

1 Questions à choix simple

Pour chaque question, il n'y a qu'une seule bonne réponse. Le barème est le suivant :

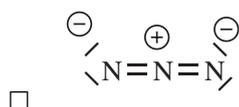
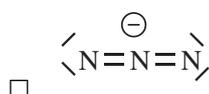
- Réponse correcte : 3 points
- Aucune réponse : 0 point
- Réponse incorrecte : -1 point

Si la note finale est négative, la note attribuée à cette partie sera de 0.

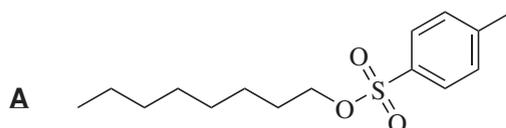
1. Quel est le symbole du mercure ?
 - Mo
 - Md
 - Hg
 - Hf
2. Parmi les propositions suivantes, quels sont les deux éléments qualifiés de métaux de transition ?
 - C et Fe
 - F et Cu
 - Ni et Co
 - Ti et Si
3. La tomographie par émission de positons permet de suivre par imagerie les éléments chimiques qui se désintègrent en libérant entre autres un positon 0_1e . Un des radiotraceurs adaptés pour cette imagerie est le fluor 18 (${}^{18}_9F$). Quel est l'isotope issu de sa désintégration ?
 - ${}^{18}_{10}Ne$
 - ${}^{17}_8F^+$
 - ${}^{18}_9F^-$
 - ${}^{18}_8O$
4. La première médaille que vous pouvez obtenir aux Olympiades Internationales est la médaille de bronze. Parmi les alliages ci-dessous, lequel compose le bronze ?
 - Cu/Sn
 - Cu/Ag
 - Cu/Zn
 - Cu/Hg
5. Soit une réaction $\alpha A = \beta B$ dont la constante de vitesse est k . Parmi les affirmations suivantes, cocher la réponse exacte :
 - La vitesse volumique (en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) de la réaction peut s'écrire $V = k \cdot [A]^\alpha$
 - Si la réaction est d'ordre 1 par rapport à A, le temps de demi-réaction vaut $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$
 - La vitesse volumique de la réaction (en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) est $V = -\alpha \times \frac{d[A]}{dt} = +\beta \times \frac{d[B]}{dt}$
 - Pour une transformation totale, le taux d'avancement maximal de la réaction dépend de la constante de vitesse de la réaction
6. On prépare 1,00 L de solution aqueuse (S) d'acide monochloroacétique, de formule chimique ClCH_2COOH . Le $\text{p}K_A$ du couple acide-base associé est égal à 2,8 et le pH de la solution obtenue est 1,9. Lors du titrage d'un prélèvement de 20,0 mL de cette solution par de l'hydroxyde de sodium de concentration molaire apportée $0,50 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, le volume équivalent mesuré est de 8,0 mL. Cocher la réponse exacte :
 - La constante de la réaction de dosage est égale à $10^{-11,2}$
 - À l'équivalence, le pH est neutre

- La concentration de la solution (S) est égale à $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
 - La solution (S) a pu être préparée en diluant 18,9 g d'acide monochloroacétique dans de l'eau distillée
7. Parmi les affirmations suivantes sur le thème de l'oxydoréduction, cocher la bonne réponse :
- Le soufre est un réducteur
 - La phénolphthaléine est un indicateur coloré d'oxydoréduction
 - La réaction d'ozonolyse est une coupure oxydante ménagée des alcènes
 - Un alcool secondaire mis en présence de permanganate de potassium en excès à chaud et en milieu acide peut s'oxyder de façon ménagée en acide carboxylique
8. Parmi les réactifs suivants, quel est celui permettant de caractériser la présence de dioxyde de carbone ?
- La liqueur de FEHLING
 - L'eau de chaux
 - L'oxalate d'ammonium
 - L'empois d'amidon
9. La chlorophylle est un pigment des végétaux photosynthétiques. Cocher la réponse exacte :
- Elle contient une série de quatre ions manganèse permettant de réaliser le processus photosynthétique
 - Sa structure est proche de celle d'une partie de l'hémoglobine (porphyrine), l'ion fer étant remplacé par l'ion magnésium
 - Elle est utilisée comme arôme dans les chewing-gums
 - Son spectre d'absorption présente une bande d'absorption intense dont le maximum est situé entre 500 et 600 nm
10. Soit une prairie de surface infinie contenant de l'herbe, des lapins et des renards. Les règles de vie sont les suivantes :
- Les lapins mangent de l'herbe. Ainsi, ils peuvent se nourrir et se reproduire. Cela augmente leur population.
 - Les renards mangent les lapins. Ainsi, ils peuvent se nourrir et se reproduire. Cela augmente leur population.
- Trouver parmi les quatre propositions suivantes, celle qui empêche la mort d'une des espèces désignée comme présente à l'instant initial en tenant compte de la différence d'ordre de grandeur des populations à l'instant initial :
- À l'instant initial, il y a plus de lapins que de renards et la quantité d'herbe est illimitée
 - À l'instant initial, il y a beaucoup plus de renards que de lapins et la quantité d'herbe est illimitée
 - À l'instant initial, il n'y a que des renards et la quantité d'herbe est illimitée
 - À l'instant initial, il n'y a que des lapins et la quantité d'herbe est limitée
11. La RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) :
- permet d'identifier tous les noyaux d'une molécule organique (C, H, N, O, etc.)
 - est une technique fondée sur l'étude du spin nucléaire des éléments
 - permet de mesurer le nombre absolu d'atomes d'hydrogène ^1H portés par un carbone
 - a conduit à une application médicale l'IRM : cette technique permet de détruire les tumeurs sans intervention chirurgicale

12. Le graphène, isolé en 2004, est un matériau aux propriétés étonnantes. Il s'agit d'une couche d'atomes de carbone disposés de façon ordonnée. Cocher la réponse exacte :
- Le graphène est un matériau très peu conducteur
 - La structure à l'état solide du graphène ressemble à celle du diamant
 - L'utilisation du graphène est envisagée pour rendre plus rapide les appareils électriques et donc diminuer leur consommation en énergie
 - Le graphène est susceptible de devenir un réservoir à hydrogène grâce à ses nombreuses cavités et aux fortes liaisons hydrogène qu'il est à même d'engendrer
13. Parmi les structures de Lewis représentées ici, quelle est celle correspondant à l'ion azoture N_3^- ?

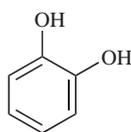
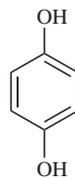


14. Un alcool primaire préalablement tosylé **A** et possédant une longue chaîne carbonée réagit avec de l'azoture de sodium (NaN_3) dans le *N,N*-diméthylformamide à 90 °C. Un seul produit est obtenu. Par quel type de réaction le produit final est-il obtenu ?



- S_N1
 - S_N2
 - A_N
 - E_2
15. Lors d'une extraction, la phase organique, non miscible à la phase aqueuse, se trouve en dessous de la phase aqueuse. Parmi les affirmations suivantes, cocher la bonne réponse :
- Le solvant organique peut être du dichlorométhane
 - Le solvant organique peut être de l'éther diéthylique
 - Le solvant organique peut être l'éthanol
 - Le solvant organique peut être de la saumure
16. Lors d'une extraction, une émulsion des deux solvants présents se crée dans l'ampoule à décanter. Que convient-il de faire ?
- Ajouter l'un des solvants et bien agiter jusqu'à séparation nette des phases
 - Ajouter de l'eau salée et bien agiter jusqu'à séparation nette des phases
 - Agiter encore plus fortement pour qu'en augmentant le contact, chaque phase, par hydrophobie, réussisse à se séparer
 - Évaporer un des solvants de l'émulsion jusqu'à retrouver une seule phase limpide

17. Parmi les affirmations suivantes sur les liaisons intermoléculaires, cocher la bonne réponse :
- La température d'ébullition de l'*ortho*-diphénol est supérieure à celle du *para*-diphénol :

