Première partie

Aspects choisis de la chimie du groupe 2

Au cours de ce problème, nous allons examiner successivement quelques aspects de la chimie d'éléments du groupe 2 : magnésium, calcium, strontium et baryum. En premier lieu, il s'agira de dégager les propriétés essentielles de ces éléments dans leurs réactions d'oxydation à l'air. Dans une seconde partie, on s'intéressera à l'extraction sélective par des solvants organiques d'ions métalliques du groupe 2 à l'aide de surfactants non ioniques.

LES TROIS PARTIES PEUVENT ETRE TRAITÉES DE FAÇON TRÈS INDÉPENDANTE.

QCM introductif

Question n°1. Deux éléments du groupe 2 ne figurent pas dans la liste donnée ci-dessus. Il s'agit :
☐ du béryllium
☐ de l'astate
☐ du bismuth
☐ du radium

Question n°2. Quel est le nom commun des éléments du groupe 2 ?
☐ les alcalins
☐ les alcalino-terreux
☐ les chalcogènes
☐ les terres rares

Question n°3. La poudre MgO est utilisée par les gymnastes afin d'éliminer les désagréments liés à la transpiration lors de leur passage sur agrès. Il s'agit :
☐ de l'oxyde de magnésium (I)
☐ de la magnésie
☐ de la chaux magnésique éteinte
☐ de la magnétite

Question n°4. La calciothermie est un procédé industriel utilisant le calcium et :
☐ permettant l'obtention de vapeurs de calcium par chauffage intense
☐ permettant de récupérer l'énergie thermique générée par l'hydrolyse du calcium
☐ permettant l'obtention de métaux très réducteurs à partir de leur oxyde
☐ permettant l'obtention de métaux peu réducteurs à partir de leur oxyde

Question n°5. Le strontium sert principalement :
☐ d'agent conservateur pour les cucurbitacées
☐ dans la fabrication des diodes électroluminescentes bleues
☐ pour la composition feux d'artifice rouges
☐ comme traitement sélectif dans le traitement de l'ostéoporose

1 Réactions d'oxydo-réduction par voie sèche

Les métaux du groupe 2 réagissent en général de façon violente avec le dioxygène de l'air, à l'exception du premier d'entre eux (métal noté M_x). Dans la réaction mise en jeu, il se forme l'oxyde métallique solide correspondant.

1 - Donnez l'équation de réaction ajustée de la réaction d'oxydation du magnésium en oxyde de magnésium par le dioxygène.

2 - Dans le cas du métal M_x, on remarque qu'il se forme rapidement une couche protectrice d'oxyde métallique à la surface du métal. Expliquez la raison pour laquelle, même si une réaction similaire au cas du magnésium a lieu, celui-ci ne brûle pas dans le dioxygène. Connaissez-vous le nom du phénomène mis en évidence ?

Fig.1 – Combustion d'un ruban de magnésium dans l'air.

Le strontium et le baryum, en brûlant dans le dioxygène, donnent lieu, en plus de la formation des oxydes métalliques classiques, à celle de peroxydes métalliques, de formules respectives SrO_2 et BaO_2.

3 - Ajustez l'équation de la réaction de formation du peroxyde de baryum.
Le peroxyde de baryum est un solide ionique de formule (Ba^{2+}, O_2^{2-}).

4 - Donnez une formule de Lewis pour O_2^{2-}. Quel est l'indice de liaison entre les deux atomes d'oxygène ?

5 - Seuls le strontium et le baryum donnent lieu à la formation de peroxydes métalliques stables, contrairement au magnésium et au calcium. Nous allons tenter de le comprendre à l'aide de considérations électroniques très simples.

5.1 - On considère l'approche longitudinale d'un ion M^{2+} (M : métal du groupe 2) sur O_2^{2-}. Illustrez sur un schéma légendé l'effet de cette approche sur la distribution de la charge entre les deux atomes d'oxygène de O_2^{2-}.

5.2 - Montrez qu'il est possible d'envisager une rupture hétérolytique de la liaison covalente entre les deux atomes d'oxygène et ajustez l'équation de réaction correspondante. Cette rupture est-elle plus ou moins facile si la densité de charge est plus élevée sur le cation M^{2+} ?

5.3 - La densité de charge est-elle plus ou moins grande sur les ions Mg^{2+} et Ca^{2+} que sur les ions Sr^{2+} et Ba^{2+} ? Vous justifierez soigneusement votre réponse à partir de considérations sur le rayon ionique de ces cations métalliques. Déduisez-en une explication de l'instabilité des peroxydes de magnésium et de calcium.

Dans l'air, les métaux du groupe 2 réagissent également avec le diazote pour former des composés appelés nitrures métalliques. Par exemple, le résidu solide issu de la combustion du magnésium dans l'air est en réalité un mélange de l'oxyde et du nitrure de magnésium Mg_3N_2 (voir Fig. 1).

6 - Donnez l'équation ajustée associée à la réaction du magnésium avec le diazote. L'élément azote subit-il ici une oxydation ou une réduction ?

7 - Rappelez la formule de Lewis de N_2. Pourquoi est-il a priori difficile de rompre la liaison covalente entre les deux atomes d'azote de cette molécule ?

La rupture de cette liaison covalente est un sujet majeur de recherche depuis une cinquantaine d'années. En réalité, peu de systèmes catalytiques (à base de métaux de transition) sont susceptibles de la réaliser tout en fournissant un composé encore suffisamment haut en énergie pour subir des transformations conduisant à des composés azotés fonctionnalisés. Seuls des systèmes enzymatiques très élaborés sont capables de catalyser de telles réactions[1], et la transformation industrielle du diazote en ammoniac (procédé Haber-Bosch) s'effectue dans des conditions si lourdes qu'elles nécessitent la consommation de 1 % de l'énergie mondiale ![2]

[1] O. Einsle, F. Akif Tezcan, S. L. A. Andrade, B. Schmid, M. Yoshida, J. B. Howard, D. C. Rees, *Science* **297** (2002) 1696

[2] G. Ertl, in *Nobel Lecture* (2007) `http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2007/ertl-lecture.html`

2 Extraction d'ions métalliques en phase organique[3]

L'extraction des minerais naturels conduit, après de multiples traitements (thermiques, acido-basiques...), à l'obtention de solutions aqueuses des divers cations métalliques du groupe 2 qui doivent ensuite être séparés en vue d'une utilisation spécifique à chaque élément. Outre l'utilisation de membranes sélectives au transport de certains cations, l'industrie s'intéresse activement à des technologies de séparation à grande échelle utilisant l'extraction sélective de complexes cationiques des métaux du groupe 2 par des solvants organiques.

Dans ce problème, nous étudions l'extraction de ces cations en solution aqueuse (solutions de sels MX_2, X^- étant le contre-anion) par un solvant organique, le 1,2-dichloroéthane, en présence de DNP (2,5-DiNitro-4-*t*-octylPhénol), noté HL, à l'aide d'un agent de complexation du cation M^{2+}, le PEGP (Éther Polyéthylène Glycol mono-*p*-nonylPhénylique), molécule neutre également appelée surfactant (voir Fig. 2).

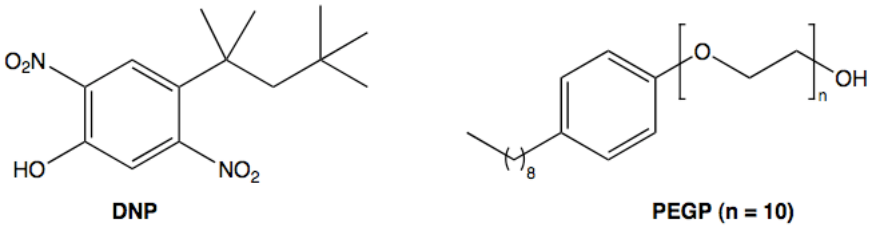


Fig.2 – Formules de HL et PEGP.

8 - La déprotonation du DNP (HL) conduit à la base conjuguée L^-. Dessinez L^-. Quelle partie de cette molécule la rend-elle soluble dans les solvants organiques ?

Dans un premier temps, nous étudierons le procédé d'extraction, puis nous nous intéresserons à l'influence du cation M^{2+}, du pH, de la concentration en PEGP et du contre-anion X^- sur l'efficacité du procédé.

2.1 Équilibre d'extraction

Pour étudier l'influence de divers paramètres dans l'efficacité de l'extraction des différents cations M^{2+}, 7 mL d'une solution aqueuse à environ 0,1 mol L^{-1} d'un sel MX_2, tamponnée à un pH choisi (mélange diéthanolamine–HCl) sont placés dans un tube à centrifuger. On ajoute 7 mL de 1,2-dichloroéthane dans lequel ont été dissous le PEGP et le DNP (concentrations de l'ordre de 10^{-5} à 10^{-4} mol L^{-1}). Le tube est agité pendant 20 minutes et les phases sont séparées par centrifugation. Des mesures spectroscopiques permettent ensuite de déterminer la concentration en HL dans la phase organique.

9 - Le pK_a du couple ion diéthanolammonium/diéthanolamine est de p$K_a(H_2NR_2^+ \ / \ HNR_2) = 8{,}9$. On souhaite préparer 100 mL d'une solution aqueuse à pH = 8,0. Pour cela, on dispose d'acide chlorhydrique à $c_{HCl} = 1,0$ mol L^{-1} et de $V_0 = 100$ mL d'une solution à $c_{0m} = 0,30$ g L^{-1} de diéthanolamine. Calculez le volume V (qu'on supposera petit devant 100 mL) d'acide chlorhydrique que l'on doit ajouter à cette solution pour obtenir une solution tampon au pH désiré.
On donne : $M(HNR_2) = 105,1$ g mol^{-1}.

10 - HL montre un pic d'absorbance à 360 nm ($\varepsilon = 6500$ dm^3 mol^{-1} cm^{-1}), alors que celui de L^- se situe à 460 nm. Les mesures spectroscopiques à 360 nm, dans une cuve de longueur $\ell = 10$ mm, permettent d'évaluer la concentration en HL dans la phase organique. Rappelez l'expression de l'absorbance A à la longueur d'onde de la phase organique en fonction de [HL]. Comment appelle-t-on la loi correspondante ?

