

1 QCM

Consignes :

Chaque question peut admettre une ou plusieurs réponses correctes. Pour chaque proposition, indiquer si elle est vraie (V) ou fausse (F) en cochant la case correspondante (V F .

Pour chaque proposition :

- Réponse correcte : 2 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 sodium ?

- V F S
 V F Na
 V F Sn
 V F Nb

2. Parmi les éléments suivants, le(s)quel(s) fait(font) référence à une planète du système solaire ?

- V F Me
 V F U
 V F Pu
 V F V

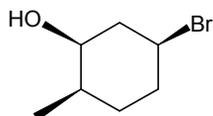
3. Un peu de vocabulaire usuel en chimie...

- V F L'acide acétique (présent dans le vinaigre) a pour formule semi-développée :
 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
 V F Le formol est un dérivé du méthanal $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$
 V F L'ion nitrate a pour formule NO_3^-
 V F L'alcool benzylique et le phénol sont des molécules qui diffèrent d'un groupe CH_2

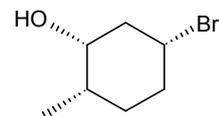
4. Parmi les structures de LEWIS suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) correspondant au protoxyde d'azote N_2O ?

- V F $\langle \text{N}=\text{O}=\text{N} \rangle$
 V F $|\overset{\ominus}{\text{N}}-\text{N}\equiv\overset{\oplus}{\text{O}}|$
 V F $|\text{N}\equiv\overset{\oplus}{\text{O}}-\overset{\ominus}{\text{N}}|$
 V F $|\overset{\ominus}{\text{O}}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\text{N}|$

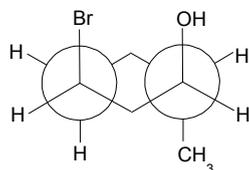
5. Parmi les représentations ci-dessous, laquelle (lesquelles) correspond(ent) à la molécule suivante ?



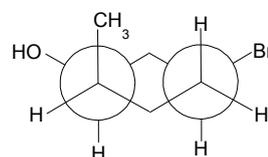
V F



V F



V F



V F

6. Le fluoroéthane ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{F}$, $\mu = 1,92 \text{ D}$) et le fluorobenzène ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{F}$, $\mu = 1,57 \text{ D}$) ont des moments dipolaires de norme et de sens différents (en prenant pour référence la liaison C-F).

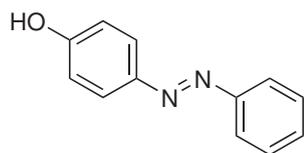
V F L'atome de fluor dans chacune de ces molécules exerce un effet inductif attracteur -I et un effet mésomère attracteur -M

V F Les valeurs différentes des moments dipolaires s'expliquent par la délocalisation électronique d'un des doublets non liants de l'atome de fluor dans le fluorobenzène

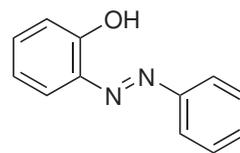
V F Le moment dipolaire d'une molécule est orienté du pôle négatif vers le pôle positif de la molécule (selon la convention internationale)

V F Le sens du moment dipolaire du fluorobenzène est compatible avec l'effet inductif qu'exerce l'atome de fluor dans le fluorobenzène

7. Cochez la ou les bonne(s) réponse(s) concernant les propriétés de ces molécules.



4-(phénylazo)phénol
para



2-(phénylazo)phénol
ortho

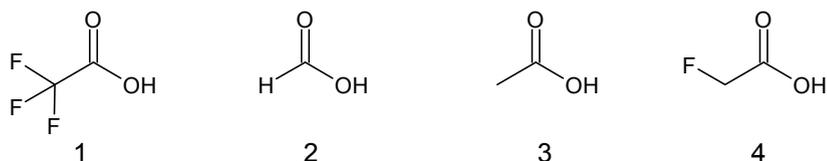
V F Ces molécules possèdent 16 électrons délocalisables

V F Ces molécules sont des isomères de fonction

V F L'isomère *ortho* est plus volatil que l'isomère *para*

V F Ces molécules peuvent être étudiées en spectroscopie UV-visible

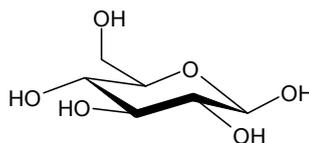
8. La réactivité peut être prédite rapidement en considérant les effets électroniques (les effets de solvants seront négligés ici).



Un classement croissant des vitesses d'addition d'un même nucléophile sur les molécules 1, 2, 3 et 4 est proposé.

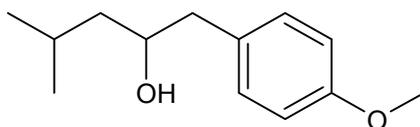
- V F 3 < 2 < 4 < 1
 V F 1 < 4 < 2 < 3
 V F 2 < 3 < 4 < 1
 V F 1 < 4 < 3 < 2

9. L'une des formes cyclisées du glucose est un pyranose (cycle à 6 atomes).



- V F La molécule dessinée possède au plus $2^5 - 1$ stéréo-isomères de configuration
 V F La forme cyclisée du glucose résulte d'une hémiacétalisation intramoléculaire entre une fonction alcool et une fonction aldéhyde
 V F La présence de glucose peut être détectée avec le réactif de TOLLENS ou la liqueur de FEHLING
 V F La cellulose est un polymère du glucose

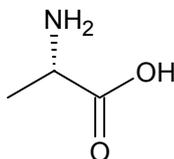
10. Une rétrosynthèse... Pour synthétiser la molécule suivante, on peut :



- V F ajouter un organomagnésien sur un aldéhyde
 V F réaliser une hydratation sur un alcène conjugué avec le cycle benzénique
 V F réaliser une aldolisation-crotonisation de deux molécules
 V F ajouter du tétrahydroborate (borohydrure) de sodium à une cétone