*ortho**para*

- Les liaisons de VAN DER WAALS sont d'énergie inférieure aux liaisons hydrogène
 - L'énergie d'une liaison hydrogène est de l'ordre de $30 \cdot 10^2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
 - Le pentane solvate les ions grâce aux liaisons hydrogène qu'il établit avec eux
18. Le Taxotère® est une molécule aux propriétés thérapeutiques reconnues. Elle dérive du taxol, dont la synthèse a été trouvée après plus de 10 ans de recherche par plus de 30 équipes du monde entier. Cocher la réponse exacte :
- Le rendement actuel de la synthèse commerciale du Taxotère est de 5 %
 - Le Taxotère® est actuellement utilisé pour le traitement de la maladie d'ALZHEIMER
 - Le taxol peut être extrait de l'écorce des ifs du Pacifique à raison de 30 kg pour 1 if centenaire, sachant que la seule demande américaine constitue 25 kg par an en 1960
 - L'hémisynthèse du Taxotère® a été découverte par une équipe française en 1993 ; elle se fait à partir des feuilles de l'if du Pacifique
19. Le caoutchouc naturel est un polymère : le polyisoprène. Cocher la réponse exacte :
- Le caoutchouc naturel est utilisé pour les pneumatiques
 - Le caoutchouc naturel est un matériau élastique entre 0°C et 30°C
 - Un procédé de vulcanisation inventé par Charles GOODYEAR en 1842 est effectué avant de mouler le pneu
 - Le caoutchouc naturel est extrait d'un arbre, le Latexia
20. L'Aspirine® est un médicament à usage courant de nos jours. Cocher la ou les bonne(s) réponse(s) :
- Le principe actif a été isolé pour la première fois de l'écorce du saule pleureur
 - Le principe actif est la molécule de paracétamol
 - Le principe actif est un alcaloïde, c'est-à-dire qu'il contient des fonctions à caractères alcalins
 - Le principe actif n'est pas un antipyrétique

2 Analyse de complexes par deux techniques spectroscopiques

Les parties A, B et C de ce problème sont indépendantes.

La mise en présence d'un acide de LEWIS et d'une base de LEWIS en solution aqueuse peut conduire à la formation d'adduits. Quand ces espèces font intervenir un acide de LEWIS (de type métallique) et une ou plusieurs bases de LEWIS (souvent fondées sur des squelettes de type organiques), on qualifie l'adduit obtenu de complexe. L'objet de ce problème est l'étude de la structure de certains complexes en solution, en particulier par deux techniques spectroscopiques (infra-rouge et UV-visible).

2.1 Questions préliminaires

1. Quelles autres spectroscopies que les deux précisées dans l'introduction pourrait-on utiliser pour préciser l'étude des complexes en solution ?

Acido-basicité au sens de BRÖNSTED

On considère l'acide caféique (nom UICPA : acide (*E*)-3-(3,4-dihydroxyphényl)propénoïque) dont la structure est donnée figure 1. La principale acidité de cette molécule correspond à un pK_A de 4,6.

Dans un premier temps, on se limite à l'étude en solution aqueuse de cette espèce unique.

2. Mettre en évidence et nommer les différents groupes fonctionnels acides de la molécule.

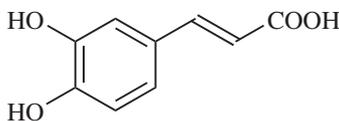


FIGURE 1 – Structure de l'acide caféique

3. Attribuer la valeur du pK_A précisée antérieurement (4,6) au groupe correspondant. Justifier pourquoi les pK_A des autres couples acido-basiques (dont les valeurs n'ont pas été déterminées expérimentalement avec une grande précision) sont significativement différents (entre eux) en dépit de la similarité des structures. On pourra en particulier s'intéresser à la structure de l'acide caféique auquel deux protons ont été retirés.

On considère pour les deux questions suivantes que l'acide caféique est un monoacide de formule AH dont la forme protonée est peu soluble.

4. À partir de la condition d'équilibre acido-basique, établir une relation entre le pH, le pK_A , $[AH]_e$ (concentration en acide à l'équilibre) et $[A^-]_e$ (concentration en base conjuguée à l'équilibre).
5. Montrer que, pour une valeur donnée de la concentration $[AH]_e$, la somme des concentrations en acide caféique ($[AH]_e$) et en sa base conjuguée ($[A^-]_e$) est une fonction croissante du pH.

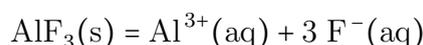
Dans la suite du problème, la complexation par l'acide caféique sera étudiée. Afin de limiter les variations dues aux propriétés acido-basiques mises en évidence dans les questions précédentes, les études seront faites à un pH fixé par une solution tampon

6. Définir ce qu'est une solution tampon.
7. Expliquer (soit graphiquement (de préférence), soit algébriquement) en quoi le mélange d'une base faible et de son acide conjugué constitue une solution tampon efficace (en particulier au voisinage des proportions 1 :1).
8. Le sang humain doit être tamponné de manière très efficace. Quels sont les bases/acides conjugués impliqués dans la régulation du pH sanguin ?

Acido-basicité au sens de LEWIS

9. Définir les notions d'acide et de base de LEWIS évoquées dans l'introduction.
10. Donner les formules de LEWIS du borane (de formule BH_3) et de l'ammoniac (de formule NH_3). Expliquer la formation d'un adduit à partir de ces deux réactifs. Quelle est la stœchiométrie attendue pour cet adduit ?

Les métaux intervenant dans les réactions de complexation sont en général introduits sous la forme de sels (donc avec des contre-ions). Par exemple, le fluorure d'aluminium (III) se dissocie dans l'eau selon l'équation :



Après dissolution dans l'eau, l'aluminium est sous forme d'ions Al^{3+} , le fluor sous forme d'ions fluorure (F^{-}).

11. Quelle(s) espèce(s) présente(nt) un caractère de base de LEWIS dans ces conditions ? En admettant que l'aluminium est hexa-coordiné, donner toutes les formules des complexes qui peuvent se former.
12. Expliquer qualitativement pourquoi il est raisonnable de considérer, lors de la dissolution de faibles quantités de fluorure d'aluminium (III), que seul le complexe ne contenant pas de ligand fluorure se forme significativement.

On admettra donc dans la suite du problème que le contre-ion joue un rôle négligeable.

2.2 Étude par spectroscopie infra-rouge ^a

La première spectroscopie qui sera utilisée est l'infra-rouge qui, entre autres informations, permet de déterminer le site de fixation sur une molécule d'un cation.

Cette partie du sujet se consacre à l'étude d'un ligand particulier, le thiocyanate (^{-}SCN).

13. Donner une représentation de LEWIS de l'ion thiocyanate. À partir de l'étude des formules mésomères, montrer que l'azote et le soufre sont deux sites présentant un caractère de base de LEWIS. On rappelle que les électronégativités du soufre et de l'azote sont voisines.

On observe sur le spectre infra-rouge de KSCN (qui peut être considéré comme un équivalent de ^{-}SCN) la présence de deux bandes d'absorption principales situées à des nombres d'onde de 2055 cm^{-1} (élongation de la liaison entre atomes d'azote et de carbone) et 746 cm^{-1} (élongation de la liaison entre atomes de soufre et de carbone).

a. Les données expérimentales et le principe de cette étude sont tirés de C. BAER, J. PIKE, *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 724–726.

Ces bandes sont affectées lors de la complexation à un métal. On donne les nombres d'onde correspondants pour deux complexes où le mode de liaison est connu.

Espèce de référence	$\sigma_{1,ref}$ (cm ⁻¹)	$\sigma_{2,ref}$ (cm ⁻¹)	Ordre des atomes
K ₂ Co(NCS) ₄	2086	819	Co–NCS
K ₂ Hg(SCN) ₄	2108	715	Hg–SCN

L'étude est par la suite étendue à des espèces où le mode de liaison est inconnu. Leur spectre infra-rouge est enregistré et les résultats figurent dans le tableau ci-dessous. La manière dont le thiocyanate est noté dans la formule de l'espèce ne doit pas être considérée comme une indication.

Espèce étudiée	σ_1 (cm ⁻¹)	σ_2 (cm ⁻¹)
Ni(pyridine) ₄ (SCN) ₂	2084	800
Cu(pyridine) ₄ (SCN) ₂	2091	825
NH ₄ [Hg(SCN) ₂]	2110	722

14. Calculer pour chacune des molécules étudiées les différences $|\sigma_1 - \sigma_{1,ref}|$, $|\sigma_2 - \sigma_{2,ref}|$ et la somme $\delta = |\sigma_1 - \sigma_{1,ref}| + |\sigma_2 - \sigma_{2,ref}|$ vis-à-vis de chacune des espèces de référence.
15. En déduire, à partir de la comparaison des deux valeurs de δ obtenues pour chacune des espèces, le mode de liaison le plus probable pour chacune des molécules.
16. Pourquoi faut-il *a priori* regarder la somme δ plutôt que chacun des termes séparément ?