On peut décrire l'équilibre d'extraction par l'équation de réaction suivante, où les indices $_o$ et $_w$ se réfèrent respectivement à la phase organique et la phase aqueuse :

$$M^{2+}{}_{(w)} + p\ PEGP_{(o)} + m\ HL_{(o)} + (2-m)\ X^-{}_{(w)} = [M(PEGP)_pL_mX_{2-m}]_{(o)} + m\ H^+{}_{(w)}$$

11 - Le but des expériences réalisées est de déterminer :

[3] D'après Y. Sakai, H. Nakamura, M. Takagi, K. Ueno *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **59** (1986) 381-384

– les coefficients m et p dans les différents cas étudiés (M = Mg, Ca, Sr, Ba ; X = Cl, I, ClO_4, SCN, NO_3) ;
– la constante d'équilibre d'extraction relative à l'équation de réaction précédente :

$$K_{\text{ex}} = \frac{[\text{H}^+]_\text{w}^m\ [\text{M(PEGP)}_p\text{L}_m\text{X}_{2-m}]_\text{o}}{[\text{M}^{2+}]_\text{w}\ [\text{PEGP}]_\text{o}^p\ [\text{HL}]_\text{o}^m\ [\text{X}^-]_\text{w}^{2-m}\ c^{\ominus\, m-p-2}}$$

où toutes les concentrations sont prises à l'équilibre et $c^\ominus$ est la concentration standard : $c^\ominus = 1$ mol L^{-1}.

11.1 - Exprimez le logarithme décimal de D, rapport des concentrations $[\text{M(PEGP)}_p\text{L}_m\text{X}_{2-m}]_\text{o}/[\text{M}^{2+}]_\text{w}$, qui mesure la distribution des ions métalliques dans les deux phases, en fonction notamment du pH de la phase aqueuse tamponnée.

11.2 - Si l'on suppose qu'un seul ion L^- se coordonne à l'ion métallique M^{2+}, donnez l'expression de Q, rapport relatif à la distribution du DNP entre la forme coordonnée et la forme libre dans la phase organique (HL). Calculez le logarithme décimal de Q, notamment en fonction du pH de la phase aqueuse.
Ces deux quotients D et Q permettent d'évaluer l'efficacité de l'extraction des ions métalliques par la phase organique.

2.2 Détermination de la formule du complexe de coordination

Dans un premier temps, on compare, partant de solutions aqueuses de $CaCl_2$, de $SrCl_2$ ou de $BaCl_2$ de concentration 0,12 mol L^{-1}, l'évolution du quotient Q en fonction du pH, les concentrations en DNP et en PEGP étant fixées en phase organique, respectivement à $[\text{HL}]_\text{o} = 6,9\times10^{-5}$ mol L^{-1} et $[\text{PEGP}]_\text{o} = 5,0\times10^{-4}$ mol L^{-1}, avant la procédure d'extraction. Les résultats correspondants sont reportés sur la Fig. 3.

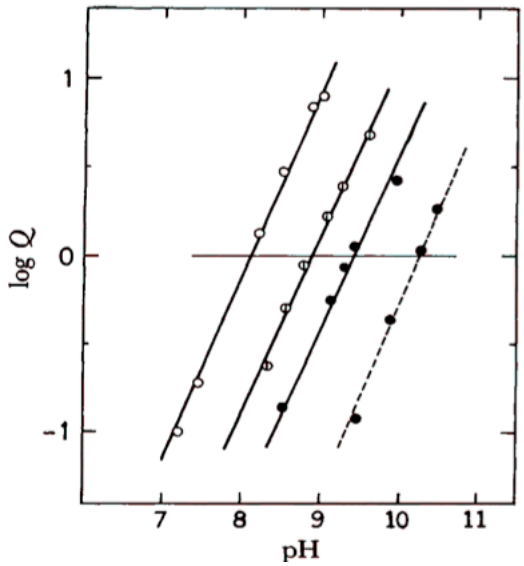


Fig.3 – Influence du pH sur le quotient Q. ○ : Ba^{2+}, ⦶ : Sr^{2+}, ● : Ca^{2+} ; lignes pointillées : $[\text{PEGP}]_\text{o} = 0$ mol L^{-1}.

12 - D'après la question 13.2, déterminez la valeur du coefficient m dans la composition du complexe extrait $[\text{M(PEGP)}_p\text{L}_m\text{X}_{2-m}]$, dans le cas où M = Ca, Sr ou Ba.

13 - D'après la Fig. 3, indiquez l'ordre d'extractibilité des différents cations Ca^{2+}, Sr^{2+} et Ba^{2+}.

Il est également possible de déterminer la valeur du paramètre p à l'aide de mesures du quotient D de distribution, en faisant varier la concentration en PEGP dans la phase organique. Pour ces mesures, on part de solutions aqueuses de $CaCl_2$, $SrCl_2$ et $BaCl_2$ de concentration 0,10 mol L^{-1}, et on fixe $[\text{HL}]_\text{o} = 5,0\times10^{-4}$ mol L−1. Les résultats sont reportés sur la Fig. 4.

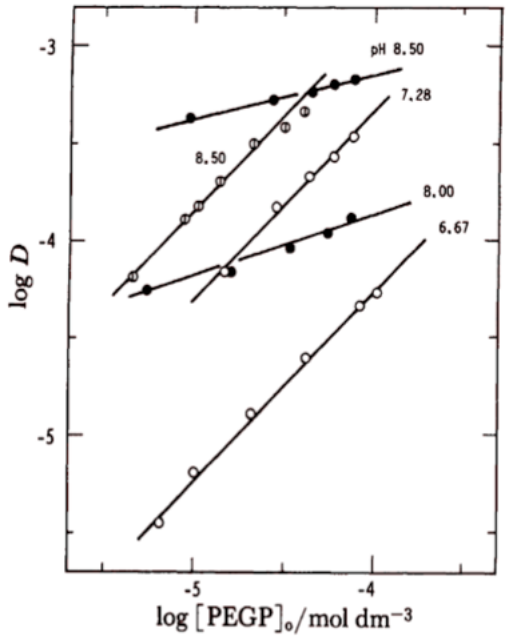


Fig.4 – Influence de $[\mathrm{PEGP}]_o$ sur le quotient D (○ : Ba^{2+}, ⦶ : Sr^{2+}, ● : Ca^{2+}).

14 - Dans la cas du strontium et du baryum, montrez que ces données sont compatibles avec un indice de coordination de 1 pour le PEGP.

15 - Le cas du calcium est plus compliqué à interpréter. Les pentes calculées pour les droites obtenues à pH = 8,00 et 8,50 sont respectivement 0,32 et 0,23. En prenant en compte le fait que le calcium est le cation le plus oxophile des trois cations M^{2+} considérés, c'est-à-dire que s'y coordonnent facilement des molécules d'eau, interprétez *qualitativement* l'ordre de grandeur des valeurs des pentes obtenues expérimentalement.

2.3 Influence du contre-anion et calcul de constantes d'équilibre d'extraction

L'équilibre d'extraction est aussi influencé par la nature du contre-anion X^-. Des expériences ont été réalisées sur différents sels de baryum, les résultats étant représentés sur la Fig. 5. Les concentrations initiales employées sont : $[\mathrm{PEGP}]_o = 5,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1}, $[\mathrm{HL}]_o = 6,9 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}. Pour la phase aqueuse, selon les expériences : $[Ba(ClO_4)_2]_w = 0,10$ mol L^{-1}, $[Ba(SCN)_2]_w = 0,087$ mol L^{-1}, $[BaI_2]_w = 0,103$ mol L^{-1}, $[Ba(NO_3)_2]_w = 0,101$ mol L^{-1}.

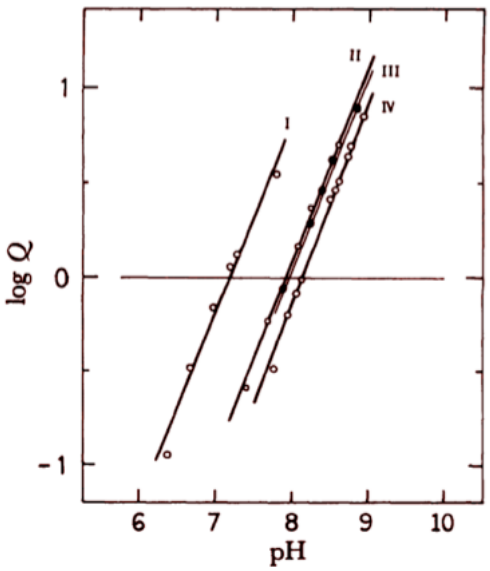


Fig.5 – Influence du contre-anion X^- sur le quotient Q. I : ClO_4^- , II : SCN^- ; III : I^- ; IV : NO_3^-.

16 - Nommez les anions NO_3^- et SCN^-.

17 - À partir de la Fig. 3 et de la formule établie à la question 13.2, évaluez, avec le nombre de chiffres significatifs adapté, $pK_{ex} = -\log K_{ex}$ pour les sels $BaCl_2$ et $SrCl_2$.

18 - D'après la Fig. 5, indiquez l'ordre d'extractibilité du cation Ba^{2+} en fonction du contre-anion employé, NO_3^-, SCN^-, Cl^-, ClO_4^- ou I^-. Pour cela, on calculera les valeurs de pK_{ex} correspondantes.

19 - En réalité, l'encombrement du ligand PEGP est très important, et le contre-anion X^- ne peut jouer le rôle de ligand dans le complexe $[M(PEGP)_pL_mX_{2-m}]$ dont on a supposé l'existence : l'espèce extraite dans la phase organique est la paire d'ions $\{[M(PEGP)_pL_m]^{(2-m)+}, (2-m)X^-\}$. Au regard de cette remarque, trouvez le lien entre la faible valeur de la constante d'extraction K_{ex} et l'hydrophilie de l'anion X^-. Peut-on proposer aux auteurs une amélioration du système afin d'accroître cette constante ?

20 - Ce procédé de séparation vous semble-t-il très efficace pour les cations du groupe 2 ? Argumentez.

Deuxième partie

Cinétique de la molécule unique

Depuis quelques années, des techniques de détection permettent d'observer en temps réel la position de molécules uniques. Ces techniques ont permis des descriptions très précises du fonctionnement de certaines enzymes. On s'intéresse ici plus particulièrement au fonctionnement du moteur F0-F1-ATPase. Ce moteur moléculaire peut transformer l'énergie chimique présente dans une molécule d'Adénosine TriPhosphate (ATP) en mouvement mécanique, ou à l'inverse synthétiser de l'ATP en utilisant un mouvement mécanique.

L'hydrolyse d'ATP correspond schématiquement à l'équation suivante :

$$\mathrm{ATP} + \mathrm{H_2O} = \mathrm{ADP} + \mathrm{Pi}$$

ADP est l'adénosine diphosphate, Pi un groupement phosphate.

Chaque jour, un être humain synthétise près de 70 kg d'ATP, dont le temps de vie est très court : le glucose permet de synthétiser de l'ATP, via le moteur F0-F1-ATPase dans les mitochondries, et ce dernier est consommé dans les cellules nécessitant un apport d'énergie (muscles par exemple).