11. Parmi les méthodes de purification d'un produit brut liquide ou solide, on trouve :
- V F la purification sur banc KÖFLER
 - V F la distillation
 - V F la purification par chromatographie sur colonne
 - V F la recristallisation
12. Question vitesse, êtes-vous dans les temps ?
- V F La vitesse d'une réaction augmente généralement quand la température augmente
 - V F Le temps de demi-réaction est la durée au bout de laquelle l'avancement de la réaction est égal à la moitié de l'avancement final
 - V F Une trempe consiste à ajouter de l'eau au milieu réactionnel
 - V F La vitesse volumique est égale au coefficient directeur de la tangente à la courbe $\xi = f(t)$ avec ξ l'avancement et t le temps
13. Les enzymes sont des catalyseurs biologiques souvent bien plus efficaces que les catalyseurs chimiques.
- V F Les enzymes augmentent la vitesse de la réaction qu'elles catalysent
 - V F Les enzymes modifient la constante d'équilibre de la réaction
 - V F Les enzymes permettent de passer par un chemin réactionnel dont l'énergie d'activation est moindre mais ne modifient pas l'équilibre thermodynamique
 - V F Le mode d'action des enzymes est dépendant de la température et du pH
14. En solution aqueuse, on étudie la transformation chimique ayant lieu entre les ions iodure I^- et les ions peroxodisulfate $S_2O_8^{2-}$ modélisée par l'équation : $S_2O_8^{2-}(aq) + 2I^-(aq) = I_2(aq) + 2SO_4^{2-}(aq)$
- V F Les ions $I^-(aq)$ sont oxydés dans cette réaction
 - V F Le nombre d'oxydation de l'atome de soufre dans l'ion sulfate est +IV
 - V F En solution aqueuse, l'espèce chimique $I_2(aq)$ se complexe à $I^-(aq)$ pour donner l'ion triiodure $I_3^-(aq)$: la solution est de couleur brune
 - V F Lorsque l'équation proposée a avancé d'une mole d'avancement, une mole d'électrons a été échangée
15. L'ion $Cu(H_2O)_6^{2+}$ donne une coloration bleue à l'eau. L'absorbance d'une solution de cet ion à la concentration de $1,0 \cdot 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ est de 1,2.
- V F Le complexe se nomme hexaaquocuvre(II)
 - V F Le spectre UV-visible révèle une bande d'absorption vers 750 nm
 - V F Le coefficient d'extinction molaire dépend de la longueur d'onde de la mesure
 - V F L'absorbance de cette solution à la concentration $2,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, mesurée dans les mêmes conditions, serait de 0,6

16. L'alanine est caractérisée par deux pK_A : 2,3 et 9,7.



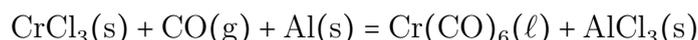
- V F Il s'agit d'un acide α -aminé naturel
- V F Le pH auquel l'alanine existe totalement sous sa forme zwitterionique est de 6
- V F Le pK_A de 2,3 est attribué au couple RNH_3^+/RNH_2 alors que celui de 9,7 est attribué au couple $RCOOH/RCOO^-$
- V F A pH = 10, la concentration de la forme basique prédominante vaut le double de celle du zwitterion
17. Les lipides (du grec *lipos*, graisse) sont des molécules faiblement solubles dans l'eau. Les acides gras font partie de la classe des lipides et leurs bases conjuguées sont souvent utilisées comme savon.
- V F Un acide gras est un ester à longue chaîne carbonée
- V F Un acide gras est une molécule amphiphile
- V F Un acide gras est un tensioactif
- V F Les membranes des cellules sont des bicouches de phospholipides organisées tête-bêche et repliées sur elles-mêmes, telle que leur surface externe soit hydrophobe et leur surface interne soit hydrophile
18. Les scientifiques se penchent actuellement sur l'élément lithium qui possède de nombreuses propriétés exploitables.
- V F On le trouve à l'état naturel sous forme solide $Li_{(s)}$ dans les roches sous-marines
- V F Il est utilisé dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives (troubles bipolaires)
- V F Le lithium solide est un métal
- V F L'élément lithium est très convoité pour la fabrication de batteries légères et performantes
19. En avril 1982, l'israélien Daniel SHECHTMAN observe pour la première fois au microscope électronique des quasi-cristaux.
- V F Il reçoit pour cette découverte le prix NOBEL de chimie 2011
- V F Les quasi-cristaux sont non-périodiques
- V F Les quasi-cristaux sont désordonnés et ne peuvent être observés par diffraction des rayons X
- V F Les quasi-cristaux sont de bons conducteurs électriques et thermiques
20. Le Doliprane[®] est un médicament à usage courant de nos jours.
- V F Le principe actif a été isolé pour la première fois à partir de l'écorce du saule pleureur
- V F Le principe actif est la molécule de paracétamol
- V F Le principe actif peut avoir des effets toxiques sur le foie notamment chez les personnes ayant consommé de l'alcool
- V F Le principe actif possède entre autres des propriétés antibiotiques

2 Autour du chrome

Les deux parties de ce problème sont indépendantes.

2.1 Détermination de la formule d'un composé inorganique

Le complexe hexacarbonylchrome $\text{Cr}(\text{CO})_6$ est formé par carbonylation réductrice. En 1957, FISCHER et HAFNER en effectuent une synthèse dans le benzène avec un rendement de 83 % en faisant réagir du monoxyde de carbone sur le trichlorure de chrome en présence de 5,8 équivalents d'aluminium. Après distillation du benzène, le complexe de chrome est récupéré sous forme liquide. La transformation peut être modélisée par l'équation (**non ajustée**) :



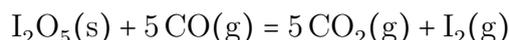
1. Ajuster cette équation de réaction.
2. Dessiner les formes mésomères limites susceptibles de représenter la molécule CO.
3. Rappeler la géométrie de l'environnement du métal dans le complexe $\text{Cr}(\text{CO})_6$ et faire un schéma en précisant par quel atome se lie le ligand CO.

À pression atmosphérique, le complexe se dissocie autour de 200 °C selon la réaction d'équation :



Pour vérifier la stœchiométrie du complexe, l'expérience suivante est proposée : on prélève une masse de 0,500 g du complexe que l'on place dans un ballon dont la masse a été précisément mesurée. Le ballon est relié à un tube contenant 50 g de pentaoxyde de diiode I_2O_5 fraîchement préparé et maintenu à 150 °C puis à un flacon laveur contenant $100,0 \pm 0,2$ mL d'une solution saturée d'iodure de potassium dans laquelle un gaz violet se dissout. Deux flacons laveurs sont disposés au bout du circuit : le premier vide et le dernier rempli d'une solution de thiosulfate de sodium. Le schéma du montage est présenté figure 1.

