel composé utilise-t-on couramment pour sécher une phase organique ?

Q 5 - Il est nécessaire pour la suite de purifier **B**, qui se présente sous la forme d'une huile visqueuse. Citer deux techniques réalisables au laboratoire permettant d'atteindre cet objectif.

Q 6.1 - En réalité, le spectre de RMN du proton de **B** est plus complexe. Il montre la présence de deux espèces dites *tautomères*, en équilibre, pour le composé **B**. Par analogie avec les phénomènes observés pour les composés carbonylés, représenter ces deux espèces tautomères.

Q 6.2 - Leurs proportions relatives sont de l'ordre de 80 : 20, la molécule attendue étant majoritaire. Comment est-il possible de déterminer approximativement ces proportions à l'aide du spectre de RMN ? Comment justifier que la deuxième espèce est relativement bien stabilisée dans le cas présent ? Attribuer le signal de RMN qui est observé à $\delta = 5{,}67$ ppm.

La chloruration du composé **B** est ensuite réalisée. Il s'agit *formellement* du remplacement par un atome de chlore d'un des atomes d'hydrogène portés par l'atome de carbone de **B**, initialement terminal de l'acétophénone.

Pour cela, une masse $m = 13{,}3$ g de **B**, dissoute dans dans 20 mL de dichlorométhane, est transférée dans un ballon hermétiquement fermé, muni d'un dispositif permettant de laisser s'échapper d'éventuels composés gazeux. À l'aide d'une seringue, un volume de 6,0 mL de chlorure de sulfuryle SO_2Cl_2 est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel, à la température ambiante et sous agitation magnétique. Un dégagement gazeux est observé, maîtrisé par un contrôle du débit d'addition du réactif chlorurant. Après 1 h d'agitation, le ballon est surmonté d'un réfrigérant à reflux et plongé dans un bain maintenu à la température de 75 °C pendant 20 minutes.

Q 7 - Les atomes de chlore dans le chlorure de sulfuryle sont-ils plutôt nucléophiles ou électrophiles ? Justifier la réponse.

Q 8 - En faisant intervenir la forme tautomère de **B** identifiée à la question 6, proposer un mécanisme pour cette transformation qui produit, outre **C**, du dioxyde de soufre et du chlorure d'hydrogène.