1 - En supposant que l'eau est le solvant, quel devrait être la vitesse d'hydrolyse de l'ATP, si cette réaction correspondait à un acte élémentaire ? Cette vitesse sera exprimée en fonction de la concentration en ATP et de la constante de vitesse apparente k_{app} de la réaction.

2 - En déduire l'évolution de la concentration en ATP au cours du temps, en partant d'une concentration initiale $[\mathrm{ATP}]_0$.

Grâce à un système de régénération de l'ATP, il est possible de maintenir constante la concentration en ATP au cours du temps : l'ATP consommé lors de la réaction d'hydrolyse est régénéré par un autre système non étudié ici. Le suivi d'un moteur unique F0-F1-ATPase permet d'avoir accès la vitesse d'hydrolyse de l'ATP.

3 - Tracer, en gardant les hypothèses de la question 1., l'allure de la vitesse de la réaction d'hydrolyse pour différentes concentrations en ATP, $v = f([\mathrm{ATP}])$. Chaque point de cette courbe correspond à la vitesse de la réaction en régime stationnaire, pour une concentration en ATP donnée.

4 - La mesure expérimentale n'est pas directement la vitesse de la réaction, mais la vitesse de rotation d'un moteur F0-F1-ATPase. En supposant qu'à chaque tour de moteur, un nombre n_0 de molécules d'ATP soit consommé, relier la vitesse de rotation du moteur ω en tour s^{-1} à la vitesse de la réaction. On supposera que tous les moteurs tournent à la même vitesse.
La courbe expérimentale (ci-dessous) est-elle compatible avec le modèle précédent ?

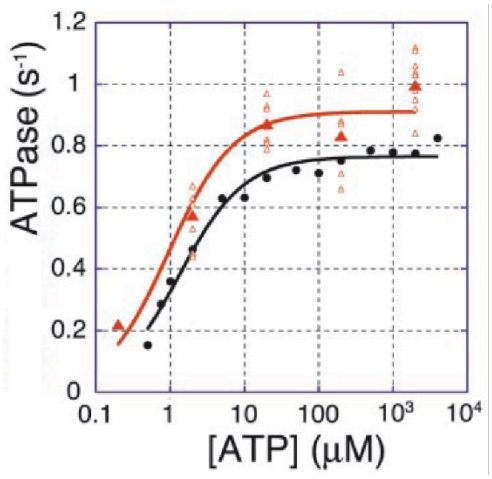


Fig. 1 – Vitesse de rotation de la F1-ATPase pour différente concentration d'ATP, à l'état d'équilibre (concentration en ATP fixée).

Michaelis et Menten ont développé un modèle pour rendre compte du comportement d'une enzyme. En notant E l'enzyme, S le substrat, ES le complexe enzyme-substrat et P le produit, ce dernier peut s'écrire :

$$\mathrm{E} + \mathrm{S} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{ES} \xrightarrow{k_2} \mathrm{E} + \mathrm{P}$$

5 - À l'aide de l'approximation de l'état stationnaire, exprimer la concentration en complexe enzyme-substrat en fonction de la concentration en enzyme [E] et en substrat [S].

6 - En partant d'une quantité initiale d'enzyme $[\mathrm{E}]_0$, exprimer [E] en fonction de [S], de k_1, k_{-1}, k_2 et $[\mathrm{E}]_0$.
La vitesse de la réaction s'écrit alors :

$$v = v_{\max} \frac{[\mathrm{S}]}{[\mathrm{S}] + K_\mathrm{M}}$$

où K_M est appelée constante de Michaelis.

7 - Exprimer $v_{\max}$ et K_M en fonction des données du problème. À quoi correspond $v_{\max}$?

8 - Tracer l'allure de la vitesse de la réaction d'hydrolyse de l'ATP en fonction de la concentration en ATP en supposant que E soit l'enzyme F0-F1-ATPase, S l'ATP et P l'ADP. Le modèle de Michaelis-Menten est-il compatible avec l'expérience de la Fig. 1 ?

Une seconde expérience a été réalisée, toujours en maintenant constante la concentration en ATP, et en mesurant la vitesse de la réaction d'hydrolyse, mais cette fois-ci en faisant varier la concentration en ADP.

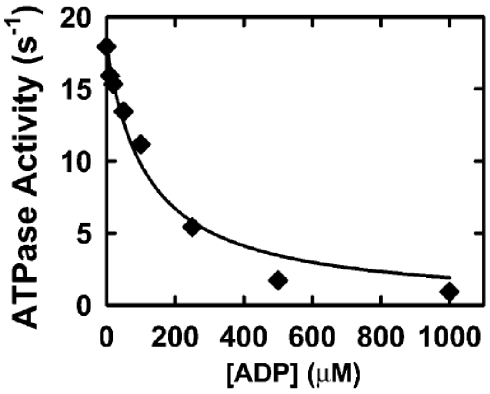


Fig. 2 – Vitesse de rotation de la F1-ATPase pour différentes concentrations en ADP, à l'état d'équilibre (concentration en ATP fixée).

9 - Peut-on expliquer ce résultat à l'aide du modèle de Michaelis-Menten ?

On peut compléter le modèle de Michaelis-Menten comme suit :

$$\mathrm{E} + \mathrm{S} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{ES} \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} \mathrm{E} + \mathrm{P}$$

Pour simplifier les calculs, on suppose que le premier équilibre est très rapide par rapport au second.

10 - Relier les concentrations [ES], [E] et [S] en faisant intervenir k_1 et k_{-1}. En écrivant la conservation de E, en déduire une relation entre [ES] et [S].
Si on se place en large excès de substrat, la concentration en [ES] est quasi-constante au cours de la réaction.

11 - Que vaut dans ce cas [ES] ? Ecrire dans ce cas l'équation vérifiée par la vitesse globale de la réaction (vitesse d'apparition de P) et la résoudre. Peut-on expliquer le résultat de la Fig. 2 ?

Suivi en molécule unique

On se propose désormais de mieux cerner le mécanisme d'hydrolyse de l'ATP par la F0-F1-ATPase en utilisant une approche molécule unique. On observe une enzyme unique, et on mesure son activité en fonction de divers paramètres. Lors de l'hydrolyse de l'ATP, la partie F1-ATPase effectue un mouvement de rotation, que l'on peut observer en couplant à la partie mobile un marqueur fluorescent.

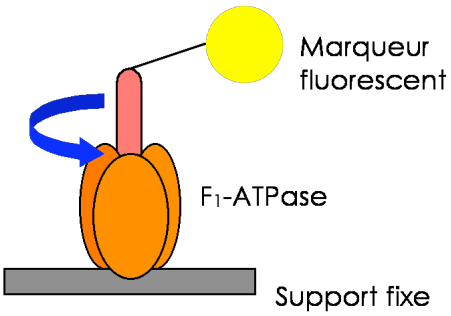


Fig. 3 – Schéma du montage expérimental : la F1-ATPase est fixée sur un support, et un marqueur fluorescent est attaché au rotor du moteur, légèrement en dehors de l'axe.

Dans cette construction, le marqueur fluorescent effectue une rotation sur un cercle de 55-60 nm de diamètre. Le marqueur, d'une taille de l'ordre de 10 nm, ne donne pas un point lorsqu'il est éclairé, mais une tâche de diffraction dont la taille est proportionnelle à λ, la longueur d'onde utilisée pour l'observation. D'après le critère d'Airy, deux tâches de diffraction sont séparables si leurs centres sont distants d'au-moins $\frac{\lambda}{2}$.

12 - Est-il préférable d'utiliser un laser bleu ou un laser rouge ? En utilisant la lumière visible, peut-on distinguer deux marqueurs distants de 60 nm ?

En pratique, une analyse *a posteriori* des images permet d'atteindre une précision de l'ordre de 1 à 2 nm, en utilisant un laser à 532 nm.

La première étape est de savoir combien de molécules d'ATP sont nécessaires pour faire tourner la F1-ATPase d'un tour complet.

13 - Peut-on répondre à cette question à l'aide de la mesure de la vitesse de rotation pour différentes concentrations d'ATP ? Détailler le raisonnement.

Pour tourner d'un tour complet, le moteur produit un travail qui compense le frottement visqueux du solvant. On fait l'hypothèse qu'un tour de moteur correspond à l'hydrolyse de n_0 molécules d'ATP. A chaque tour du moteur, l'énergie libérée par l'hydrolyse de n_0 molécules d'ATP est dissipée par frottement visqueux. Ce frottement visqueux dépend de la taille du marqueur fluorescent, et est proportionnel à la vitesse de rotation du moteur :

$$N_{\text{visqueux}} = \omega\,(\xi + A_0)$$

N_{visqueux} est ici le couple (en N m, analogue de la force pour un mouvement de rotation) dissipée par frottement, ω est la vitesse de rotation (en rad s^{-1}), ξ la contribution du marqueur fluorescent (en N m s), et A_0 la contribution (en N m s) du moteur F1-ATPase.

14 - En l'absence de marqueur fluorescent, en notant N le couple du moteur, quelle est la vitesse de rotation du moteur en fonction de A_0 ? On note cette vitesse ω_0.

15 - En déduire ω en fonction de N, ξ et ω_0.

En mesurant la vitesse de rotation du moteur pour différentes tailles du marqueur fluorescent, on obtient la courbe suivante.

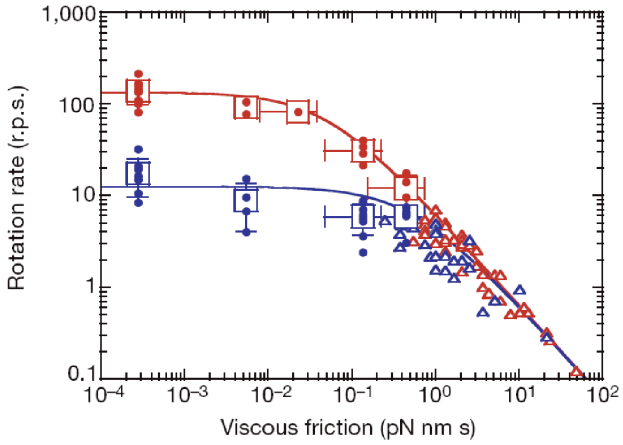


Fig. 4 – Vitesse de rotation (en tour s^{-1}) du moteur F0-F1-ATPase en fonction du frottement visqueux dû au marqueur fluorescent. La courbe du haut correspond à une concentration en ATP de 2 mM, celle du bas à une concentration de 2 μM.

16 - Cette courbe est-elle compatible avec le modèle précédent ? Donner l'expression des deux régimes limites. En déduire une estimation de la valeur du couple du moteur N, en pN nm.