L'hexacarbonylchrome est chauffé à 200 °C. On observe qu'un miroir de métal se dépose sur les parois du ballon et qu'un gaz de couleur violette s'échappe du pentaoxyde d'iode. L'équation de la réaction entre le monoxyde de carbone et le pentaoxyde de diiode est :



4. Quel est le gaz violet observé ? Quel métal se dépose sur les parois du ballon ?
5. Pourquoi dissout-on ce gaz dans une solution saturée d'iodure de potassium et non de l'eau distillée ?
6. Comment prépare-t-on une solution saturée ?
7. À quoi servent les deux flacons laveurs en bout de circuit ?

On n'observe pas de gaz violet dans le flacon laveur vide après avoir tiré le gaz sous vide. On mesure une masse de métal dans le ballon de 114 ± 2 mg. On prélève ensuite $20,00 \pm 0,06$ mL de la solution d'iodure de potassium dans laquelle s'est dissous le gaz. On la dose avec une solution de thiosulfate de sodium $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}, 2 \text{Na}^+$ à $5,00 \cdot 10^{-2} \pm 0,01 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Les couples redox impliqués sont $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}/\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ et I_2/I^- . Toutes les transformations seront supposées quantitatives. Le volume mesuré à l'équivalence est de $20,95 \pm 0,06$ mL.

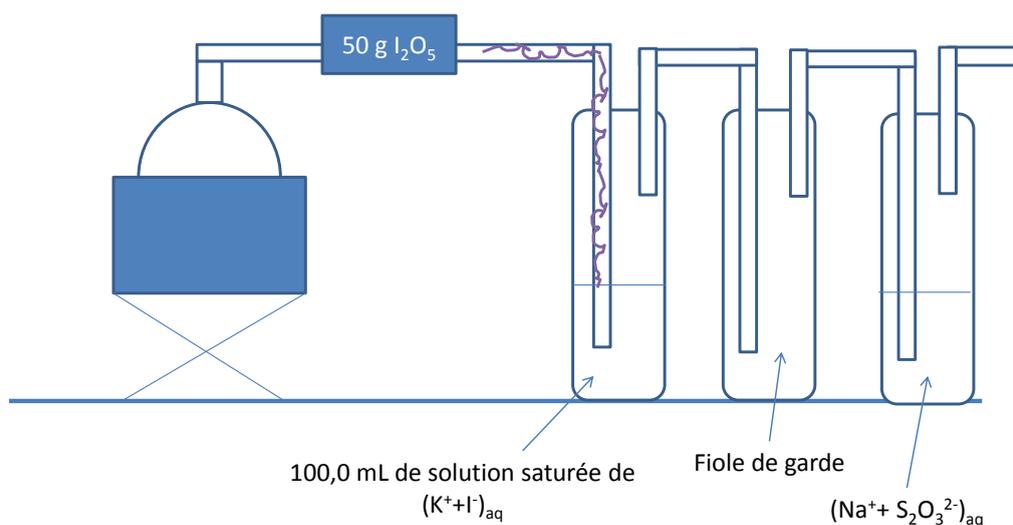
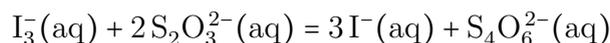


FIGURE 1 – Dispositif expérimental permettant la détermination de la stœchiométrie du complexe $\text{Cr}(\text{CO})_n$

L'équation de la réaction de titrage est :



8. Déterminer la quantité de matière de monoxyde de carbone produite.
9. Estimer l'incertitude absolue correspondante à cette quantité de matière à l'aide du formulaire donnée ci-dessous. En tenant compte de cette incertitude, donner la valeur expérimentale de la quantité de matière calculée.
10. Retrouver la stœchiométrie du complexe en tenant compte des résultats précédents.

Données :

- $M(\text{Cr}) = 52,0 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $M(\text{O}) = 16,0 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $M(\text{C}) = 12,0 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
- $K_s(\text{KI}, 298 \text{ K}) = 74,2$
- Formules d'estimation des incertitudes :

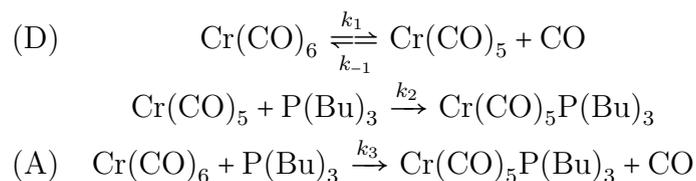
$$\begin{aligned}
 c &= a + b \text{ ou } c = a - b & \Delta c &= \sqrt{\Delta a^2 + \Delta b^2} \\
 c &= a \cdot b \text{ ou } c = \frac{a}{b} & \frac{\Delta c}{c} &= \sqrt{\left(\frac{\Delta a}{a}\right)^2 + \left(\frac{\Delta b}{b}\right)^2} \\
 c &= k \times a \text{ (} k \text{ constante)} & \Delta c &= k \times \Delta a
 \end{aligned}$$

2.2 Étude cinétique de la réaction de substitution d'un ligand

REMARQUE : aucune connaissance sur les complexes n'est nécessaire pour résoudre cette partie.

Les études des réactions de substitution du ligand CO dans le complexe $\text{Cr}(\text{CO})_6$ par le ligand $\text{P}(\text{Bu})_3$ ont permis de mettre en évidence la compétition entre deux types de mécanismes analogues aux mécanismes limites S_N1 et S_N2 rencontrés en chimie organique. Ces mécanismes sont respectivement le mécanisme dissociatif (D) et le mécanisme associatif (A).

Les actes élémentaires correspondants à ces mécanismes sont les suivants :



On supposera que le complexe $\text{Cr}(\text{CO})_5$ ne s'accumule pas.

11. Donner pour le mécanisme dissociatif (D), l'expression de la vitesse de formation du complexe $\text{Cr}(\text{CO})_5\text{P}(\text{Bu})_3$ en fonction des constantes de vitesse, de $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$, $[\text{CO}]$ et $[\text{P}(\text{Bu})_3]$.
12. Même question pour le mécanisme associatif.

Expérimentalement, on observe que la vitesse de formation est indépendante de la concentration en ligand $\text{P}(\text{Bu})_3$.

13. Identifier le mécanisme mis en jeu. Justifier la réponse.
14. Dans quelle(s) condition(s) la loi de vitesse du mécanisme admet-elle un ordre 0 par rapport à $\text{P}(\text{Bu})_3$?
15. En déduire l'étape cinétiquement déterminante de ce mécanisme.
16. Des études cinétiques à 298 K ont établi que la première substitution d'un ligand CO par un ligand phosphane $\text{P}(\text{Bu})_3$ est 10^{10} fois plus rapide pour $\text{V}(\text{CO})_6$ que pour $\text{Cr}(\text{CO})_6$. En se plaçant dans les conditions identifiées à la question précédente et moyennant des hypothèses simplificatrices qui seront formulées avec précision, déterminer la valeur de la différence entre énergies d'activation correspondant à un rapport entre les constantes de vitesse apparentes de substitution de 10^{10} .