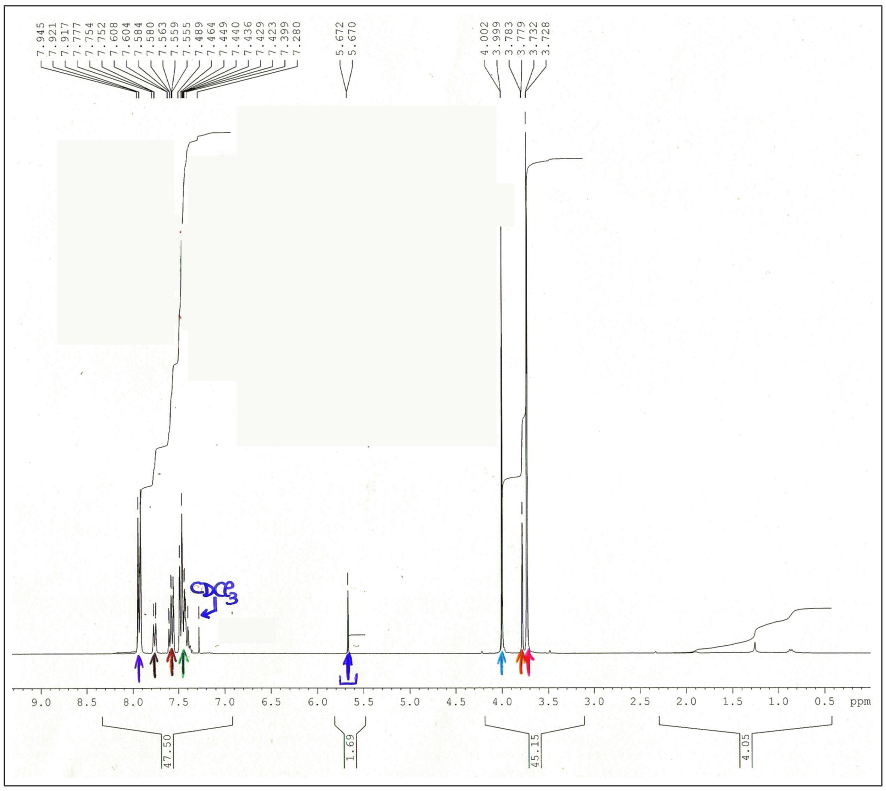


FIG. 4 – Spectre de RMN de **B**

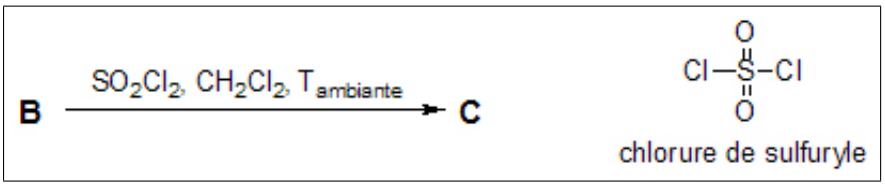


FIG. 5 – Chloruration de **B**

Q 9 - SO_2Cl_2 est un agent chlorurant puissant. Un produit secondaire se forme facilement au cours de cette réaction. Quel est-il ?

En vue d'éliminer le produit secondaire précédemment identifié, une purification est effectuée avant la troisième étape. Cette troisième étape consiste à convertir **C** en **D**

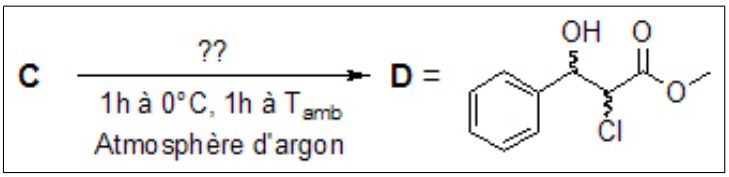


FIG. 6 – Synthèse de **D**

Q 10 - À quelle classe de réaction chimique la transformation **C** → **D** appartient-elle ? Quel réactif et quel solvant pourraient être utilisés pour cette étape ? Si, de plus, il fallait transformer le groupe méthoxycarbonyle (la fonction ester) en groupe hydroxyméthyle CH_2OH, quel réactif faudrait-il utiliser ?

Une hydrolyse du milieu est réalisée à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium,

puis le contenu de la phase organique est extraite au dichlorométhane, évaporée et séchée en vue de procéder à l'étape suivante.

Q 11 - Quel est le but de cette hydrolyse ?

Q 12 - Les quantités suivantes de réactifs ont été mises en œuvre : 2,00 g de **C**, 0,11 g du réactif inconnu (excès). On obtient 1,95 g de composé **D** après purification du mélange réactionnel. Calculer la valeur du rendement de la transformation.

Dans l'étape suivante, l'alcool **D** est mis en présence de 1,3 équivalent molaire de DBU (1,8-diazabicyclo [5.4.0]undéc-7-ène), sous atmosphère d'argon et en solution dans le dichlorométhane pendant 2 heures, sous agitation magnétique. Le DBU est une base engagée dans un couple de pK_A voisin de 12.

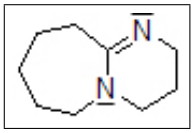


Fig. 7 – Structure du DBU

Q 13 - Écrire les structures de Lewis des deux acides conjugués possibles pour le DBU, issus de la protonation de l'un ou l'autre des atomes d'azote de ce composé. Quel est le plus stable ? Justifier la réponse.

Q 14 - Considérons la réaction acide-base caractérisée par l'équation de réaction suivante, où ROH représente un alcool :

$$\mathrm{ROH} + \mathrm{DBU} = \mathrm{RO}^- + \mathrm{DBUH}^+ \qquad (1)$$

Quel est l'ordre de grandeur du pK_A du couple ROH/RO$^-$, à une unité près ? En déduire l'ordre de grandeur de la constante d'équilibre $K°$ de cette équation et la proportion d'alcool déprotoné lorsque le DBU et l'alcool sont introduits en proportions stœchiométriques.

Q 15 - La réaction de **D** avec le DBU conduit à la formation de **E**, de formule brute $C_{10}H_{10}O_3$. Représenter **E** et nommer les groupes caractéristiques présents. D'après la question précédente, quel est le rôle du DBU ? Quel gaz se dégagerait pendant la transformation si le DBU n'était pas présent ? En déduire son second rôle.