Les articles de recherche donnent un couple du moteur entre 35 et 50 pN nm selon les expériences et la variété du moteur étudié. Un couple d'1 N m appliqué à un rotor qui tourne d'un tour complet correspond à un apport d'énergie de 2π J.

17 - Calculer l'énergie fournie par le moteur à chaque tour en kJ mol^{-1}. L'hydrolyse d'une mole d'ATP libère 30,5 kJ mol^{-1} dans les conditions standard. En supposant que le rendement du moteur est de l'ordre de 100 %, combien d'équivalents d'ATP sont consommés à chaque tour du moteur ?

En pratique, ce calcul est erroné car l'expérience a lieu hors équilibre. En se plaçant *in vivo*, le moteur fournit toujours un couple de 40 pN nm, et l'énergie libérée pour une mole d'ATP est dans ces conditions :

$$\mathcal{E} = \mathcal{E}^{\ominus} + \varepsilon \log \frac{[\mathrm{ADP}][\mathrm{Pi}]}{[\mathrm{ATP}]c^{\ominus}}$$

$\mathcal{E}^{\ominus}$ vaut ici $-30,5$ kJ mol^{-1}, ε vaut à la température ambiante 5,7 kJ mol^{-1}, $c^{\ominus}$ est la concentration standard : $c^{\ominus} = 1$ mol L^{-1}. Les concentrations cellulaires sont les suivantes (en mol L^{-1}) :

ADP	Pi	ATP
10^{-4}	10^{-3}	10^{-3}

18 - Toujours en supposant une efficacité proche de 100 %, combien d'équivalents d'ATP sont consommés à chaque tour du moteur ?

On cherche désormais à vérifier cette valeur par une observation directe du marqueur fluorescent. On peut en effet suivre la position de ce dernier au cours du temps :

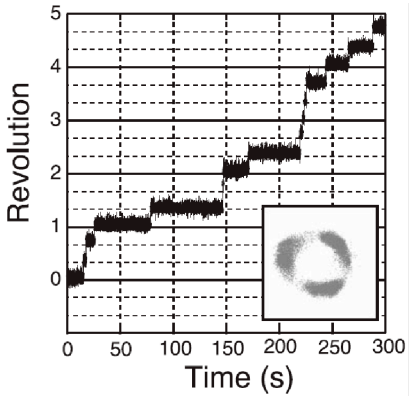


Fig. 5 – Suivi au cours du temps de la position angulaire du marqueur lumineux. On mesure cette dernière en nombre de tours effectués autour de l'axe.

19 - Interpréter la présence des positions préférentielles du marqueur, en reliant leur nombre au calcul de la question précédente. Comment qualifier la taille de chaque pas et le temps d'attente en chaque position ? À quoi sont dues les oscillations à chaque étape ?

Si l'on décroît la concentration en ATP, on peut observer de nouvelles positions préférentielles : en plus des trois positions précédemment observées à 120°, on peut distinguer trois nouvelles positions à 30° des précédentes.

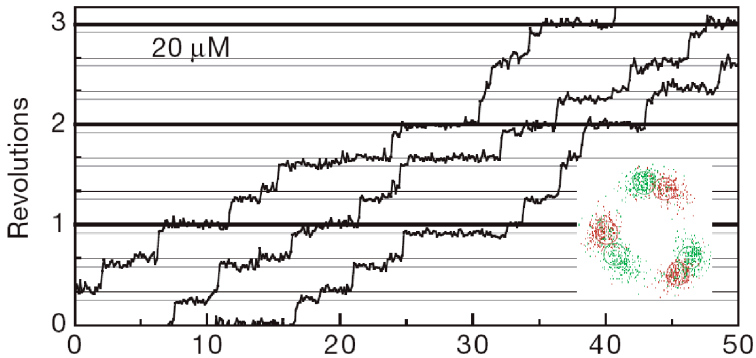


Fig. 6 – Position du marqueur fluorescent au cours du temps pour trois moteurs F0-F1-ATPase.

Avec les concentrations utilisées, on peut ici supposer que les réactions retour sont négligeables. La concentration en ATP est toujours maintenue constante par le milieu :

$$\mathrm{E} + \mathrm{ATP} \xrightarrow{k_1} \mathrm{E{-}ATP} \xrightarrow{k_2} \mathrm{E} + \mathrm{ADP}$$

20 - Donner la loi de vitesse vérifiée par [E-ATP]. En déduire [E-ATP]$= f(t)$.

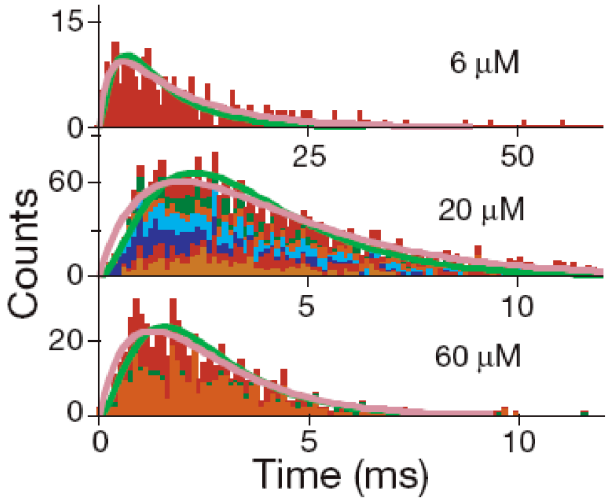
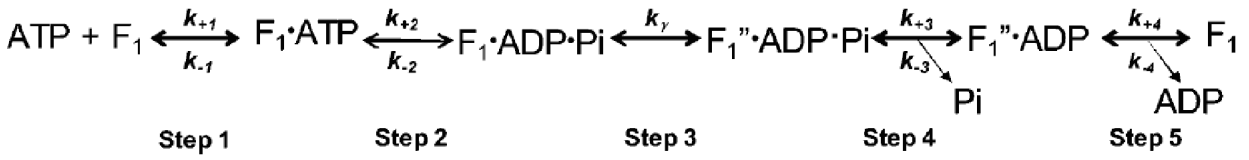


Fig. 7 – Pour chaque passage dans les nouvelles positions préférentielles, on y reste un temps t. On trace ici l'histogramme de ces temps d'attente pour 3 concentrations en ATP différentes.

21 - Quel est le lien entre l'histogramme ici tracé (chaque point correspond à un unique moteur F0-F1-ATPase) et la concentration [E-ATP] ?

22 - L'allure de ces courbes est-elle compatible avec le résultat de la question 20. ? Peut-on prévoir leur évolution en fonction de la concentration en ATP ?

Le schéma cinétique accepté de nos jours est un peu plus complexe :



Troisième partie

Étude de polymères par RMN et spectrométrie de masse

Données :

Masses molaires en g mol^{-1} : H 1,008 C 12,011 N 14,007 O 15,999 Na 22,990 Si 28,086

Prix Nobel de Chimie en 1987, Jean-Marie Lehn *a développé le concept de chimie supramoléculaire. Des macromolécules s'auto-assemblent par des liaisons non covalentes (interactions électrostatiques, liaisons hydrogène, force de* van der Waals *...) pour former des ensembles supramoléculaires. Cette partie de la chimie possède de nombreuses applications (caoutchoucs auto-cicatrisants, applications médicales (encapsulation et libération contrôlée de principes actifs), stockage de l'information ...). Dans le groupe du* Dr. Holger Frauenrath *à l'École Polytechnique Fédérale de Zürich (Suisse), une méthode de polymérisation originale a été développée. Dans cette approche, des macromolécules sont placées les unes à côté des autres par auto-assemblage, puis une réaction de polymérisation permet de lier de manière covalente les macromolécules entre elles. Ainsi la réaction de polymérisation est plus facile, plus contrôlée et peut être effectuée en solution pour des espèces très insolubles. Dans ce problème, nous allons nous intéresser à la synthèse d'une macromolécule pour ce type de réaction.*

Nous allons nous intéresser à la courte chaîne macromoléculaire. Avant, nous allons vous donner quelques définitions.

Polymère : Molécule obtenue par l'enchaînement du même motif appelé unité de répétition. Dans un polymère, le nombre d'unité de répétition est grand (de quelques dizaines à quelques dizaines de milliers) et n'est pas fixe d'une chaîne macromoléculaire à l'autre, les données utilisées sont donc des moyennes.

Monomère : Molécule précurseur du polymère.

Exemple : dans le polystyrène, le monomère est le styrène, et l'unité de répétition est ce qui est représenté entre parenthèse

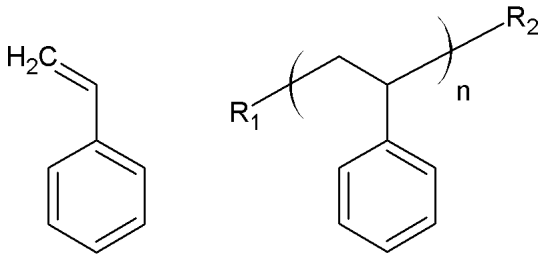


Schéma 1 – Styrène (monomère), polystyrène (polymère) avec unité de répétition.

Masse molaire en nombre M_n : est la masse molaire moyenne d'une chaîne macromoléculaire, en g mol^{-1}. Elle est donnée par la formule suivante :

$$M_\mathrm{n} = \frac{\sum_i n_i M_i}{\sum_i n_i}$$

où n_i est le nombre de macromolécules de masse M_i, contenant i unité de répétition. On peut de la même manière définir le degré de polymérisation moyen en nombre, qui représente le nombre moyen d'unités de répétition.

$$DP = \frac{\sum_i n_i i}{\sum_i n_i}$$

Masse molaire en masse M_w (en g mol^{-1}) :

$$M_\mathrm{w} = \frac{\sum_i n_i M_i^2}{\sum_i n_i M_i}$$

où n_i est le nombre de macromolécules de masse M_i, contenant i unité de répétition.

Dans ce cas, ce sont les fractions massiques et non les fractions molaires qui sont prises en compte. Cela a pour effet de donner plus d'importance aux chaînes les plus longues. Par exemple, pour une mesure de viscosité, la variable utilisée sera M_{w} et non M_{n} car les propriétés de viscosité sont déterminées par les chaînes les plus longues. On notera qu'on a toujours $M_{\mathrm{w}} > M_{\mathrm{n}}$.

Indice de polymolécularité : $I_{\mathrm{p}} = \frac{M_{\mathrm{w}}}{M_{\mathrm{n}}}$

On a donc toujours $I_{\mathrm{p}} > 1$; l'indice de polymolécularité vaut 1 dans le cas parfait où toutes les chaînes ont la même longueur. Plus celui-ci est grand, plus l'hétérogénéité dans les longueurs de chaînes est importante, c'est-à-dire que les chaînes sont deux à deux statistiquement de longueur très différente.