3 Activité documentaire : étude structurale du monoxyde de carbone par spectroscopie rovibrationnelle

AUCUNE CONNAISSANCE DE LA SPECTROSCOPIE ROVIBRATIONNELLE N'EST NÉCESSAIRE POUR ABORDER CE PROBLÈME.

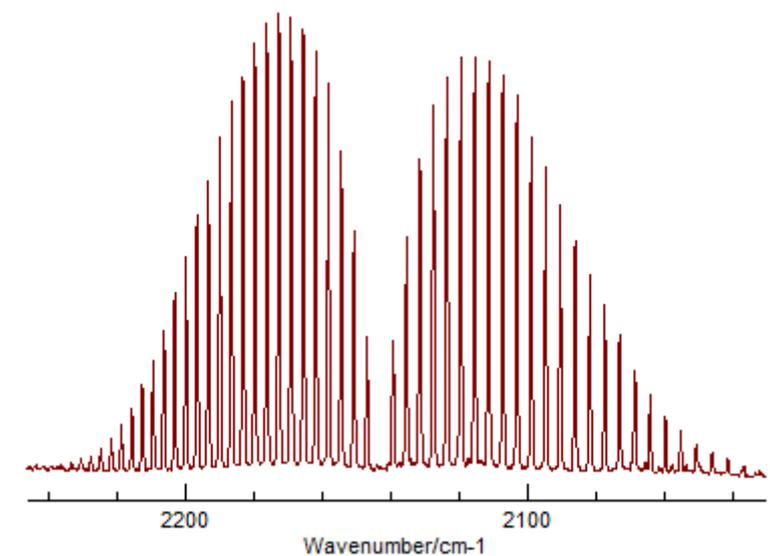
Dans l'ensemble du problème, h désigne la constante de Planck ($h = 6,626 \cdot 10^{-34}$ J·s) et c la vitesse de la lumière ($c = 2,998 \cdot 10^8$ m·s⁻¹).

L'observation de spectres d'absorption de gaz atomiques a montré la disparition sur le spectre continu de la lumière blanche d'un ensemble discontinu de raies fines. Celles-ci proviennent directement de la quantification des niveaux d'énergie électronique de l'atome. Pour une longueur d'onde précise du rayonnement incident, l'atome peut subir une transition électronique : un électron peut passer sur un niveau électronique plus haut en énergie. La différence d'énergie entre ces deux niveaux est proportionnelle à la fréquence du rayonnement absorbé.

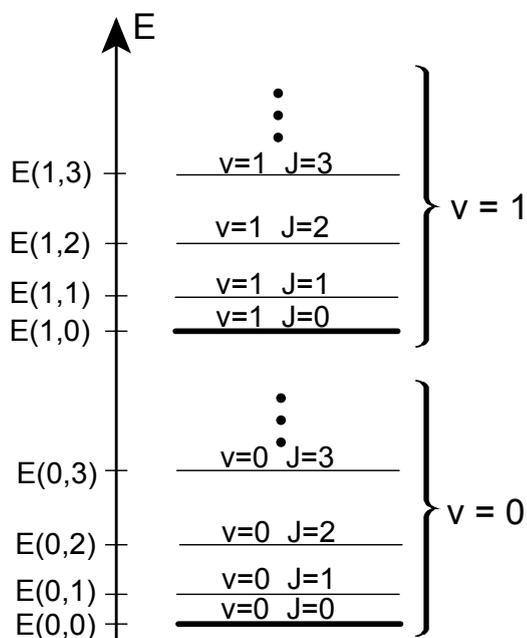
Dans le cadre de cet exercice, on observe le spectre d'une molécule diatomique. En plus des transitions électroniques, la molécule possède des degrés de liberté supplémentaires par rapport à l'atome : les deux atomes qui composent la molécule peuvent vibrer autour de la distance d'équilibre et la molécule peut tourner autour de son axe.

De la même façon que pour les niveaux électroniques, les niveaux vibrationnels et rotationnels sont quantifiés.

Chaque pic observé sur ce type de spectre correspond à une transition rovibrationnelle impliquant des transitions à la fois entre des niveaux vibrationnels et rotationnels. Un tel spectre est présenté ci-dessous :



En abscisse, la grandeur portée est, non pas l'énergie, mais le nombre d'onde mesuré en cm⁻¹. La relation entre un nombre d'onde σ (en cm⁻¹) et une énergie E est $\sigma = \frac{E}{hc}$ où h est la constante de PLANCK (en J·s) et c la célérité de la lumière (en cm·s⁻¹).



Les premiers niveaux rovibrationnels d'une molécule diatomique sont représentés sur la figure ci-contre. Pour chaque niveau, l'énergie a pour expression :

$$E(v, J) = hc [G(v) + F(v, J)]$$

où v et J sont deux nombres entiers quantifiant respectivement la vibration et la rotation ; h la constante de PLANCK (en J·s) ; c la célérité de la lumière (en $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$) et F et G sont deux fonctions décrites plus bas.

Pour qu'une transition ait lieu entre un niveau rovibrationnel (v, J) et un niveau (v', J') par absorption d'un rayonnement de fréquence ν , trois conditions doivent être réunies :

- $\Delta E = E(v', J') - E(v, J) = h\nu$
- $\Delta v = v' - v = \pm 1$
- $\Delta J = J' - J = \pm 1$

Vibration

Pour traiter la vibration, on se place dans le cadre de la mécanique quantique : il existe des niveaux d'énergie vibrationnelle définis par un nombre quantique vibrationnel v où l'énergie du niveau est donnée par la formule :

$$G(v) = \omega_e \left(v + \frac{1}{2} \right)$$

$G(v)$: nombre d'onde du niveau vibrationnel v (en cm^{-1})

ω_e : constante vibrationnelle (en cm^{-1})

La constante vibrationnelle ω_e est définie dans le cadre de l'approximation de l'oscillateur harmonique : les deux atomes du monoxyde de carbone peuvent être considérés comme des atomes reliés par un ressort. La loi de HOOKE permet alors d'écrire :

$$\omega_e = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

k : constante de force de la liaison en $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$