Une fois neutralisation, extraction et séchage réalisés, l'étape suivante peut être réalisée. Dans un mélange acétone-eau sont introduits successivement 1 équivalent molaire de **E** ; 2,5 équivalents molaires d'azoture de sodium (Na^+, N_3^-) et 0,4 équivalent molaire de chlorure d'ammonium. Le milieu réactionnel est porté à reflux du solvant (température voisine de 80 °C pendant deux heures).

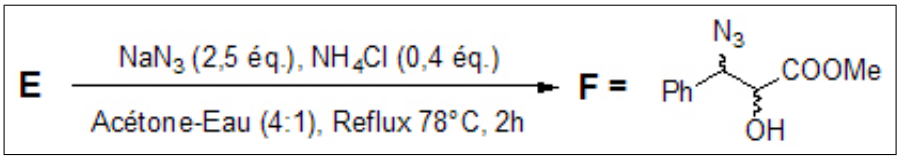


Fig. 8 – Synthèse de l'azoture **F**

Q 16 - L'anion azoture est un composé nucléophile non basique. En donner une formule de Lewis qui respecte la règle de l'octet.

Q 17 - L'expérience montre que l'attaque de ce nucléophile est régiosélective. Proposer un mécanisme pour cette transformation, permettant d'expliquer sa régiosélectivité.

Le solvant est évaporé, puis le composé **F** est purifié.

La dernière étape s'effectue de la manière suivante : 652 mg de l'azoture **F** sont introduits dans un ballon avec 10 mL d'acétate d'éthyle (solvant), puis 65 mg de palladium sur charbon (Pd/C). Ce ballon est maintenu sous atmosphère de dihydrogène. Dix minutes plus tard, 965 mg de dicarbonate de di-*tert*-butyle y sont introduits. La transformation se déroule pendant 4 jours à la température ambiante, toujours sous pression de dihydrogène.

Il est précisé que le palladium sur charbon sert de catalyseur pour l'hydrogénation de l'azoture en amine **G**, comme indiqué sur la figure 9.

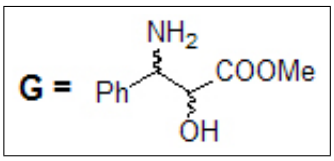


FIG. 9 – Structure de l'amine **G**

L'ajout de dicarbonate de di-*tert*-butyle (noté $(Boc)_2O$) permet la protection de l'amine en « carbamate » :

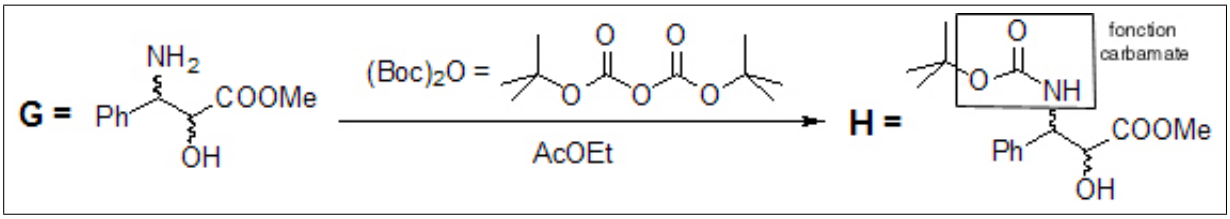


FIG. 10 – Protection de **G** en carbamate **H**

Q 18-1 - Rappeler le mécanisme de formation d'un amide par réaction entre un ester RCOOR' et une amine primaire R''NH_2.

Q 18-2 - Par analogie avec la réponse précédente, proposer un mécanisme de conversion de **G** en **H**, sachant qu'il se forme, dans la transformation, du dioxyde de carbone et du 2-méthylpropan-2-ol comme sous-produits.

Q 19 - Une masse de 818 mg de **H** est obtenue après traitement. Calculer le rendement de la séquence hydrogénation – protection.

Q 20 - Attribuer les différents signaux observés en RMN du noyau d'hydrogène (spectre enregistré à la fréquence de 300 MHz) aux différents noyaux des atomes d'hydrogène de **H**. Les signaux donnés par les protons directement liés aux hétéroatomes O et N seront attribués de façon globale, sans plus de précision.

TAB. 2 – Spectre de RMN ^{1}H (300 MHz, solvant $CDCl_3$, 25°C) de **H**

δ/ppm	1,43	2,83	3,71	4,60	5,10	5,58	7,20-7,33
Multiplicité	singulet	singulet	singulet	singulet	doublet	doublet	massif
Intégration	9H	1H	3H	1H	1H	1H	5H
Constante de couplage J/ **Hz**					6,7	6,7	