Autour de l'isoprène

La partie polymérique est formée de poly(isoprène) avec une terminaison amine. L'isoprène (Schéma 2) est un composé organique dont le squelette est présent dans de nombreuses molécules organiques, et est aussi le composant principal du caoutchouc sous sa forme macromoléculaire. Dans une première partie, nous allons étudier la réactivité de cette molécule, puis sa polymérisation anionique et enfin différentes méthodes de caractérisation du polymère obtenu.

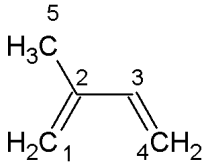


Schéma 2 – Formule de l'isoprène.

1 - Quel est le nom de l'isoprène dans la nomenclature systématique ?

2 - Pour connaître la réactivité de l'isoprène, nous allons dans un premier temps nous intéresser à un composé analogue, le butadiène. Quels sont les sites possibles d'une attaque nucléophile d'un nucléophile fort Nu^- sur le butadiène ? Justifier votre réponse, on raisonnera en particulier sur la stabilité de l'anion formé.

3 - On considère la molécule d'isoprène. Par analogie avec le butadiène, déterminer les sites possibles pour une attaque nucléophile. En vous référant à la stabilité de l'anion formé, montrer que le carbone 4 est le site préférentiel d'une attaque nucléophile.

Polymérisation de l'isoprène

La polymérisation de l'isoprène suit le mode opératoire suivant.

L'isoprène, un liquide incolore , (7,59 g, 111 mmol) est distillé sur du CaH_2 avant emploi. Un flacon de 100 mL rigoureusement sec, est rempli par du THF (30 mL) et le n-butyllithium (4,6 mL d'une solution 1,6 mol L^{-1} dans l'hexane, 7,4 mmol) est ajouté lentement via une seringue à -78°C. Sous une vive agitation, l'isoprène est ajouté aussi vite que possible, et la couleur de la solution vire du jaune à l'orange intense. La température est ajustée à 0°C et le mélange est laissé à agiter pendant 10 minutes avant d'être refroidi à -78°C. Puis le 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza- 2,5-disilacyclopentane (2,5 g, 8,9 mmol, voir schéma ci-dessous) est ajouté à l'aide d'une seringue et la solution se décolore en quelques secondes. Le bain refroidissant est retiré puis on laisse la solution agiter pendant 4 heures. Ensuite, on ajoute 40 mL d'une solution de HCl à 1 mol L^{-1}, et on laisse le mélange agiter pendant la nuit. Le mélange est ensuite purifié et on obtient 6,6 g du produit 1 sous forme d'une huile jaunâtre.

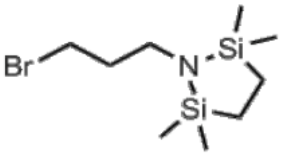
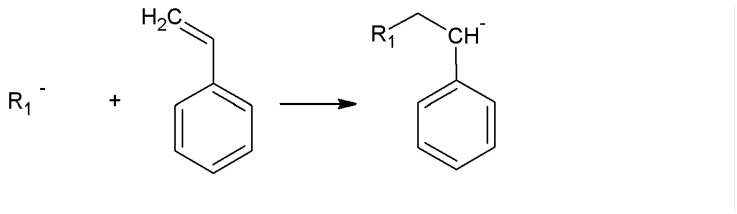


Schéma 3 – Formule du 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane

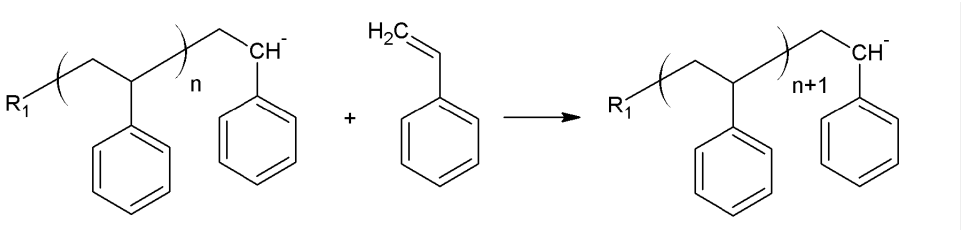
Nous allons analyser dans cette partie les différentes réactions qui ont lieu.

4 - Une polymérisation anionique idéale est composée de trois étapes. Chaque étape est illustrée par l'exemple de la polymérisation du polystyrène.

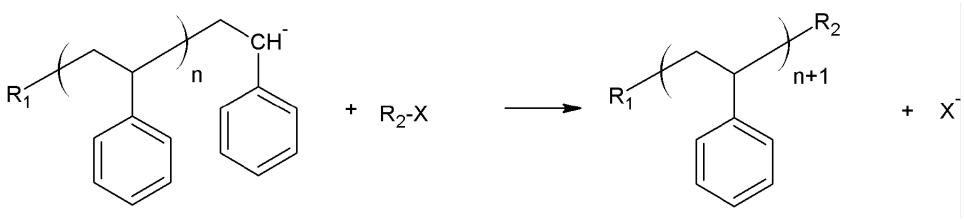
Amorçage : réaction entre le monomère et l'amorceur



Propagation : réaction entre la chaîne polymère et un monomère



Terminaison : réaction entre la chaîne polymère et un agent de terminaison.



L'amorceur est le n-butyllithium. Quel est approximativement le pK_a du couple concerné ? Donner le mécanisme de la réaction d'amorçage dans la réaction entre le n-butyllithium et l'isoprène. On rappelle ici que l'attaque nucléophile se fait sur le carbone 4 (résultat de la question 3).

5 - Montrer que la molécule issue de la réaction d'amorçage peut être considérée comme un nucléophile. En faisant apparaître les différentes formes mésomères de cette molécule, donner le mécanisme des réactions de propagation qui peuvent avoir lieu et montrer l'existence de deux unités de répétition possibles. On notera par ailleurs que les deux unités de répétition peuvent s'enchaîner sans ordre particulier.

6 - Tant qu'aucun agent de terminaison n'est ajouté, la chaîne de polymère en croissance a une extrémité réactive qui porte une charge négative, ce qui explique la couleur de la solution. L'agent de terminaison est le 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetraméthyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane (voir Schéma 3) représenté plus haut. Quel est le type de réaction entre la chaîne de polymère et cette molécule, et quel est le produit obtenu ?

7 - Dans la dernière étape, une amine primaire est obtenue par hydrolyse. Le silicium a une grande affinité pour l'oxygène de l'eau. Donner le produit de la réaction et proposer un mécanisme pour la réaction finale de déprotection de la fonction amine.

8 - Le composé 1 est dilué dans le toluène et réagit avec le dihydrogène en présence de palladium sur charbon. La réaction a lieu dans le toluène à 90°C pendant 5 jours. Donner le bilan explicite de la réaction $1 \longrightarrow 2$.

Caractérisation du polymère par RMN

Les résultats de la caractérisation par RMN ^{1}H du produit 1 sont rassemblés dans le tableau 1.

Tab. 1 – Déplacement chimique, forme, intégration et attribution des différents signaux RMN ^{1}H du composé 1.

δ (ppm)	Multiplicité	Intégration	Attribution
0,8–2,0	multiplet	141	
2,7–2,9	multiplet	2	
3,75	singulet	2	
4,5–5,2	multiplet	39	Oléfines terminales
5,5–5,9	multiplet	4	Oléfines internes

9 - De nombreux signaux se superposent. Attribuer les différents signaux du tableau 1. On ne demande pas de distinguer les signaux avec $\delta < 2$ ppm, mais seulement de dire à quel type de proton ils correspondent.

10 - À l'aide des signaux autour de 5 ppm, calculer le rapport des deux unités de répétitions possibles.

11 - Si la réaction a lieu dans un solvant apolaire, le ratio est inversé. Proposer une explication.

12 - L'expérience de RMN donne-elle accès à la masse molaire moyenne en nombre ou en masse ? Calculer cette masse molaire moyenne à partir des données RMN .

Caractérisation du polymère par spectroscopie de masse

Une méthode simple de caractérisation est la spectroscopie de masse. Cette méthode repose sur l'évolution d'une molécule ionisée dans un champ magnétique. La molécule organique est tout d'abord intégrée dans une matrice, puis elle est ionisée (dans notre cas, le polymère 1 est couplé avec un ion sodium et on observe le comportement de l'ensemble polymère + sodium). L'ensemble est alors accéléré dans un champ électrique, puis sa trajectoire dans un champ magnétique est observée. La trajectoire de la molécule dans un champ magnétique varie en fonction du rapport M/Z où M est la masse de la molécule ionisée et Z sa charge, et permet ainsi de séparer les différentes molécules selon ce rapport.

13 - L'intensité des différents pics est donnée dans le tableau ci-dessous.

Tab. 2 – Intensité des pics en fonction du rapport M/Z pour le polymère 1.

M/Z	Degré de polymerisation	Intensité du pic
1022		0,1284
1090		0,2876
1158		0,5272
1226		0,7912
1294		0,9723
1362		0,9781
1430		0,8056
1498		0,5433
1566		0,2999
1634		0,1325

Que vaut Z dans le cas présent ? Montrer alors que l'écart entre 2 pics correspond bien à la masse molaire d'une unité de répétition (on remarquera que les deux unités possibles ont la même masse molaire). À quel degré de polymérisation correspond le pic à $M/Z = 1158$?

14 - À l'aide des données fournies, attribuer le degré de polymérisation correspondant à chacun des pics. En déduire le degré de polymérisation en nombre DP_n défini au paragraphe 1. En déduire M_n puis I_p. (On donne $M_\mathrm{w} = 1280$ g mol^{-1}).

15 - Comparer ces valeurs avec celles obtenues précédemment.

16 - Comparer les deux méthodes de caractérisation.

Quatrième partie

Synthèse et étude d'acétals et d'hémiacétals

Un acétal (respectivement un hémiacétal) est un composé qui porte sur le même atome de carbone deux groupes alkoxy OR (respectivement un groupe alkoxy OR et un groupe hydroxyle OH). Ces composés existent à l'état naturel (les sucres sont d'excellents exemples d'hémiacétals cycliques) ou sont préparés au laboratoire ou dans l'industrie.

Dans ce problème, nous allons nous intéresser à la préparation de ces composés, à leur stéréochimie et à leur stabilité relative, notamment lorsqu'ils sont cycliques, puis à la synthèse d'une toxine spirocétalique, la talaromycine B. Deux voies de synthèse sont abordées, l'une très partiellement, l'autre totalement.