μ : masse réduite de la molécule en kg

$$\frac{1}{\mu} = \frac{1}{m_{\text{O}}} + \frac{1}{m_{\text{C}}}$$

c : célérité de la lumière en $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$

Rotation

Pour traiter la rotation, on se place dans le cadre de la mécanique quantique : il existe des niveaux d'énergie rotationnelle définis par un nombre quantique rotationnel J où l'énergie du niveau est donnée par la formule :

$$F(v, J) = B_{e,v} (J(J+1))$$

$F(v, J)$: nombre d'onde du niveau rotationnel J (en cm^{-1})

$B_{e,v}$: constante de rotation du niveau vibrationnel v (en cm^{-1})

La constante rotationnelle $B_{e,v}$ est définie dans le cadre de l'approximation du rotateur rigide sphérique :

$$B_{e,v} = \frac{h}{8\pi^2 c \mu R_{e,v}^2}$$

h : constante de Planck (en $\text{J}\cdot\text{s}$)

c : célérité de la lumière (en $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)

μ : masse réduite de la molécule (en kg)

$R_{e,v}$: distance d'équilibre des deux atomes pour le niveau vibrationnel v (en m)

3.1 Généralités sur l'absorption

Une petite quantité du monoxyde de carbone gazeux est introduite dans une cellule spéciale (constituée d'une cuve en verre hermétiquement fermée par deux fenêtres en bromure de potassium) pour y être analysée.

1. Rappeler à l'aide d'un schéma le principe de l'enregistrement d'un spectre d'absorption infrarouge. Il est semblable – à la source de lumière près – à celui d'un spectre UV-Visible.
2. Pourquoi faut-il que les fenêtres de la cellule soient en bromure de potassium (KBr) et non en verre ?
3. Rappeler la loi de BEER-LAMBERT et expliquer la signification de chacun des facteurs. Dans quel type de spectroscopie est-elle mise en évidence ?
4. À quels scientifiques doit-on la relation $\Delta E = h\nu$, reliant la fréquence ν d'un photon permettant la transition entre deux niveaux d'énergie distants de ΔE ?

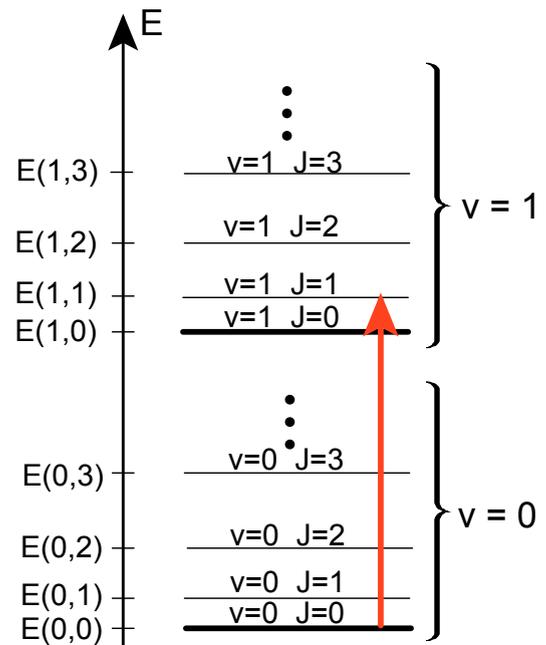
3.2 Transitions rovibrationnelles pour la molécule de CO

On rappelle que pour le monoxyde de carbone, seules les transitions pour lesquelles $\Delta J = J' - J = \pm 1$ sont possibles. On appelle branche **P** les transitions pour lesquelles $\Delta J = -1$ et branche **R** les transitions pour lesquelles $\Delta J = +1$.

De plus, seuls les états rovibrationnels $(v = 0, J)$, avec J entier naturel quelconque, sont peuplés avant l'irradiation.

- Expliquer pourquoi les constantes de rotation $B_{e,0}$ et $B_{e,1}$ associées respectivement aux niveaux vibrationnels $v = 0$ et $v = 1$ ne sont pas identiques pour une molécule diatomique donnée.
- Justifier pourquoi une seule transition est possible depuis le niveau $(v = 0, J = 0)$. À quelle branche (**P** ou **R**) appartient-elle ?

- Sur la figure ci-contre est représentée la transition de l'état $(v = 0, J = 0)$ vers l'état $(v = 1, J = 1)$. Dessiner alors l'autre transition dont l'état d'arrivée est $(v = 1, J = 1)$. Cette transition appartient-elle à la branche **P** ou à la branche **R** ?



Le spectre d'absorption rovibrationnel du monoxyde de carbone est représenté sur la figure 2. En abscisse est porté le nombre d'onde σ (wavenumber) exprimé en cm^{-1} .

- Le spectre est approximativement symétrique autour de 2145 cm^{-1} . En s'intéressant au résultat de la question précédente, expliquer pourquoi il n'est observé aucune transition à ce nombre d'onde. En s'intéressant au sens d'évolution de l'énergie de la transition pour les niveaux J croissants, identifier à présent la branche **R** et la branche **P** sur le spectre.
- Donner les énergies de transition théoriques attendues $\Delta E_P(J)$ et $\Delta E_R(J)$ correspondant à des transitions partant du niveau $(v = 0, J)$ et appartenant respectivement à la branche **P** et à la branche **R**.
- Donner les nombres d'onde $\sigma_P(J)$ et $\sigma_R(J)$ pour ces mêmes transitions.
- On définit l'entier relatif m par les relations $m = J + 1$ pour la branche **R** et $m = -J$ pour la branche **P**. Montrer que : $\sigma_P(m) = \sigma_R(m)$. On notera $\sigma_P(m) = \sigma_R(m) = \sigma(m)$.

En attribuant à chaque pic une transition entre deux niveaux, les points de la courbe $\sigma = f(m)$ s'alignent parfaitement sur une parabole dite « parabole de FORTRAT », comme le montre la figure 3.