2.3 Étude par spectroscopie UV-Visible^b

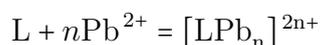
La spectroscopie UV-Visible permet d'obtenir des informations complémentaires à la spectroscopie infrarouge, en particulier la stœchiométrie des espèces formées lors d'une complexation et les constantes de formation. Le premier aspect sera illustré dans cette partie à travers deux exemples de complexes.

b. Données expérimentales et principe de l'étude tirés de L. BOILET, J. P. CORNARD, C. LAPOUGE, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 1952-1960 et J. P. CORNARD, L. DANGLETERRE, C. LAPOUGE, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 10044-10051

2.3.1 Dosage d'une solution de quercetine

17. Rappeler le nom et la forme de la loi reliant l'absorbance d'une solution à sa composition (en particulier aux concentrations des espèces en présence). Préciser les grandeurs intervenant dans cette expression ainsi que les grandeurs dont elles dépendent.

On effectue le dosage d'une solution (dont le pH est fixé par une solution tampon) de quercetine (ligand de la famille des flavonoïdes dont la structure n'a pas d'importance dans la suite *qui sera noté L dans la suite de l'énoncé*) par une solution de chlorure de plomb(II) (PbCl_2) selon l'équation ci-dessous.



Ce dosage est suivi par spectroscopie UV-Visible. Les spectres après chaque ajout d'une quantité de chlorure de plomb sont enregistrés entre 200 et 500 nm, puis superposés sur une même figure (figure 2).

On admet que le cation métallique n'absorbe pas pour des longueurs d'ondes supérieures à 300 nm : pour éviter des phénomènes parasites, on se limitera donc à l'étude de la zone au-dessus de 300 nm. Les rapports molaires ($[\text{Pb}^{2+}]/[\text{L}]$) varient régulièrement de 0 à 5, en augmentant selon le sens indiqué par les flèches.

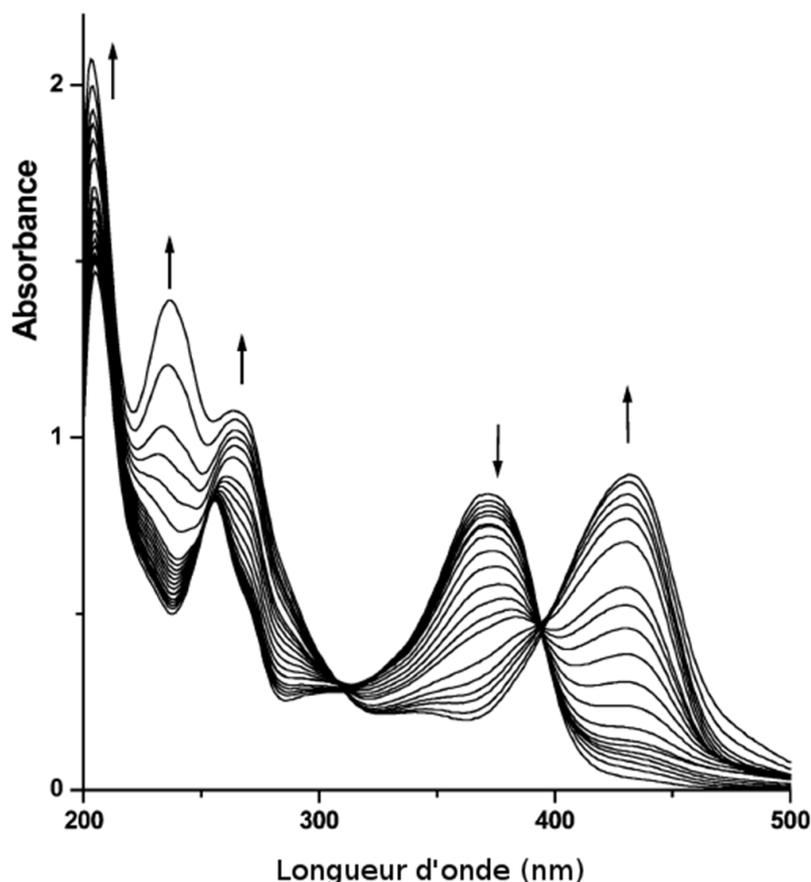


FIGURE 2 – Faisceau obtenu pour des rapports molaires variant entre 0 et 5

On observe un point particulier (légèrement en-dessous de 400 nm) sur ce faisceau auquel tous les spectres se croisent. Ce point est appelé point isosbestique.

On considère une transformation selon l'équation :

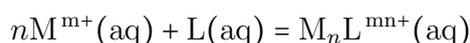


Au cours de l'évolution de cette transformation à partir de A, la quantité $[A] + [B]$ est donc fixée.

18. Montrer que dans ce cas, un point isosbestique apparaît pour les longueurs d'onde pour lesquelles l'un des paramètres de la loi rappelée question 17 est le même pour les deux composés.
19. Expliquer (de préférence graphiquement, éventuellement numériquement) pourquoi un point de ce type existe en général dès que les composés A et B n'ont pas la même longueur d'onde d'absorption maximale.
20. Pourquoi l'existence de ce type de points est-elle très improbable dès que trois espèces ou plus sont impliquées et absorbent sur le domaine étudié ? En déduire une relation entre l'existence de points isosbestiques et le nombre d'espèces impliquées dans une transformation étudiée.
21. À partir du spectre représenté et des conditions expérimentales, donner, en justifiant, le nombre d'espèces en présence lors de la réaction et leur longueur d'onde d'absorption maximale (approchée) sur le domaine 300-500 nm. Proposer une stœchiométrie probable pour les espèces obtenues dans ces conditions.
22. Pourquoi, comme pour tout dosage, la solution titrante doit-elle être très concentrée pour obtenir les meilleures observations ? Si la solution n'est pas assez concentrée, quelle est l'évolution des spectres, en particulier au voisinage des points isosbestiques ? Comment corriger les données obtenues dans ce cas ?

Les ligands étudiés dans ce problème peuvent fixer plusieurs ions métalliques et donner ainsi des *complexes polynucléaires* de formule M_nL . Afin de déterminer de manière rigoureuse la stœchiométrie des complexes formés, on peut utiliser la méthode des rapports molaires dont les principes sont exposés ci-dessous.

On effectue le dosage d'un ligand par un ion métallique. La réaction est supposée très largement déplacée dans le sens de la formation du complexe (c'est-à-dire que la réaction est essentiellement considérée comme totale). La solution de métal est supposée très concentrée.



On notera $[L]_0$ la concentration initiale en ligand et $[M^{m+}]_{int}$ la concentration apportée (c'est-à-dire le rapport de la quantité d'ion métallique introduite depuis le début du dosage au volume de la solution).

23. Exprimer l'absorbance de la solution lors d'un dosage en fonction des concentrations $[L]$ et $[M_nL^{mn+}]$ (on rappelle que seuls L et M_nL^{mn+} absorbent sur le domaine étudié).
24. Exprimer, en fonction des grandeurs $[L]_0$ et $[M^{m+}]_{int}$, les concentrations *avant l'équivalence* et substituer ces expressions dans l'équation obtenue en 23, ce qui donne une absorbance $A_{début}$. Même question pour *après l'équivalence* ce qui donne une absorbance A_{fin} .
25. Déterminer la valeur du rapport $[M^{m+}]_{int}/[L]_0$ permettant l'égalité de $A_{début}$ et A_{fin} .
26. Proposer le principe d'une détermination graphique de la stœchiométrie du complexe plomb-quercetine à partir des données du faisceau de spectres. La détermination ne sera pas faite numériquement mais l'explication devra être accompagnée d'un graphique.

2.3.2 Dosage d'une solution d'acide caféique

Lors du dosage d'une solution d'acide caféique (tamponnée à pH 6,5) par du nitrate de plomb, le système est un peu plus complexe. L'addition de métal est effectuée jusqu'à 8 équivalents de plomb par rapport au ligand initialement présent. Le suivi par spectroscopie UV-Visible donne un faisceau (non reproduit ici) ne comportant pas de point isosbestique entre 250 et 450 nm. Les graphiques qui suivent (figures 3) représentent l'absorbance à 330 nm (obtenue d'une manière indirecte, d'où l'absence d'unité sur l'axe des ordonnées) en fonction du rapport $[M^{m+}]_{int}/[L]_0$ à deux échelles d'abscisses différentes.