Signalons qu'en toute rigueur, un acétal doit comporter sur l'atome de carbone fonctionnel, un atome d'hydrogène et un groupe alkyle, en plus des deux groupes oxygénés. S'il porte deux groupes carbonés et pas d'atome d'hydrogène, on doit en toute rigueur l'appeler cétal, mais les deux appellations sont tolérées.

Trois exemples de tels composés sont proposés sur la figure 1 : le glucose, comme exemple d'hémiacétal cyclique, la talaromycine B, objet de la section 3, l'Époxone™, adjuvant chiral pour l'époxydation énantiosélective des alcènes (méthode de Shi), fabriquée et utilisée aussi bien au laboratoire à l'échelle de la dizaine de grammes que dans l'industrie à l'échelle de la centaine de kilogrammes !

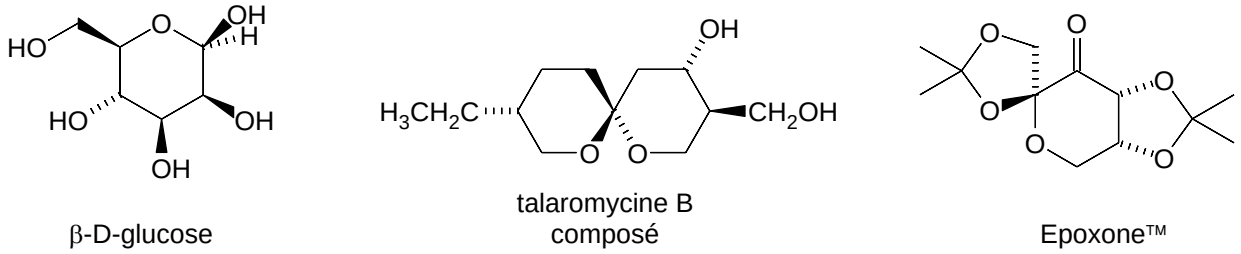


Fig. 1 – Structure de trois acétals ou hémiacétals

✌ Rappel – On rappelle qu'« écrire un mécanisme » signifie indiquer tous les intermédiaires apparaissant dans tous les actes élémentaires permettant de passer des réactifs apportés aux produits de la transformation, en faisant figurer par les flèches conventionnelles les mouvements des électrons.

1 Préparation et hydrolyse d'acétals

1.1 Analyse d'un protocole d'acétalisation

La méthode la plus générale de préparation d'un (a)cétal consiste à opposer un alcool (deux équivalents molaires) ou un diol (un équivalent molaire) à un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) : c'est l'*acétalisation* qui peut être inter- ou intramoléculaire. Voici un protocole expérimental (repris de la revue *Organic Syntheses*, Bible des expérimentateurs, qui ne comporte que des protocoles expérimentaux éprouvés !) relatif à la formation du cétal **2** issu de la 2-bromocyclopent-2-énone **1** [figure 2].

> Une solution de 22,0 g (0,137 mol) de 2-bromocyclopent-2-énone **1** fraîchement distillée, 21,8 g (0,351 mol) d'éthane-1,2-diol, 60 mg d'acide 4-méthylbenzènesulfonique monohydraté (APTS, encore noté TsOH) dans 1,5 L de benzène est portée à reflux pendant 64 heures. Le ballon est muni d'un appareillage de Dean-Stark, d'un réfrigérant ascendant et d'une garde à chlorure de calcium anhydre.
>
> Cette durée écoulée, la solution est refroidie à température ambiante, séchée sur carbonate de potassium et filtrée sur Celite (auxiliaire de filtration). Le solide est rincé par 150 mL de benzène. L'évaporation sous pression réduite du solvant conduit à une huile qui est distillée sous une pression de 0,7 mm de mercure pour conduire au composé **2** avec un rendement de 80%.

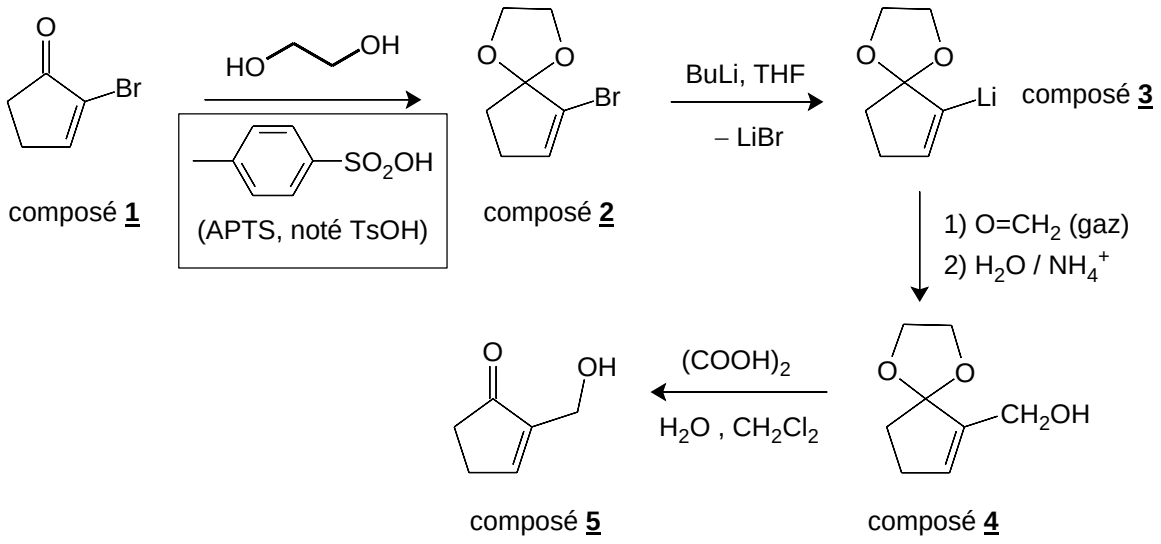


FIG. 2 – Synthèse d'un acétal cyclique et hydroxyméthylation d'un organolithien

1 - Écrire l'équation ajustée de réaction pour la transformation du composé **1** en composé **2**.

2 - Quel est le rôle de l'appareillage de DEAN-STARK ? Que se passerait-il si on procédait simplement par chauffage à reflux du solvant, en l'absence de ce dispositif ? Justifier qualitativement la réponse.

3 - Pour quelle raison le benzène devrait-il être remplacé par un autre solvant, si la manipulation était réalisée au lycée ?

4 - On propose deux solvants de remplacement : le dichlorométhane, de masse volumique $\rho = 1{,}33\,\mathrm{kg\ L^{-1}}$ et le cyclohexane, de masse volumique $\rho = 0{,}78\,\mathrm{kg\ L^{-1}}$. Lequel convient-il de choisir ? Justifier la réponse.

5 - Quel est le rôle de l'acide introduit ?

6 - En utilisant des notations simplifiées, proposer un mécanisme pour la transformation.

7 - Indiquer à quelle étape du mécanisme intervient le dispositif de DEAN-STARK et en quoi il permet à la transformation de se réaliser.

8 - Pourquoi choisit-on l'APTS et non l'acide sulfurique comme acide ?

9 - Justifier le choix du carbonate de potassium comme agent de séchage, au lieu du classique sulfate de magnésium.

1.2 Hydrolyse d'acétal

Le composé **2** est transformé par la séquence indiquée sur la figure 2 en composé **4** (les composés **3** et **4** ne sont ni purifiés ni isolés). Ce dernier est dissous dans du dichlorométhane en présence d'eau et d'acide oxalique $(COOH)_2$. Après agitation pendant 5 heures, le composé **5** est isolé avec un rendement de 46% en produit purifié, calculé par rapport au composé **2**.

10 - Pourquoi ces conditions opératoires suffisent-elles pour l'hydrolyse de l'acétal, comparées à celles mises en œuvre dans la synthèse du composé **2** ?

11 - Pourquoi convient-il d'agiter énergiquement le milieu réactionnel pour obtenir un bon rendement en composé **5** ?

12 - Quel a été le mécanisme de la transformation du cétal **4** en cétone **5** ? Est-il utile de le réécrire ? Justifier la réponse.

13 - Considérons les deux conditions d'hydrolyse : étape (2) du passage de **3** à **4** et hydrolyse du cétal **4**. Pourquoi l'acétal survit-il dans le premier cas et pas dans le second ? On indique les $\mathrm{p}K_\mathrm{A}$ des couples acidobasiques suivants, à la température $T = 298\,\mathrm{K}$:

- $NH_4^+(aq)/NH_3(aq)$: 9,2

- $H_2C_2O_4(aq)/HC_2O_4^-(aq)$: 1,3

14 - Revenons sur la transformation de **3** en **4**. On rappelle qu'un organolithien RLi a le même comportement que l'organomagnésien correspondant RMgBr, en plus virulent. Proposer un mécanisme pour la première étape du passage de **3** à **4**.

15 - Quel a été finalement le rôle joué par l'éthane-1,2-diol dans la transformation globale permettant de passer de la bromocyclopenténone au composé **5** ? Quelle réaction parasite a-t-on ainsi évité ?

1.3 Transacétalisation et élaboration d'un composé organique

Dans le cas où le substrat de départ est le 1,2-diol (ou un 1,3-diol), une autre méthode de synthèse d'acétals consiste à réaliser une *transacétalisation* avec un autre acétal, commercial cette fois, par exemple le 2,2-diméthoxypropane.

Dans une synthèse énantiosélective des talaromycines A et B, différente de celle que nous allons étudier dans la section 3, Iwata et coll. [*Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *42*, 339] utilisent la séquence décrite à la figure 3 pour préparer un intermédiaire de synthèse.