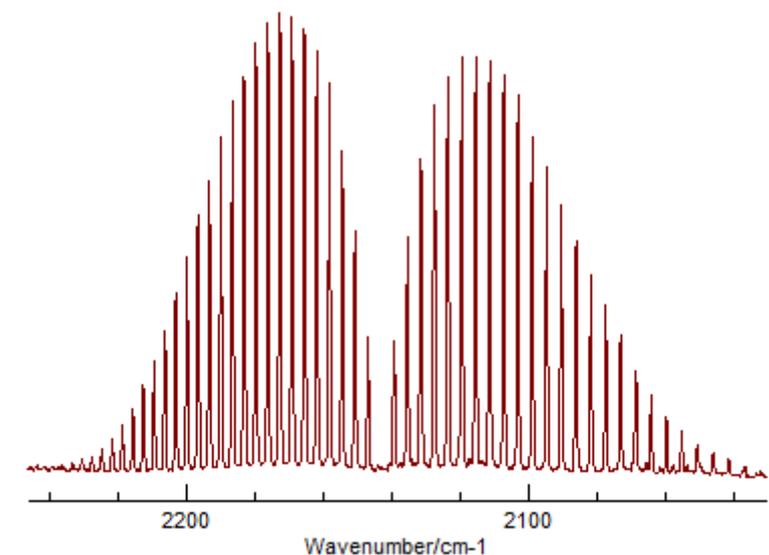


FIGURE 2 – Spectre rovibrationnel du monoxyde de carbone. Source : Wikipédia.org

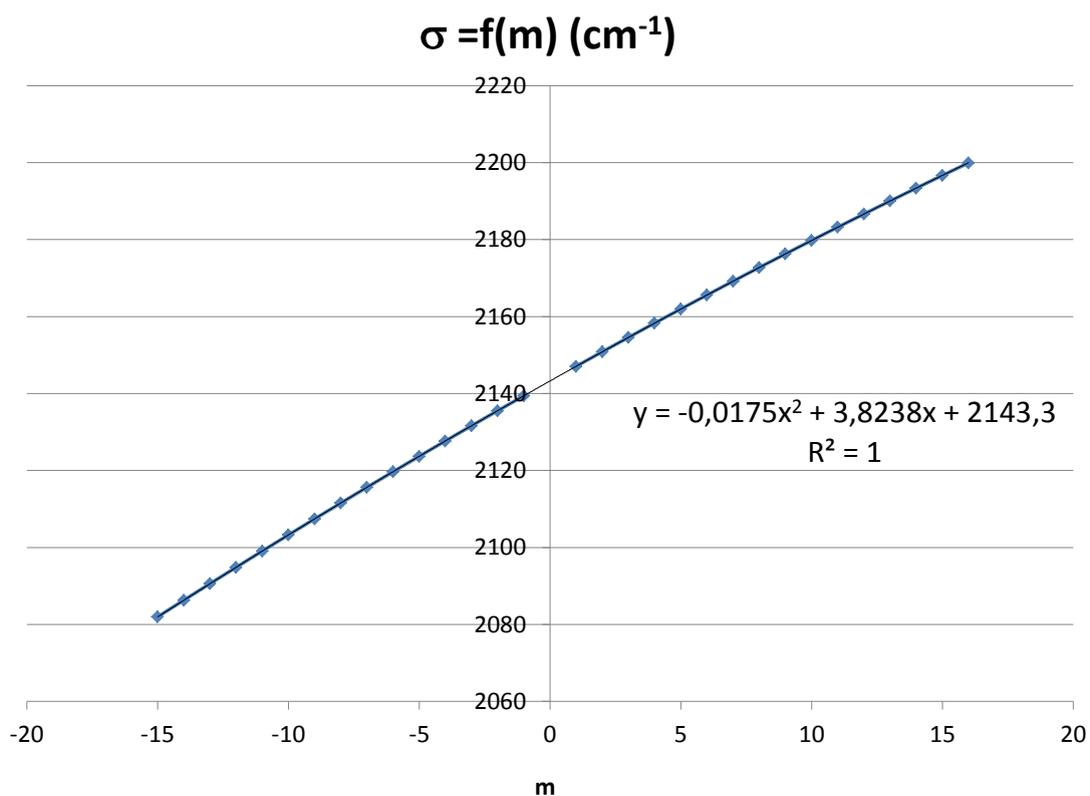


FIGURE 3 – Parabole de FORTRAT $\sigma = f(m)$ associée au spectre du monoxyde de carbone

12. En utilisant les données du graphique, déterminer les valeurs de ω_e , $B_{e,0}$ et $B_{e,1}$.
13. Trouver les valeurs de $R_{e,0}$, $R_{e,1}$ et k . On rappelle que $M(\text{O})=15,99 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $M(\text{C})=12,00 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ et $\mathcal{N}_A=6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$. Commenter.

4 Ferrocène et cyclodextrines : encapsulation de médicaments en phase aqueuse

Toutes les données utiles sont rassemblées à la fin de cette partie

4.1 Préliminaires

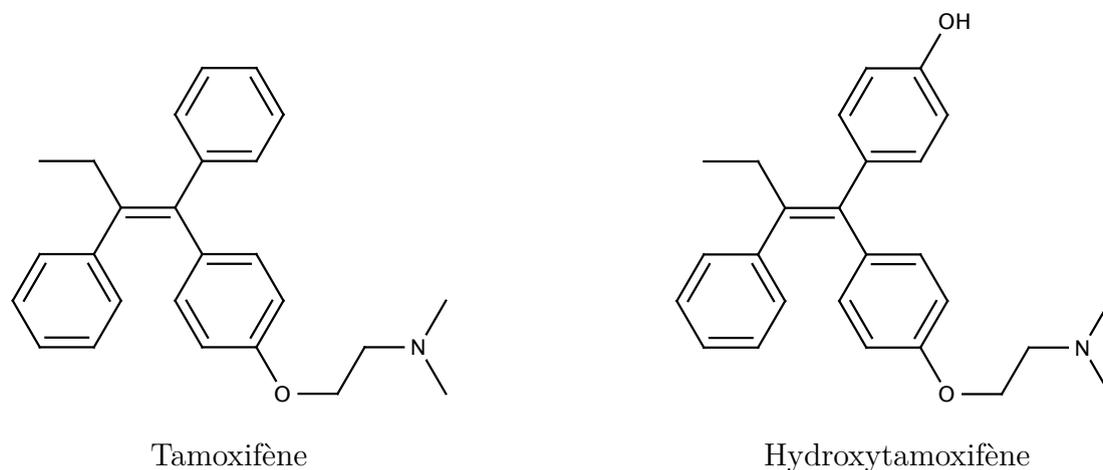


FIGURE 4 – Tamoxifène et métabolite actif

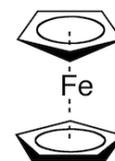
Utilisé dans la lutte contre certaines tumeurs malignes, le tamoxifène, présenté figure 4, inhibe la prolifération des cellules cancéreuses en se liant aux récepteurs d'œstrogène. Son métabolite réellement actif est l'hydroxytamoxifène, un dérivé phénolique. Toutefois cette molécule est fortement apolaire ce qui perturbe la solubilisation dans l'eau du médicament. L'administration se faisant généralement par voie orale, il est nécessaire de l'encapsuler pour en augmenter la solubilité.