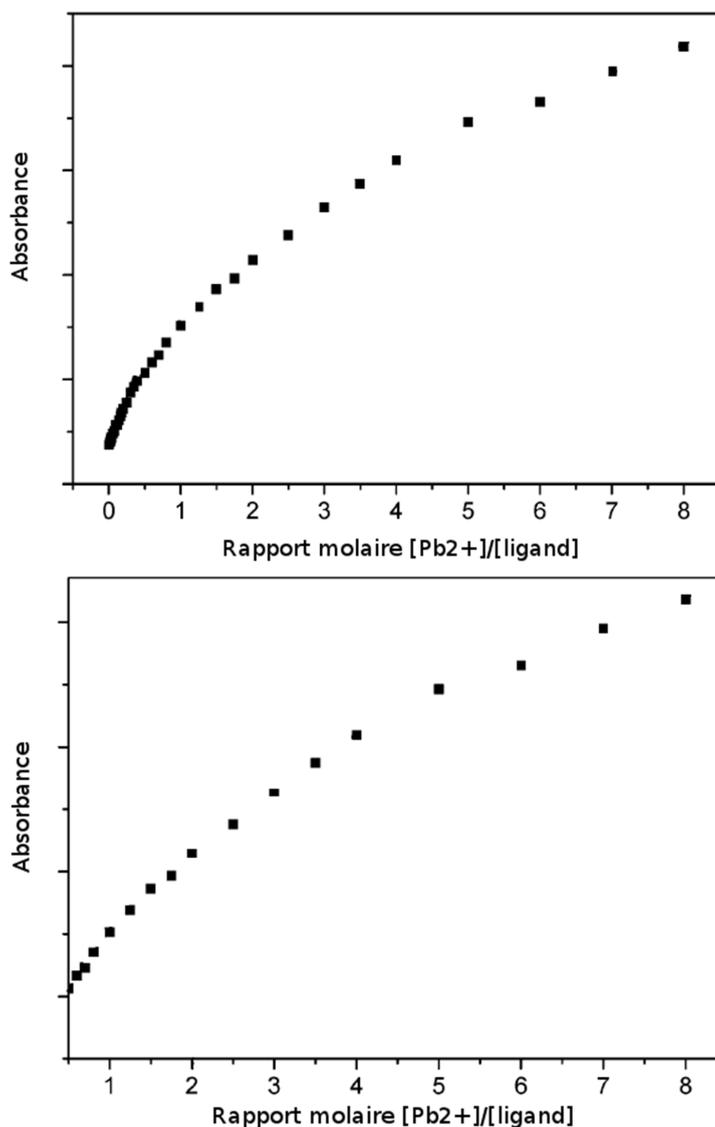


FIGURE 3 – Dosage d'une solution d'acide caféique

On ne s'intéresse dans un premier temps qu'au graphique de la figure ??.

27. Appliquer la méthode proposée dans la question 26 au premier graphique. Quelles sont donc les deux espèces impliquant l'acide caféique présentes dans le système ?
28. En quoi les données de cette série d'expérience montrent-elle qu'une autre espèce au moins est présente ?

29. En supposant que la première espèce formée lors du dosage se forme totalement avant qu'une autre réaction ne puisse commencer, donner l'état du système après ajout d'un équivalent molaire de cation métallique dans la solution de ligand.

Pour les questions suivantes, on prend en considération le deuxième graphique (figure 3).

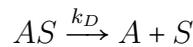
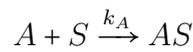
30. Dans le cadre des hypothèses de la question 29, adapter la méthode de la question 26 pour l'appliquer au deuxième graphique.
31. Conclure sur la stœchiométrie des différentes espèces apparaissant au cours du dosage.
32. Proposer des structures pour ces espèces.

3 Cinétique de la catalyse hétérogène

Nous allons nous intéresser ici à la cinétique de la catalyse hétérogène. Cette catalyse est utilisée pour accélérer certaines réactions en phase gazeuse : les réactifs gazeux se fixent sur un solide, réagissent fixés et se libèrent ensuite. Dans une première partie, nous verrons comment la pression d'un gaz contrôle la quantité de gaz « adsorbé » à la surface du catalyseur, puis nous verrons un exemple de mécanisme catalytique et enfin une application tirée d'une étude récente.

3.1 Isotherme de LANGMUIR

Nous nous intéressons ici au phénomène de chimisorption, c'est à dire à la création d'une liaison chimique entre une molécule et une surface. Nous modéliserons ce processus ainsi :



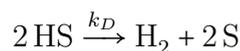
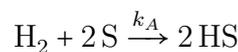
où A représente une molécule libre, S un site libre de la surface et AS une molécule liée à la surface. On appellera N_{max} le nombre de sites disponibles, N_S le nombre de sites libres et N_{AS} le nombre de sites occupés par une molécule A . k_A et k_D sont les constantes de vitesse des deux processus. On notera $\theta_S = \frac{N_S}{N_{max}}$ et $\theta_{AS} = \frac{N_{AS}}{N_{max}}$ les taux de recouvrement des espèces S et AS . La conservation du nombre de sites s'exprime par les relations :

$$N_{max} = N_S + N_{AS} \quad (1)$$

$$1 = \theta_S + \theta_{AS} \quad (2)$$

Dans l'écriture des lois cinétiques, on remplacera la concentration des espèces S et AS , par les taux de recouvrement θ_S et θ_{AS} , et la concentration de l'espèce gazeuse A par sa pression partielle P_A (la température étant fixée dans tout le problème, la loi des gaz parfaits nous assure l'équivalence pression/concentration).

1. Écrire l'expression de la vitesse de formation de AS .
2. Que vaut θ_{AS} à l'équilibre en fonction de $K_A = \frac{k_A}{k_D}$? Tracer et interpréter l'allure de la courbe $\theta_{AS} = f(P_A)$. C'est cette courbe, tracée à température fixée, que l'on appelle une isotherme de LANGMUIR.
3. Application à l'adsorption du dihydrogène sur Pt/SiO₂. Le mécanisme est le suivant :



Déterminer θ_{HS} à l'équilibre. On posera $K_H = \frac{k_A}{k_D}$. En déduire que :

$$\frac{\sqrt{P_{H_2}}}{N_{HS}} = \frac{1}{N_{max}} \left(\sqrt{P_{H_2}} + \frac{1}{\sqrt{K_H}} \right)$$

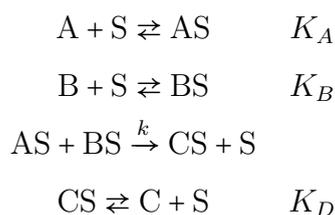
4. On fournit les résultats expérimentaux suivants :

P_{H_2} (mmHg)	0,4	1	6	10	20	50
N_{HS} par g de cat.	$7,5 \cdot 10^{19}$	$7,7 \cdot 10^{19}$	$7,9 \cdot 10^{19}$	$8,0 \cdot 10^{19}$	$8,1 \cdot 10^{19}$	$8,2 \cdot 10^{19}$

Tracer $\frac{\sqrt{P_{\text{H}_2}}}{N_{\text{HS}}} = f(\sqrt{P_{\text{H}_2}})$ et en déduire N_{max} par gramme de catalyseur.

3.2 Mécanisme de LANGMUIR-HINSHAW

On étudie la transformation $A + B = C$. Cette réaction est catalysée par un solide S. Un modèle de mécanisme permettant d'expliquer le rôle du catalyseur est présenté ci-dessous :



Avec pour hypothèses :

- la surface est uniforme ;
 - les étapes d'adsorption des réactifs et désorption des produits sont à l'équilibre ;
 - l'étape cinétiquement déterminante est la formation du produit à la surface du catalyseur.
5. Écrire la vitesse v de formation de CS en fonction des pressions et des constantes d'équilibre. Indication : écrire la relation de conservation du nombre de sites et en déduire θ_s en fonction des constantes d'équilibre et des pressions partielles.
6. Montrer que la vitesse initiale dans le cas d'une saturation du catalyseur (aucun site libre) est donnée par la relation :

$$v = kK_AK_B \frac{P_A P_B}{(K_A P_A + K_B P_B)^2}$$

3.3 Application à l'oxydation de CO en CO₂ sur un catalyseur Pt/Al₂O₃

Nous allons maintenant nous intéresser à la cinétique de l'oxydation de CO en CO₂ sur un catalyseur à base de platine déposé sur de l'alumine poreuse. Voici plusieurs extraits d'une étude^c publiée en 2001 ayant pour but de déterminer les paramètres cinétiques qui gouvernent la réaction.