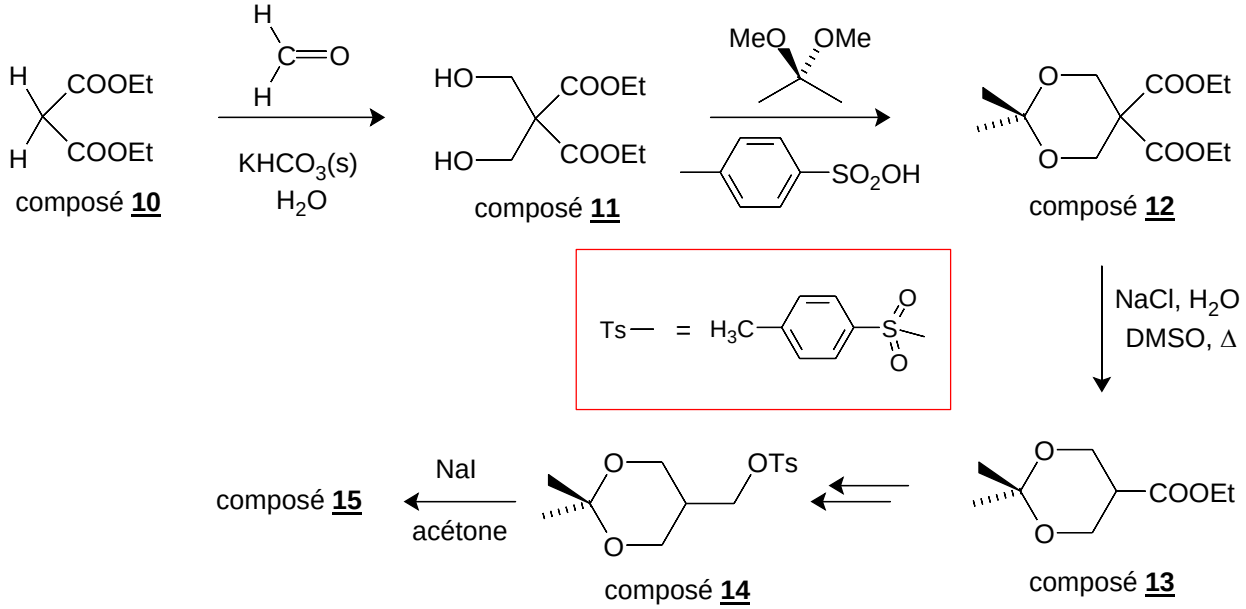


Fig. 3 – Transacétalisation et élaboration d'un intermédiaire de synthèse

Pour l'étape de passage du diol **11** à l'acétal cyclique **12**, le protocole suivi par les chimistes japonais est le suivant : 15,0 g de diol **11** (68,1 mmol) et 10 mg d'APTS monohydraté sont dissous dans 50 mL (0,41 mol) de 2,2-diméthoxypropane. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures, puis le méthanol formé est évaporé, le résidu est dilué dans l'éthoxyéthane, lavé avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Le résidu est enfin distillé pour conduire à l'acétal **12** avec un rendement de 92%.

16 - Écrire, au besoin avec des notations simplifiées, l'équation de réaction ajustée pour le passage du diol **11** à l'acétal cyclique **12**.

17 - Proposer un mécanisme pour la transacétalisation. L'APTS sera noté TsOH comme précédemment.

Revenons sur la préparation du diol **11**. Elle consiste à ajouter [*Organic Syntheses*, Coll. Vol. 5, 381 (**1973**) ; Vol. 40, 27 (**1960**)], à une solution aqueuse de méthanal (deux équivalents molaires) dans laquelle a été dissous une quantité sous-stœchiométrique d'hydrogénocarbonate de potassium, du malonate de diéthyle **10** [figure 3]. Après agitation pendant une heure à température ambiante, une solution aqueuse de sulfate d'ammonium est ajoutée et le contenu du milieu réactionnel est extrait avec de l'éthoxyéthane. Après traitement de la phase organique, le diol **11** est isolé avec un rendement de 75%.

18 - Le malonate de diéthyle est engagé dans un couple acidobasique de pK_A voisin de 15. Compte tenu de la nature du produit final obtenu et par analogie avec l'acidité des composés carbonylés, identifier le site acide correspondant et rendre compte de l'acidité notable du malonate de diéthyle.

19 - Des deux réactifs apportés, qui joue le rôle d'électrophile et de nucléophile dans la transformation ? Justifier la réponse.

20 - En déduire un mécanisme permettant de rendre compte de la formation du composé **11**.

21 - Pourquoi n'est-il pas possible d'utiliser des ions hydroxyde pour déprotoner le malonate de diéthyle ?

En général, le passage d'un diester du type $R_2C(COOEt)_2$ comme le composé **12** à un monoacide $R_2CHCOOH$ fait intervenir la séquence saponification – acidification du milieu – chauffage avec décarboxylation. Dans le cas de l'acétal **12**, il n'est pas possible d'employer cette séquence.

22 - Justifier cette affirmation.

Les auteurs utilisent, pour « se débarrasser » de l'un des groupes COOEt et obtenir le composé **13** noté $R_2CHCOOEt$, le chauffage (durée 24 heures, température 180 °C) du diester **12** dans le DMSO anhydre, solvant polaire non protogène (qui ne solvate pratiquement pas les anions) en présence d'un équivalent molaire de chlorure de sodium et deux équivalents molaires d'eau.

23 - Sachant qu'il est observé un dégagement gazeux, proposer un mécanisme pour la transformation du diester **12** en monoester **13** dans ces conditions expérimentales.

24 - Proposer un enchaînement réactionnel permettant le passage du composé **13** au tosylate **14**. Les mécanismes ne sont pas demandés, mais les conditions opératoires seront indiquées.

25 - Le tosylate **14** est transformé en composé **15** par action de l'iodure de sodium dans la propanone [figure 3]. Donner la structure du composé **15**. Quel est le mécanisme de la transformation ? Justifier la réponse. On rappelle que le groupe TsO^- est un excellent groupe partant.

Le spectre de RMN du noyau d'hydrogène du tosylate **14** a été enregistré en solution dans $CDCl_3$ à la fréquence de 300 MHz. Il est décrit dans le tableau 1. On indique que la présence d'atomes de carbone asymétriques dans la molécule rend anisochrones (non équivalents) les noyaux des atomes d'hydrogène des groupes méthylène CH_2 et que, dès lors, le couplage entre les noyaux peut apparaître sur le spectre. De même, des groupes usuellement isochrones peuvent perdre leur équivalence chimique.

TAB. 1 – Spectre de RMN du composé **14**

Index	déplacement chimique δ/ ppm	multiplicité	intégration	constantes de couplage J/ Hz
1	7,68	multiplet	2	
2	7,25	multiplet	2	
3	4,08	doublet	2	7,0
4	3,89	doublet de doublets	2	12 ; 3,5
5	3,57	doublet de doublets	2	12 ; 4,5
6	2,44	singulet	3	
7	1,87	d. de d. de doublets	1	7,0 ; 4,5 ; 3,5
8	1,32	singulet	3	
9	1,22	singulet	3	

26 - Attribuer autant que faire se peut les signaux aux noyaux qui en sont responsables. On pourra regrouper les résultats (déplacements chimiques, constantes de couplage) soit dans un tableau, soit les indiquer directement sur une représentation de la molécule où figureront tous les atomes d'hydrogène. Commenter

la multiplicité de chaque signal (sauf celle des signaux indexés 1 et 2). L'usage des motifs de couplage sera d'une grande aide, au moins autant que celui de la table de valeurs de déplacements chimiques...

2 Hémiacétals et stéréochimie

Nous nous intéressons dans cette section à la stéréochimie des hémiacétals cycliques, notamment ceux possédant un cycle à six chaînons. Dans un premier temps, nous envisageons quelques préliminaires sur les conformations et configurations des cycles de type cyclohexane, puis nous passons aux conséquences de ces propriétés sur la préparation et la stabilité de quelques acétals cycliques.

ATTENTION ! Aucune représentation spatialement illisible ne sera prise en compte.

27 - Rappeler les différentes conformations privilégiées du cyclohexane et les classer par ordre de stabilité décroissante.

28 - Représenter les deux conformations les plus stables du cyclohexanol. La conformation la plus stable (les proportions relatives sont 73/27) est celle où le groupe hydroxyle est en position équatoriale. Proposer une interprétation.

29 - Le cyclohexanol est-il chiral ? Justifier la réponse.

En solution dans un mélange eau – dioxane (75/25), Hurd et Saunders ont montré en 1952 [*J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5324] que le 5-hydroxypentanal **30** se cyclise spontanément, en présence d'un acide comme l'APTS, pour donner un mélange en équilibre de l'hémiacétal **31** (environ 94%) représenté en formule semi développée plane figure 4 et du composé initial **30** (environ 6%).

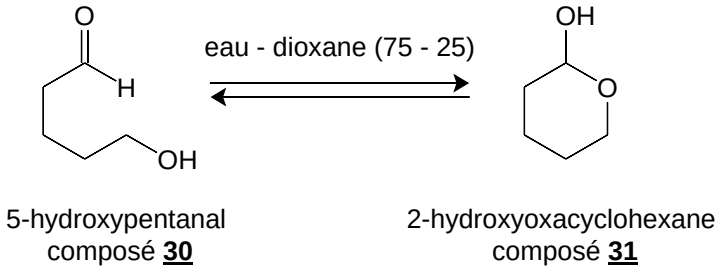


Fig. 4 – Cyclisation du 5-hydroxypentanal **30** en hémiacétal **31**

30 - L'hémiacétal **31** est-il chiral ? Le produit obtenu est-il optiquement actif ? Justifier précisément les réponses.

L'analyse stéréochimique montre que l'hémiacétal **31** existe sous deux conformations privilégiées dans les proportions 78/22 mais totalement inversées par rapport à ce que l'on trouve dans le cyclohexanol puisque c'est maintenant la conformation où le groupe OH est en position axiale qui est majoritaire. Il existe donc un effet qui vient contrebalancer celui invoqué pour rendre compte de la situation du cyclohexanol, c'est l'*effet anomère* qu'on ne cherchera ni à identifier ni à justifier (il faut pour cela disposer de la théorie des orbitales moléculaires sans laquelle, à partir d'un certain niveau, il est impossible de raisonner...).

31 - Considérons le spirocétal **36**, phéromone de la mouche de l'olive (*Dacus Oleae*) possédant le squelette bicyclique des talaromycines A et B [figure 5]. En tenant compte de l'effet anomère, représenter la conformation privilégiée de cette molécule, en respectant la représentation spatiale du cycle de gauche indiquée sur la figure 5.

32 - Le spirocétal **36** est-il chiral ? Justifier la réponse.

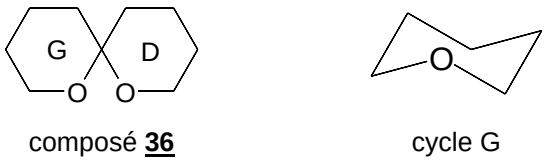


FIG. 5 – Structure d'un spirocétal

3 Autour de la talaromycine B

Les talaromycines sont des toxines aviaires produites par un champignon pathogène, *Talaromyces stipitatus*. Elles ont été isolées par D. LYNN et coll. en 1982 [*J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 7319]. Ces molécules, dont deux isomères biologiquement actifs, les talaromycines A et B, sont représentés sur la figure 6, possèdent un squelette spirocétalique. Elles agissent sur la contraction musculaire en bloquant les canaux potassiques.