Afin d'améliorer la solubilité de ce composé, des chercheurs français^a l'ont fonctionnalisé avec un ferrocène puis ont étudié ses interactions avec une β -cyclodextrine. Un avantage de cette méthode est que la cytotoxicité du ferrocène améliore l'efficacité du médicament, y compris sur des cancers non hormonodépendants, sur lesquels le tamoxifène est sans effet.

L'encapsulation et la fonctionnalisation du Tamoxifène répond à un double enjeu, d'efficacité du médicament et de facilité d'administration chez les patients.

4.1.1 Le ferrocène

En essayant de faire réagir le cyclopentadiène sur lui-même en présence de fer, PAUSON et KEALY ont, en 1951, découvert par hasard le ferrocène (figure ci-contre). La structure étonnante de ce composé orange, d'une stabilité remarquable, a été élucidée plus tard par R. B. WOODWARD et G. WILKINSON, qui ont prouvé qu'il s'agissait d'un composé de type « sandwich ».



Le ferrocène peut être considéré comme un complexe formé d'un centre métallique ferreux et de deux ligands anioniques cyclopentadiényle.

a. O. BURIEZ & al. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8195-8203

En réagissant avec une base de BRÖNSTED, le cyclopentadiène – noté CpH – peut donner naissance à un anion par une réaction acidobasique classique. Hautement symétrique, l'anion obtenu sera noté Cp^- dans la suite de cette partie.

1. Précisez la configuration électronique du fer et de l'ion Fe^{2+} .
2. Donnez la structure de LEWIS du cyclopentadiène, de l'anion correspondant et expliquez la stabilité particulière de cet anion.
3. En justifiant la réponse, proposer une base utilisable pour déprotoner quantitativement le cyclopentadiène et un solvant pour réaliser la transformation. Le $\text{p}K_A$ du couple CpH / Cp^- est donné en annexe.
4. Combien d'électrons doivent avoir sur leur couche externe les éléments de la 4^e et 5^e période pour ressembler au gaz noble qui les suit dans la classification périodique ? On a ici une règle de stabilité semblable à celle de l'octet.
5. Sachant que l'anion Cp^- apporte six électrons, dénombrer le nombre d'électrons dont s'est entouré le fer dans le complexe. Conclure quant à la stabilité du ferrocène.

4.1.2 La β -cyclodextrine

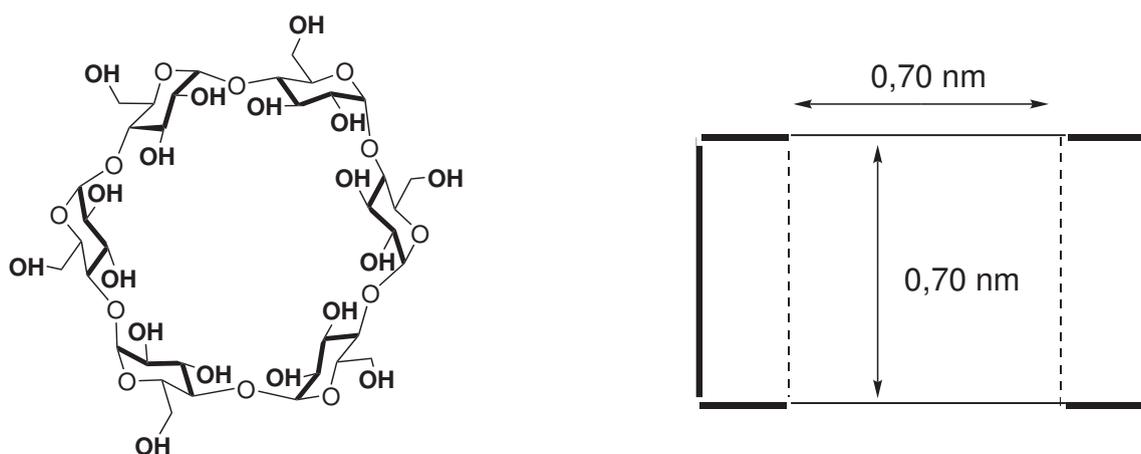


FIGURE 5 – La β -cyclodextrine. Gauche : La molécule, vue de dessus. Droite : Schématisation, vue de côté

Les cyclodextrines sont des composés polycycliques formé d'unités glucopyranose. Parmi les cyclodextrines naturelles, les plus connues sont les cyclodextrines α , β et γ formées respectivement de 6, 7 ou 8 sous-unités. Celle qui nous intéresse ici est la β , représentée en figure 5.

6. Les groupes hydroxyle sont repérés par les traits en gras sur la figure 5, qu'est-il possible d'en déduire concernant la différence de polarité entre les faces interne et externe ?

4.2 Association de dérivés du Tamoxifène et de β -cyclodextrine

4.2.1 Complexation

L'un des problèmes dans l'utilisation du Tamoxifène étant sa faible solubilité dans l'eau, il a été proposé de le modifier pour conserver sa réactivité tout en modulant sa solubilité. Une voie explorée

consiste, comme annoncé en introduction, à fonctionnaliser le Tamoxifène avec un ferrocène puis à l'encapsuler dans une cyclodextrine pour augmenter la solubilité de l'ensemble. Un des composés dérivé du Tamoxifène, nommé hydroxyferrocifène, est présenté figure 6.

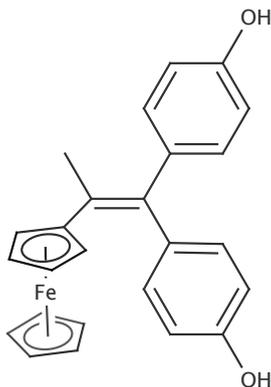


FIGURE 6 – Le dérivé de l'hydroxytamoxifène étudié

7. De quelle manière la β -cyclodextrine permet-elle de solubiliser l'hydroxyferrocifène ?

La constante de formation du complexe A-cD entre le composé étudié – noté A – et la β cyclodextrine – notée cD – a été mesurée dans un mélange $H_2O/MeOH$. Elle est notée β et vaut, à 25 °C, $\beta = 825$.

La constante de formation du complexe entre le composé étudié, que l'on notera A, a été mesurée



On appelle r le rapport entre la quantité initiale de β -cyclodextrine et la quantité initiale de A.