- « Les échantillons sont préparés par imprégnation à sec, c'est à dire que la solution d'imprégnation remplit exactement le volume poreux à l'eau du solide. L'alumine [...] est imprégnée à raison de 1,1 mL·g⁻¹ [de catalyseur] par une solution d'acide chloroplatinique H₂PtCl₆. Après séchage 24 h à 373 K, le solide est calciné 12 h à 713 K. »
- « Après le pré-traitement, CO est adsorbé à 300 K sur le catalyseur à partir d'un mélange à 1 pour cent CO/He. Puis le mélange gazeux est transformé rapidement en un mélange contenant x pour cent de O₂/He ».

c. D'après A.BOURANE, D.BIANCHI, *J.Catal.*, **2001**,202,34

- « Un suivi par spectrométrie de masse montre que le seul produit qui se désorbe pendant le passage sous dioxygène est CO_2 ».
7. Préparation du catalyseur $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$: le pourcentage massique en platine recherché est 2,9 %. Quelle doit être la concentration de la solution d'acide chloroplatinique ?
 8. La vitesse de désorption de CO est de la forme suivante : $v = k_d \theta_{\text{CO-S}}$ où k_d suit la loi d'ARRHENIUS avec une énergie d'activation de la forme : $E_d = -91\theta_{\text{CO-S}} + 206 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Justifier que CO se désorbe très lentement.
 9. En vous aidant du résultat du suivi par spectrométrie de masse, expliquer pourquoi si l'on considère un mécanisme de LANGMUIR-HINSHELWOOD, il faut considérer que les sites d'adsorption de CO et O_2 sont différents.
 10. Sachant que l'étape d'adsorption du dioxygène est identique à celle pour le dihydrogène (voir question 3), écrire le mécanisme de LANGMUIR-HINSHELWOOD qui peut être proposé. On supposera que CO_2 se forme sur le site d'adsorption de CO.
 11. Les auteurs font à ce niveau l'hypothèse que le taux de recouvrement en dioxygène est constant au cours de l'expérience. Comment peut-on justifier cette hypothèse ?
 12. Donner l'expression de la vitesse de la réaction en fonction des taux de recouvrement de CO et en dioxygène.
 13. Des résultats expérimentaux montrent que $\ln \theta_{\text{CO-S}}$ varie linéairement en t avec une pente proportionnelle à $\sqrt{P_{\text{O}_2}}$. Retrouver ce résultat en résolvant les équations pour avoir l'évolution temporelle de $\theta_{\text{CO-S}}$.

Indication :

$$\frac{x}{1+x} \sim x \quad \text{quand } x \ll 1$$

4 Synthèse de la centrolobine

Conseils

- « Écrire une formule de LEWIS » pour une molécule ou un ion signifie faire apparaître **l'ensemble** des doublets d'électrons et lacunes électroniques (éventuelles) présents dans la molécule ou l'ion.
- « Écrire un mécanisme réactionnel » signifie **faire apparaître l'enchaînement des actes élémentaires** conduisant des réactifs aux produits. Pour chaque acte élémentaire, les transferts d'électrons inter ou intramoléculaires sont traduits par des **flèches courbes**. **Tous les doublets d'électrons figurant sur les sites réactionnels doivent apparaître** sur les schémas.

On s'intéresse dans ce problème à l'élaboration de la (+)-centrolobine, molécule naturelle extraite du cœur de l'arbre *Centrolobium robustum*, possédant une activité anti-inflammatoire et antibactérienne. Cette synthèse énantiosélective a été proposée par l'équipe de H. FUJIOKA, de l'Université d'Osaka, et publiée dans la revue *Angewandte Chemie, International Edition* [2011, 50, 12232].

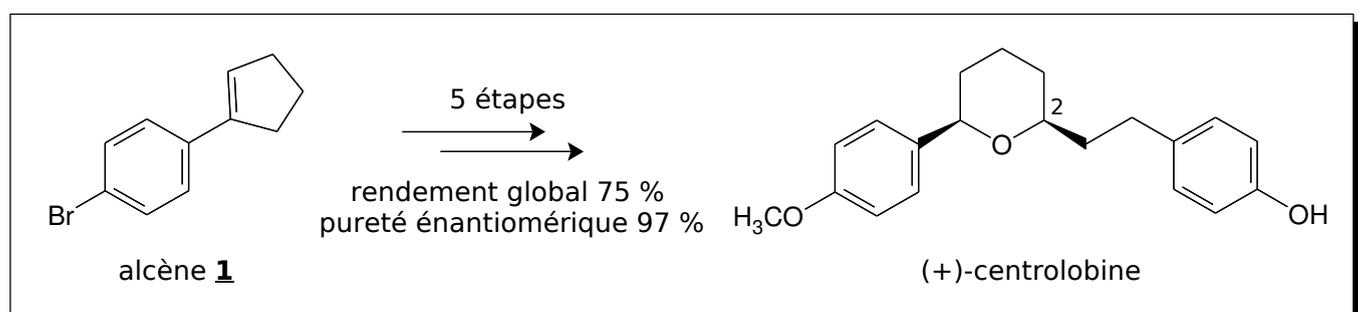


FIGURE 4 – Structure tridimensionnelle de la (+)-centrolobine

4.1 Préliminaires stéréochimiques

La (+)-centrolobine est représentée figure 4.

1. La molécule de (+)-centrolobine est-elle chirale ? Détailler le raisonnement.
2. Combien possède-t-elle de stéréoisomères (on ne la compte pas dans ses propres stéréoisomères) ?
3. Que signifie le signe (+) dans le nom de la molécule ? Avec quel appareillage est-il possible d'accéder à la grandeur physique correspondante ?
4. La grandeur ainsi mesurée est-elle uniquement liée à la structure de la molécule ? Commenter.
5. En admettant que la présence de l'atome d'oxygène intracyclique ne modifie pas les propriétés stéréochimiques d'un cycle carboné à six chaînons, représenter la conformation la plus stable de la molécule de (+)-centrolobine, en expliquant succinctement les raisons de ce choix. On ne détaillera pas la conformation de la chaîne latérale portée par l'atome de carbone du cycle, numéroté 2.
6. Donner le descripteur stéréochimique (configuration absolue) de l'atome de carbone numéroté 2 de la (+)-centrolobine sur la figure 4, en détaillant le raisonnement effectué.

4.2 Introduction de la chiralité

4.2.1 Première étape : ozonolyse d'un alcène

La première étape de la synthèse consiste en l'ozonolyse de l'alcène **1** représenté figure 5 page suivante. En solution dans le dichlorométhane, celui-ci est traité pendant une heure, à la température $\theta = -78^\circ\text{C}$, par un courant de dioxygène ozonisé (O_2 gazeux contenant environ 5 % d'ozone O_3). Cette durée écoulée, du triphénylphosphane PPh_3 (agent de réduction, d'action analogue au diméthylsulfure $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ mais sans odeur nauséabonde...) est ajouté en excès. Le milieu est laissé sous agitation jusqu'à ce que sa température interne atteigne la température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. On isole le composé **2** de formule $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ avec un rendement annoncé de 99 %.

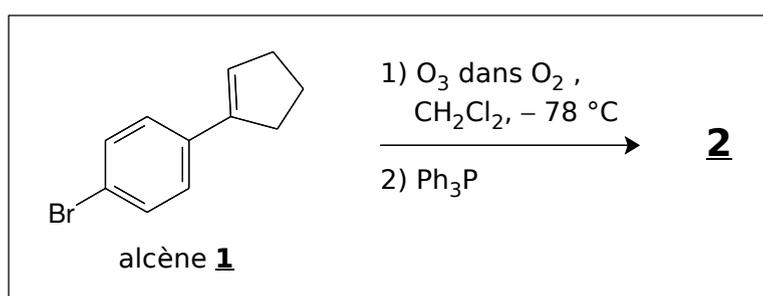


FIGURE 5 – Ozonolyse de l'alcène **1**

Le spectre d'absorption IR fait apparaître notamment des bandes à $\sigma = 2893\text{ cm}^{-1}$, $\sigma = 1719\text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 1680\text{ cm}^{-1}$.