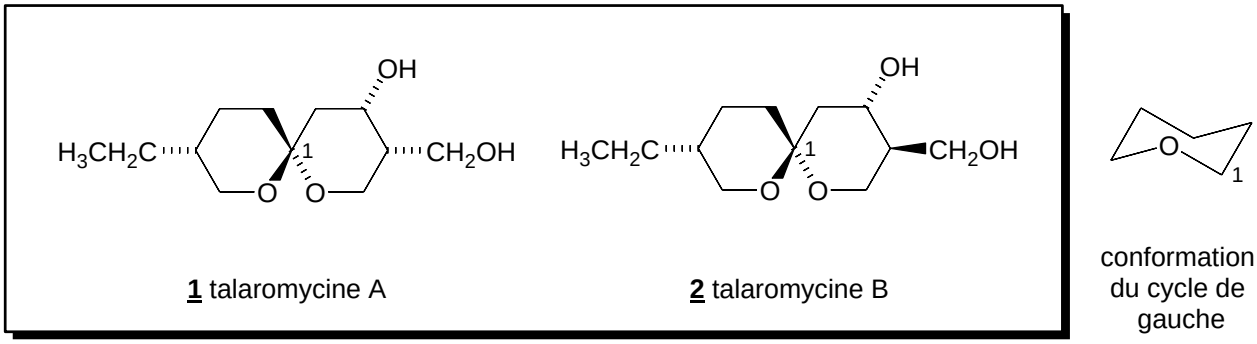


FIG. 6 – Structures des talaromycines A et B

L'objet de cette section est d'étudier une préparation de la talaromycine B sous forme racémique (seuls sont représentés les isomères biologiquement actifs). Elle repose sur le travail de S. L. SCHREIBER et T.J. SOMMER [*Tet. Lett.*, **1983**, *24*, 4781 et *Tet. Lett.*, **1985**, *26*, 1985]. L'originalité de cette publication réside dans l'analyse rétrosynthétique des deux talaromycines A et B qui fait apparaître un synthon commun, précurseur des deux composés.

La synthèse sera abordée dans l'ordre inverse de sa réalisation pratique, en respectant l'analyse rétrosynthétique proposée par les auteurs du travail expérimental.

3.1 Préliminaires

33 - Combien **la** talaromycine A **dessinée** sur la figure 6 possède-t-elle de stéréoisomères de configuration ? Justifier la réponse avec soin.

34 - Quelle est la relation stéréochimique entre les deux talaromycines A et B ?

35 - Représenter les deux talaromycines dans leur conformation la plus stable. Le cycle portant le groupe éthyle (cycle de gauche de la molécule) sera dessiné conformément à la figure 6, en tenant compte des résultats obtenus dans la section précédente. La représentation devra être faite sans ambiguïté, de manière à ce qu'apparaissent nettement directions axiales et équatoriales.

36 - Quelle est des deux talaromycines A et B, celle qui est *a priori* la plus stable ? Justifier la réponse.

3.2 Quelques étapes de la synthèse de la talaromycine B

L'étape finale de la synthèse consiste à transformer un groupe CH_2OH en groupe CH_2CH_3. Pour ce faire, le schéma synoptique de la figure 7 est proposé.

37 - Quel(s) réactif(s) faut-il utiliser pour réaliser chacune des deux étapes de ce processus ?

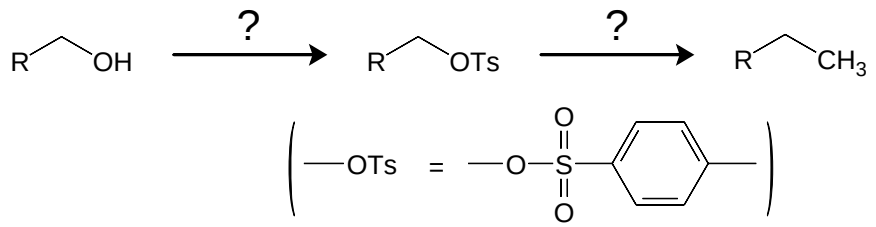


FIG. 7 – Passage d'un groupe CH_2OH à un groupe CH_2CH_3

Le synthon **40** représenté figure 8 est le précurseur commun des talaromycines A et B.

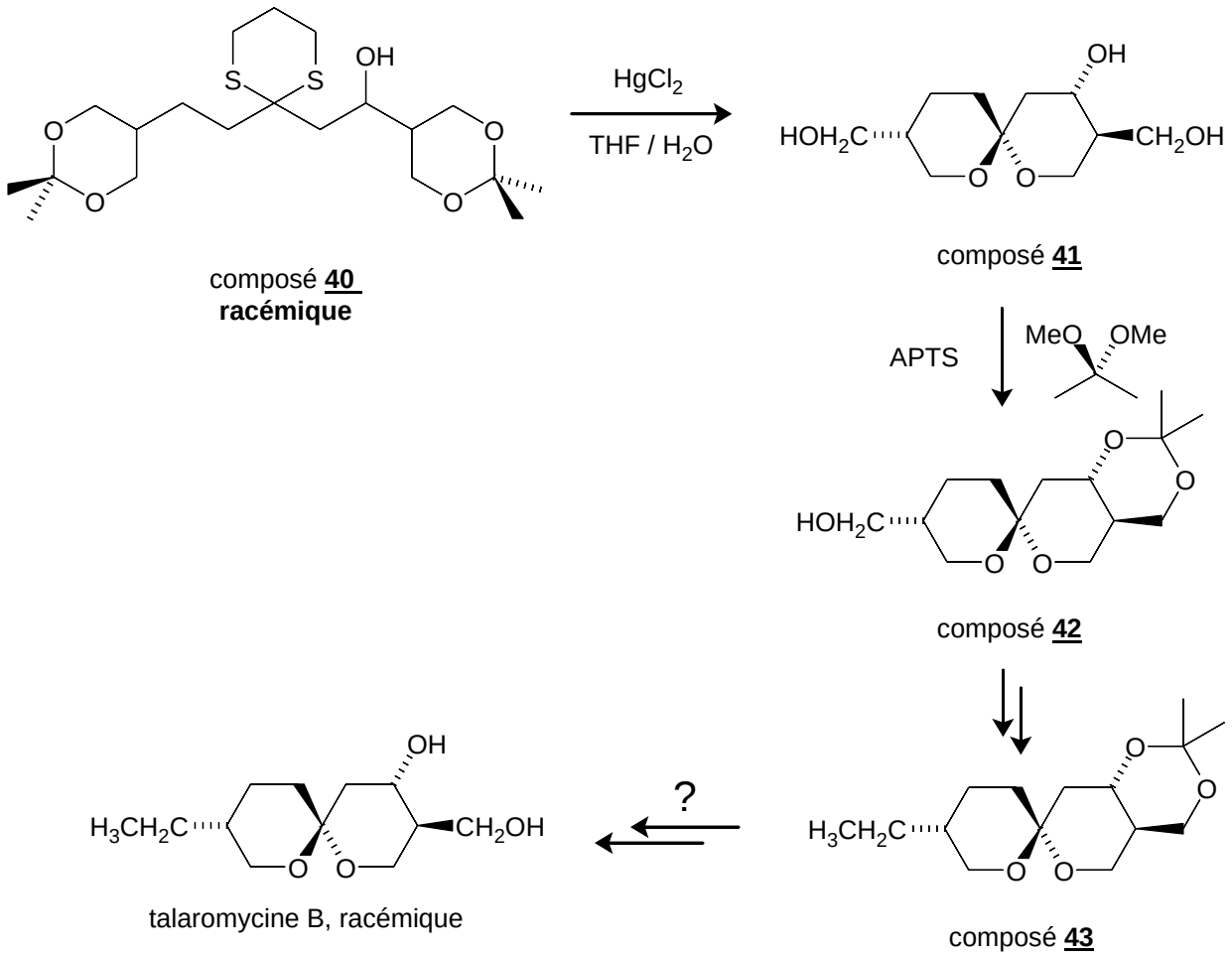


FIG. 8 – Schéma synoptique de l'élaboration de la talaromycine B à partir du synthon **40**

Il contient deux cycles dioxacylohexaniques et un cycle dithiacyclohexanique, ce dernier jouant dans le composé **40** un rôle comparable aux deux cycles dioxacylohexaniques, évoqué dans la section 1. L'hydrolyse du cycle dithiacyclohexanique en cétone et propane-1,3-dithiol est en revanche beaucoup plus difficile que celle d'un cycle dioxacylohexanique et nécessite par conséquent des conditions plus rudes : il faut utiliser, par exemple, une solution aqueuse de chlorure de mercure(II). Dans ces conditions, l'hydrolyse des cycles dioxacylohexaniques a aussi lieu. Pourquoi alors avoir choisi d'introduire dans le synthon **40** ce fameux cycle dithiacyclohexanique ? Eh bien parce qu'il permet, grâce à la réaction de COREY-SEEBACH, mise au point en 1975, de construire très élégamment ce synthon à partir d'un seul et même précurseur.

Le traitement du composé **40** par une solution aqueuse de chlorure de mercure(II) dans l'acétonitrile, solvant polaire, conduit à la formation du composé **41**, précurseur de la talaromycine B, avec une sélectivité supérieure à 10/1 par rapport au composé **41′**, précurseur de la talaromycine A. Sans purification, le milieu réactionnel est traité par du 2,2-diméthoxypropane en présence d'APTS. Avec un rendement de 65% par

rapport au composé **40**, il se forme le composé **42** qui est ensuite traité dans les conditions de la question 37 pour donner la talaromycine B sous forme protégée (composé **43**). Une dernière étape permet d'obtenir la talaromycine B [figure 8].

38 - Donner la structure du composé issu de l'hydrolyse totale du composé **40**. Interpréter alors la formation du composé **41** sans justifier pour l'instant la stéréochimie de celui-ci.

39 - Pourquoi la transformation du groupe CH_2OH en groupe éthyle doit être faite sur le composé **42** et non sur le composé **41** ?

40 - Expliquer la sélectivité de l'hydrolyse des deux acétals présents dans la molécule **43**, dans la dernière étape de formation de la talaromycine B.

41 - Il est possible de transformer totalement la talaromycine A en talaromycine B en plaçant la première en milieu acide (APTS en concentration $c = 0{,}1\,\mathrm{mol\ L^{-1}}$ dans le THF, à température ambiante). Proposer un mécanisme réactionnel (l'acide sera noté TsOH comme précédemment) et indiquer quelle est la force motrice de la transformation. S'agit-il d'une évolution sous contrôle cinétique ou thermodynamique ? Justifier la réponse.

42 - Expliquer enfin l'origine de la stéréosélectivité observée dans l'étape de formation du composé **41**.