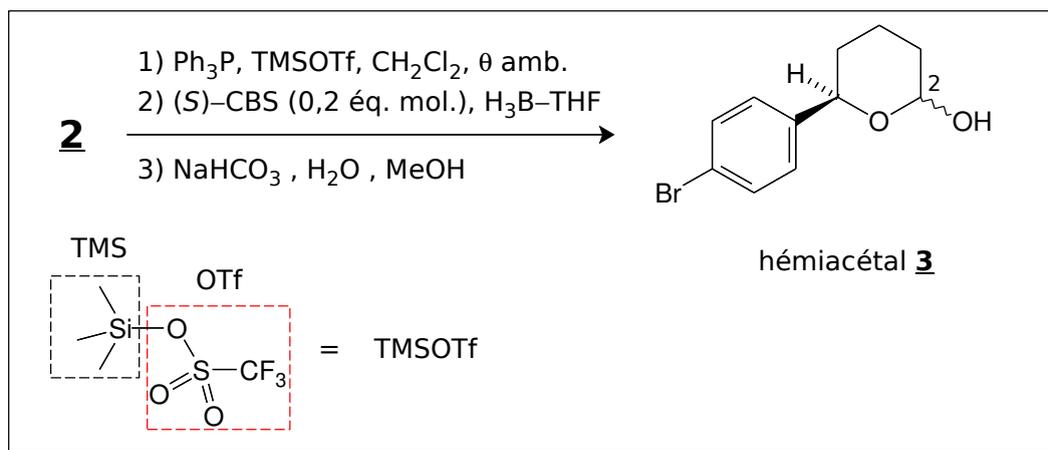
Le spectre de RMN, enregistré à la fréquence de 400 MHz, fait apparaître les signaux suivants :

- un triplet d'intégration 1H à $\delta = 9,81\text{ ppm}$, $J = 1,2\text{ Hz}$;
- deux multiplets d'intégration 2H chacun à $\delta = 7,81\text{ ppm}$ et $\delta = 7,60\text{ ppm}$;
- un triplet d'intégration 2H à $\delta = 3,01\text{ ppm}$, $J = 7,1\text{ Hz}$;
- un triplet de doublets d'intégration 2H à $\delta = 2,60\text{ ppm}$, $J_1 = 7,1\text{ Hz}$; $J_2 = 1,2\text{ Hz}$;
- un pentuplet d'intégration 2H à $\delta = 2,07\text{ ppm}$, $J = 7,1\text{ Hz}$.

7. Donner la formule topologique de la molécule **2**.
8. Indiquer comment les informations spectroscopiques permettent de confirmer la présence dans la molécule **2** d'un groupe carbonyle conjugué et d'un groupe formyle $\text{HC}(=\text{O})$ (fonction aldéhyde).
9. Attribuer les signaux de RMN aux noyaux qui en sont responsables et commenter leur multiplicité. On indiquera sur un schéma lisible de la molécule les valeurs des déplacements chimiques des noyaux ainsi que celles des constantes de couplage entre noyaux.

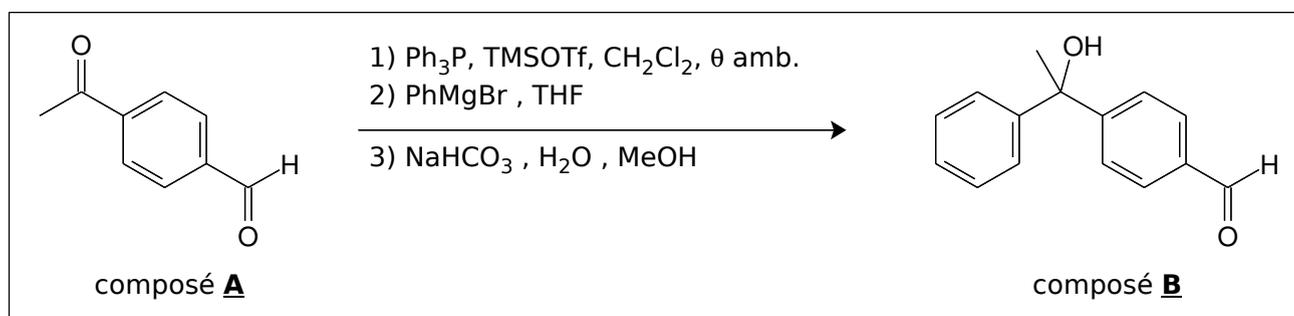
Intervient ensuite l'étape-clé de la synthèse, une réduction régiosélective et énantiosélective du composé **2**, décrite sur la figure 6. TMSOTf est le triflate (trifluorométhylsulfonate) de triméthylsilyle. L'oxazaborolidine (*S*)-CBS est un catalyseur dont le rôle sera précisé plus loin. Le borane BH_3 est un agent de réduction dont l'action est comparable à celui du tétrahydroborate de sodium NaBH_4 .

Nous allons décortiquer cette transformation particulièrement complexe, dans un premier temps du point de vue de sa régiosélectivité, dans un second temps de ses aspects chimiques et, enfin, de sa stéréosélectivité, sur des modèles plus simples.

FIGURE 6 – Obtention de l'hémiacétal **3**

4.2.2 Modélisation de la régiosélectivité de l'étape-clé

Considérons la transformation schématisée sur la figure 7. Le composé **A** est traité par 1,2 équivalents molaires de triphénylphosphane PPh_3 et 1,2 équivalents molaires de triflate de triméthylsilyle Me_3SiOTf (l'anion triflate est l'un des meilleurs groupes partants qui existent), en solution dans le dichlorométhane. Après agitation pendant une heure à température ambiante, une solution de bromure de phénylmagnésium dans le tétrahydrofurane (THF) est ajoutée (trois équivalents molaires). Après agitation pendant quinze minutes à température ambiante, on ajoute une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et du méthanol. Après purification, le composé **B** est isolé.

FIGURE 7 – Passage du composé **A** au composé **B**

10. Rappeler les conditions expérimentales permettant la préparation de la solution de bromure de phénylmagnésium avec un bon rendement. On présentera un schéma annoté du montage mis en œuvre.
11. Pourquoi choisit-on le THF (on aurait pu tout aussi bien utiliser de l'éthoxyéthane Et_2O – éther diéthylique) et pas le pentane comme solvant ?
12. Quel aurait été le produit obtenu par ajout d'un équivalent molaire d'organomagnésien au composé **A**, en l'absence des deux additifs introduits par les auteurs (PPh_3 , TMSOTf) avant l'ajout de l'organomagnésien ? Détailler le raisonnement.
13. Proposer un mécanisme pour la réaction entre l'organomagnésien et le groupe carbonyle cétonique du composé **A**. Pour interpréter le résultat expérimental, les auteurs ont procédé à une analyse par RMN du mélange réactionnel avant ajout de la solution organomagnésienne. On observe essentiellement la disparition d'un signal à $\delta = 10,1$ ppm au profit d'un signal à $\delta = 7,1$ ppm.
14. Le triphénylphosphane possède un caractère nucléophile. Expliquer cette propriété.
15. Pour rendre compte de tous les résultats expérimentaux, les auteurs postulent la formation de l'intermédiaire réactionnel **C** représenté figure 8 (il s'agit d'une paire d'ions). Expliquer sa formation par un mécanisme et commenter la régiosélectivité observée.

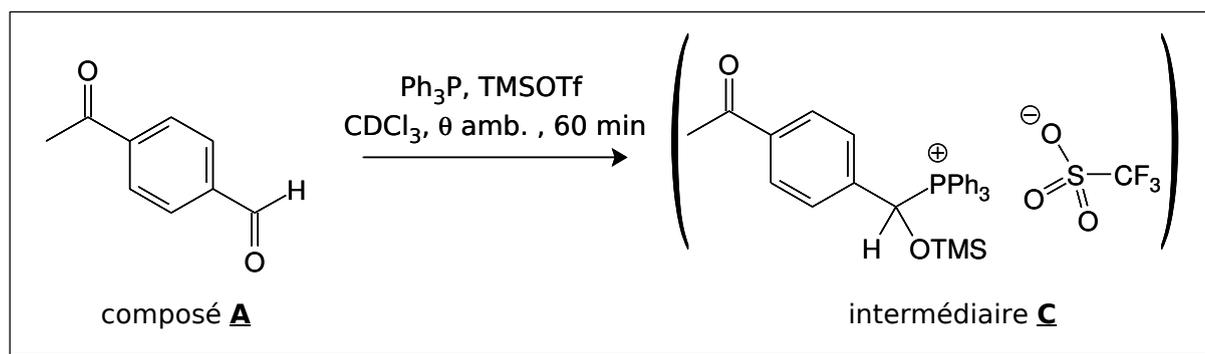


FIGURE 8 – Intermédiaire réactionnel **C** postulé pour expliquer la formation du composé **B**

16. Expliquer alors le déroulement de la transformation schématisée figure 7. On indique que, à la différence des éthers-oxydes carbonés, la durée de vie d'un éther silylé ROSiMe_3 est de l'ordre de quelques minutes en milieu aqueux acide ou basique. On précisera les espèces présentes dans le milieu avant et après chaque ajout de réactif et on détaillera les étapes du mécanisme réactionnel.

4.2.3 Aspects chimiques de la transformation, sur un modèle

Intéressons-nous maintenant à une version non énantiosélective de la seconde étape de la centrolobine, sur un exemple plus simple (absence de l'oxazaborolidine) décrit figure 9 page suivante. Le composé **D** est traité par 1,2 équivalents molaires de triphénylphosphane PPh_3 et 1,2 équivalents molaires de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle Me_3SiOTf en solution dans le dichlorométhane. Après agitation pendant une heure à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à la température $\theta = -40^\circ\text{C}$ et une solution de borane BH_3 dans le THF (1,5 équivalents molaires) est ajoutée. Après agitation pendant six heures à une température comprise entre $\theta = -40^\circ\text{C}$ et $\theta = -20^\circ\text{C}$, on ajoute une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et du méthanol. Il se

forme un composé **E** non isolable qui évolue spontanément dans le milieu en l'hémiacétal **F**, isolé sous forme d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères, chacun d'eux étant racémique.

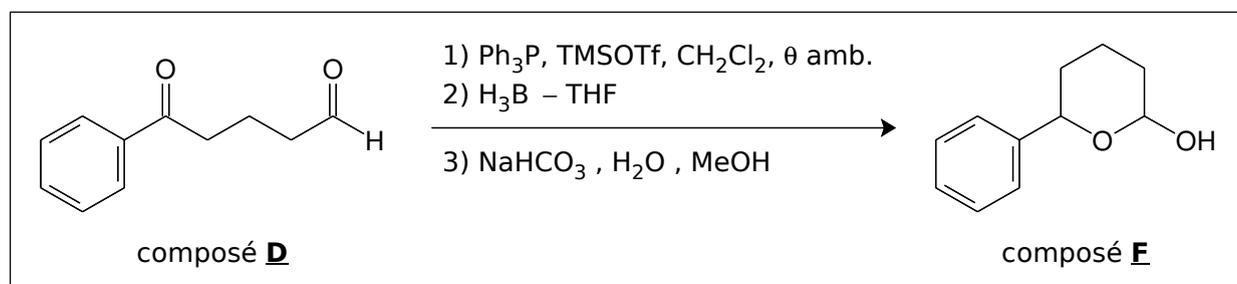


FIGURE 9 – Réduction du composé **D** conduisant à l'hémiacétal **F**

17. Donner la formule de LEWIS du borane BH_3 .
18. Expliquer pourquoi le borane se trouve dissous dans le THF sous la forme d'un complexe borane – THF dont on donnera la formule de LEWIS.
19. Comme indiqué précédemment, le complexe borane – THF se comporte comme le tétrahydroborate de sodium NaBH_4 . Rappeler les conditions d'utilisation de ce réactif (on précisera le solvant, en particulier) et indiquer quel est le résultat de son action sur la pentan-2-one.
20. Interpréter la réaction entre le tétrahydroborate de sodium et la pentan-2-one en donnant un mécanisme pour la transformation, dans les conditions opératoires usuellement mises en œuvre.
21. Compte tenu des questions précédentes (et des réponses apportées !), donner la structure du produit intermédiaire non isolé **E**.

Le composé **E** s'isomérisse spontanément en hémiacétal **F** dans le milieu réactionnel, en présence de la solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Cette transformation est à rapprocher de la formation d'un acétal.

22. Quelles sont les conditions expérimentales usuelles à mettre en œuvre pour transformer un composé carbonylé en acétal? Quelle pièce de verrerie utilise-t-on en général et dans quel but?
23. Le catalyseur le plus classique utilisé dans l'acétalisation est l'acide 4-méthylbenzènesulfonique souvent noté APTS. Quel est son rôle précis? Pourquoi l'utilise-t-on au lieu de l'acide sulfurique pur, par exemple?
24. Revenons à l'isomérisation du composé **E** en hémiacétal **F** qui se déroule ici spontanément, en milieu aqueux basique. Proposer un mécanisme pour cette isomérisation, en explicitant le rôle catalytique de toute base que l'on notera simplement B^- .
25. Expliquer pourquoi il se forme deux hémiacétals diastéréoisomères. On ne cherchera pas à expliquer les proportions relatives de ceux-ci.
26. Quelles molécules naturelles ont aussi tendance à se cycliser spontanément en hémiacétals, même en milieu aqueux?

4.2.4 Préparation de l'oxazaborolidine (*S*)-CBS

L'oxazaborolidine notée (*S*)-CBS est un catalyseur de la transformation, représenté figure 10 page suivante. Ce réactif et les conditions de son utilisation ont été mis au point par E. J. COREY (prix NOBEL de chimie), R. K. BAKSHI et S. SHIBATA (d'où le sigle CBS) dès 1987.

Nous nous proposons d'en étudier quelques éléments d'une préparation optimisée, décrite dans la revue *Organic Syntheses* [Coll. Vol. 9, 1998, 676]. Le premier précurseur de l'oxazaborolidine y est la (*S*)-proline, acide α -aminé naturel abondant et peu coûteux.

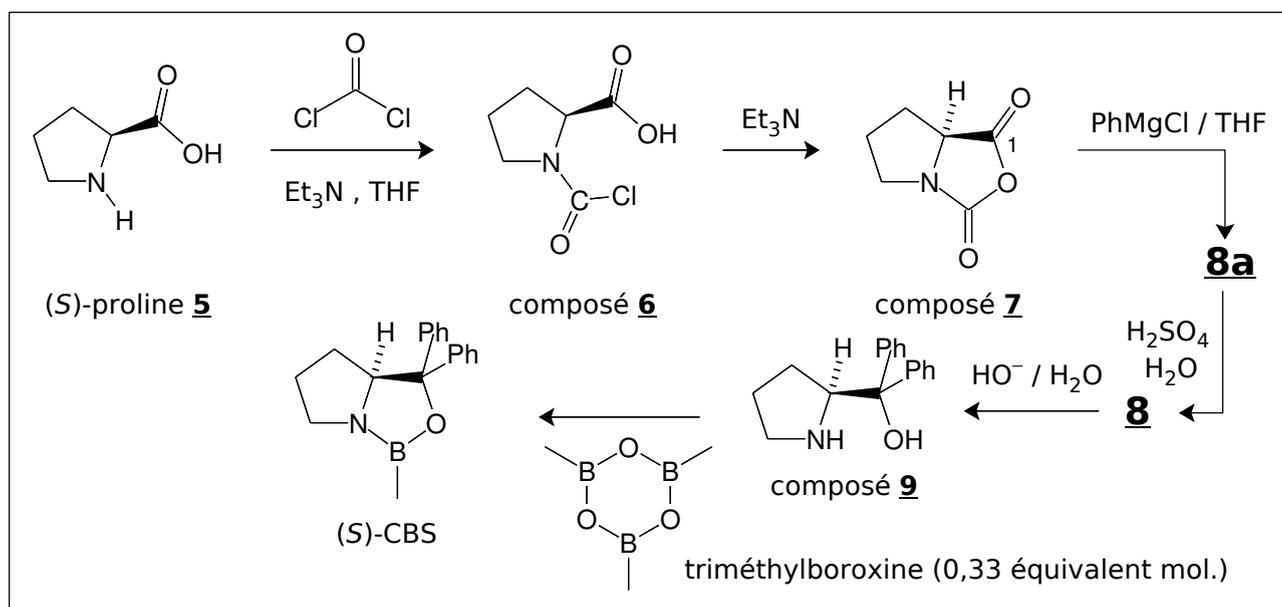


FIGURE 10 – Préparation et structure de l'oxazaborolidine (*S*)-CBS

On rappelle que le pK_A du couple (ion ammonium / amine) est voisin de 10 à température ambiante.

Dans un premier temps, la (*S*)-proline **5** est traitée, en solution dans du THF, par du phosgène COCl_2 (1,2 équivalents molaires), en présence d'un équivalent molaire de triéthylamine. Il se forme un composé intermédiaire **6** non isolé qui est traité par de la triéthylamine (un équivalent molaire). Après agitation, un solide est éliminé par filtration sous pression réduite. Le filtrat contenant le composé **7** est conservé pour l'étape suivante.

27. Le phosgène se comporte vis-à-vis de la proline comme le ferait un chlorure d'acyle. En déduire un mécanisme schématique pour la formation du composé **6** non isolé.
28. Quel est le rôle joué par la triéthylamine ? En déduire la formule du solide isolé par filtration.
29. Par analogie avec la transformation précédente, proposer un mécanisme pour le passage du composé **6** au *N*-carboxyanhydride **7**.

Le composé **7** est traité, en solution dans le THF, par une solution de chlorure de phénylmagnésium (8 équivalents molaires) pour donner le composé **8a**. Après hydrolyse par une solution aqueuse d'acide sulfurique, le milieu réactionnel est filtré (un solide inorganique est récupéré) et concentré sous pression réduite. On isole alors par filtration des cristaux d'un solide ionique **8** contenant un ion organique. Ce solide est remis en suspension dans un mélange homogène de THF et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium en excès. Du toluène est ajouté, la phase organique est récupérée et on en isole le composé **9** dont la structure est indiquée figure 10.

30. Expliquer pourquoi les deux groupes carbonyle du *N*-carboxyanhydride ont une réactivité totalement différente, au point que seul l'atome de carbone noté 1 réagit avec l'organomagnésien.
31. Par analogie avec la réaction entre un organomagnésien et un ester, proposer un mécanisme pour la réaction entre l'organomagnésien et le composé **7** et donner la structure du composé **8a** obtenu avant l'hydrolyse acide.

32. Lors de l'hydrolyse acide on observe un dégagement gazeux qui trouble l'eau de chaux. Quelle en est la nature ? Proposer un mécanisme pour sa formation.
33. Donner la structure du solide ionique **8**.

4.2.5 Transformation conduisant à l'hémiacétal **3**, précurseur de la (+)-centrolobine

Revenons à la seconde étape de la synthèse de la (+)-centrolobine. On modélise la transformation étudiée (action des réactifs [borane et (*S*)-CBS dans le THF] sur le composé **2**) par l'action de ces mêmes réactifs sur une cétone aromatique notée ArC(=O)R . Dans un premier temps, il se forme l'entité réactive **10**, obtenue par réaction acide-base de LEWIS entre l'oxazaborolidine (*S*)-CBS et le complexe borane – THF.

34. Identifier les sites basiques au sens de LEWIS dans la molécule d'oxazaborolidine (*S*)-CBS. Quel est le site le plus réactif, *a priori* ?
35. En déduire la structure de cette entité réactive **10**.

On s'intéresse maintenant à la réaction entre la cétone aromatique ArC(=O)R et l'entité réactive **10**.

36. Montrer que ces deux composés sont susceptibles de former un complexe **10a** dont on représentera la structure. Quel est l'effet de la formation de ce complexe sur la réactivité du groupe carbonyle ?
37. Pour expliquer le mécanisme de la réduction, les auteurs postulent un transfert d'électrons intramoléculaire au sein du complexe **10a**, conduisant au complexe **10b** *via* un état de transition cyclique à six centres, en conformation chaise. Représenter cet état de transition et les transferts électroniques conduisant du complexe **10a** au complexe **10b**, dont l'hydrolyse conduit au produit.
38. À quel aspect structural de l'oxazaborolidine est liée l'origine de l'énantiosélectivité de la transformation ? On ne cherchera pas à détailler le raisonnement expliquant l'énantiosélectivité observée.

4.3 Troisième étape de la synthèse

C'est la dernière que nous étudierons, mais seulement partiellement. Elle met en jeu une réaction complexe de HORNER-WADSWORTH-EMMONS dont nous n'étudions pas tous les aspects, bien évidemment ! Le principe en est présenté figure 11 page suivante. Le groupe OZ est un groupe OSiMe_2tBu qui n'est autre qu'un groupe hydroxyle OH protégé. Le groupe protecteur « disparaît » dans l'étape d'hydrolyse pour régénérer le groupe hydroxyle et on ne se préoccupera pas de ce détail.

La réaction de HORNER-WADSWORTH-EMMONS consiste à transformer un aldéhyde en alcène par action d'un phosphonate, en présence d'une base. Ainsi, dans les conditions indiquées, le phosphonate **11** réagirait avec le benzaldéhyde pour donner le composé **G** indiqué figure 12 page suivante, la double liaison étant en général formée avec une configuration de type *E*. On ne cherchera pas à démontrer ces résultats.

Dans les conditions opératoires adoptées pour la préparation du composé **12**, le méthanolate de lithium, base forte, est apporté à raison de 5,5 équivalents molaires par rapport au composé **3** et 4 équivalents molaires par rapport au phosphonate **11** dont la déprotonation est totale sous l'effet de cette base (la déprotonation du phosphonate est le prélude à la réaction de HORNER-WADSWORTH-EMMONS).

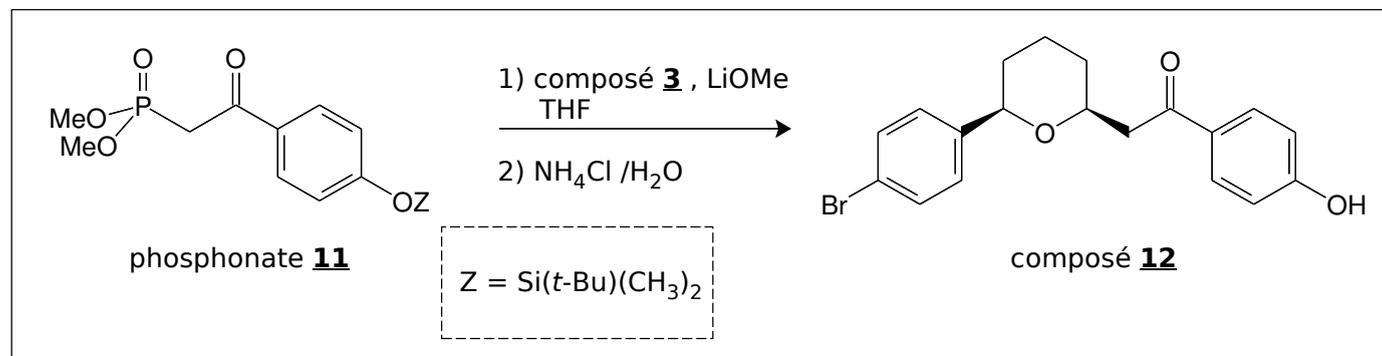


FIGURE 11 – Troisième étape de la synthèse

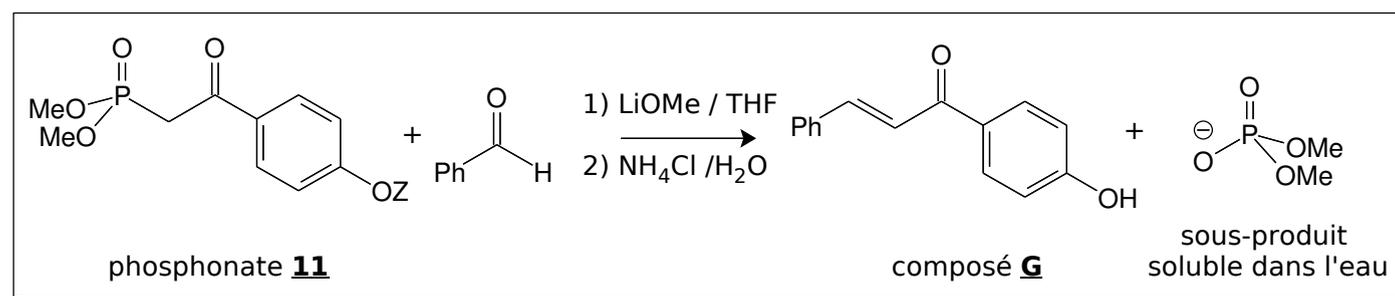


FIGURE 12 – Modèle d'une réaction de HORNER-WADSWORTH-EMMONS

39. En présence de méthanolate de lithium, le composé **3** est, dans le milieu réactionnel, en équilibre avec un anion organique susceptible de réagir avec le phosphonate **11** dans les conditions indiquées figure 12. En se rappelant le mécanisme et les conditions de la formation de l'hémiacétal **3**, donner la structure de cet anion.
40. En déduire la structure de l'alcène intermédiaire **12a** formé à la suite de la réaction de HORNER-WADSWORTH-EMMONS.
41. Montrer que le propénal H₂C=CHCHO possède deux sites électrophiles. Quels sont les produits susceptibles d'être obtenus par action de l'éthanol sur ce composé, en présence d'éthanolate de sodium ?
42. En déduire un mécanisme expliquant la transformation de l'intermédiaire **12a** en composé **12b** (le groupe OH phénolique étant sous forme OZ) dans le milieu réactionnel.
43. Pour quelle raison se forme-t-il (exclusivement, d'après les auteurs) le stéréoisomère indiqué figure 11 ?

Pour accéder à la (+)-centrolobine, il reste aux auteurs à réduire le groupe carbonyle en groupe méthylène CH₂ puis à substituer l'atome de brome par un groupe OCH₃. Les deux étapes correspondantes, qui sont effectuées avec respectivement 96 et 99 % de rendement, ne sont pas étudiées.