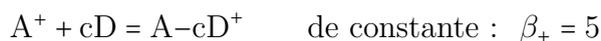
$$r = \frac{n_0(cD)}{n_0(A)}$$

8. Quel est le taux de complexation τ obtenu pour un mélange équimolaire ($r = 1$) de A et de cD donnant le complexe A-cD, avec une concentration initiale de $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ pour A ? Qu'est-il possible de déduire de ce résultat ?

9. Les chercheurs souhaitent obtenir un taux de complexation pour A égal à 95%. Déterminer la valeur de r permettant d'atteindre ce résultat, pour la même concentration initiale de A.

L'activité biologique de l'hydroxyferrocifène est liée à la fois aux propriétés du tamoxifène, ce qui assure l'efficacité de ce composé dans la lutte contre les cancers hormonodépendants, et à la cytotoxicité du ferrocène. Cette dernière est liée à des propriétés oxydoréductrices du ferrocène qui peut perdre un électron sur le noyau ferreux pour donner un cation ferrocénium.

On notera A^+ le cation similaire obtenu à partir de l'hydroxyferrocifène. La réaction étudiée est alors :



On appelle r' le rapport entre la quantité initiale de β -cyclodextrine et la quantité initiale de A^+ .

$$r' = \frac{n_0(cD)}{n_0(A^+)}$$

10. En considérant que seul A^+ est présent à la concentration de $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, déterminer r' pour que A^+ soit complexé à 95 % ? Commenter le résultat obtenu.

4.2.2 Considérations énergétiques

Les interactions entre molécules sont complexes à modéliser car elles dépendent de nombreuses variables. Les interactions faibles de cohésion de la matière sont régies, en général, par des forces de VAN DER WAALS dont l'énergie s'exprime sous la forme :

$$E_{\text{VdW}} = E_{\text{Lon}} + E_{\text{Deb}} + E_{\text{Kee}}$$

On a la somme de trois termes, l'énergie de LONDON (E_{Lon}) décrivant les interactions entre dipôles induits, cette énergie est toujours présente quelles que soient les molécules; celle de DEBYE (E_{Deb}) entre un composé polaire et un apolaire; et celle de KEESOM (E_{Kee}) entre deux composés polaires.

Afin d'évaluer cette énergie pour le complexe A-cD, on se contentera pour la suite des calculs d'estimer des ordres de grandeur.

Pour des interactions entre deux particules, les énergies de VAN DER WAALS s'écrivent :

$$E_{\text{Lon}} = -\frac{3}{4} \frac{h\nu \cdot \alpha_1 \alpha_2}{(4\pi\epsilon_0)^2 R^6} \quad E_{\text{Deb}} = -\frac{\mu_1^2 \alpha_2 + \mu_2^2 \alpha_1}{(4\pi\epsilon_0)^2 R^6} \quad E_{\text{Kee}} = -\frac{\mu_1^2 \mu_2^2}{3(4\pi\epsilon_0)^2 \cdot k_B T \cdot R^6}$$

Avec :

- μ_i le moment dipolaire d'une molécule i polaire;
- α_i la polarisabilité d'une molécule i polaire ou apolaire;
- ϵ_0 la permittivité diélectrique du vide;
- ν la fréquence électronique d'absorption;
- k_B la constante de BOLTZMANN;
- h la constante de PLANCK;
- R la distance d'interaction des deux molécules pris égal à 0,3 nm.

On considèrera que la cyclodextrine et le ferrocène qui interagissent sont des cylindres de 0,70 nm de hauteur et de diamètre. En ordre de grandeur, on a : $\alpha \simeq V\epsilon_0$, avec V le volume de la molécule considérée. On prendra comme moment dipolaire des molécules polaires $\mu = 1\text{D}$ et comme fréquence électronique $\nu = 10^{15} \text{ Hz}$.

11. Expliquer pourquoi le ferrocène est une molécule apolaire.
12. Déterminer, dans le cadre du modèle retenu, les valeurs des énergies de VAN DER WAALS. Donner pour chaque terme une expression littérale et une valeur numérique.
13. Quelle(s) est(sont) les interactions de VAN DER WAALS prédominantes ici ? Discuter.
14. Comment sont modifiées ces interactions dans le complexe A-cD⁺ ? Que doit-on prendre ici en compte pour évaluer l'énergie d'interaction dans ce dernier complexe ?

Données :

- Le numéro atomique du fer est $Z = 26$
- pK_A du couple CpH/Cp^- : 16,0; pK_A du couple $\text{H}_2\text{O}(\ell)/\text{HO}^-(\text{aq})$: 14,0
- $\epsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12} \text{ USI}$
- $1\text{D} = 3,34 \cdot 10^{-30} \text{ C} \cdot \text{m}$

- $\mathcal{N}_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$
- $h = 6,63 \cdot 10^{-34} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-1}$

5 Une excursion en compagnie de l'acide 2,2-diméthylpent-4-énoïque

◆ DONNÉES NUMÉRIQUES

Les données numériques utiles pour l'ensemble du problème sont rassemblées ici :

Constantes d'acidité – ordre de grandeur des pK_A des couples acide-base

Les données sont fournies à $T = 298\text{ K}$, pour des espèces en solution dans l'eau. On admettra que les ordres de grandeur relatifs sont respectés si l'on change de solvant.

Couple	pK_A	Couple	pK_A
$\text{RCOOH}/\text{RCOO}^-$	4 – 5	ester/ $\text{B}\cdot\text{C}\cdot$	25
HCN/CN^-	9,2	nitrile/ $\text{B}\cdot\text{C}\cdot$	29
$\text{R}_3\text{NH}^+/\text{R}_3\text{N}$	10	$\text{R}_2\text{NH}/\text{R}_2\text{N}^-$	35
ROH/RO^-	16 – 20	BuH/BuLi	> 45
cetone/ $\text{B}\cdot\text{C}\cdot$	20		

Dans le tableau, $\text{B}\cdot\text{C}\cdot$ désigne la base conjuguée (à identifier...) de l'espèce acide du couple.

Attention ! L'énoncé reproduit avec la plus grande fidélité possible les conditions opératoires mises en œuvre par les auteurs des travaux de recherche dont s'inspire ce sujet. Certaines informations fournies ne sont cependant pas toujours nécessaires pour la résolution des questions posées.

5.1 Synthèse de l'acide 2,2-diméthylpent-4-énoïque

Le schéma synoptique de la synthèse de ce composé est décrit sur la figure 7.

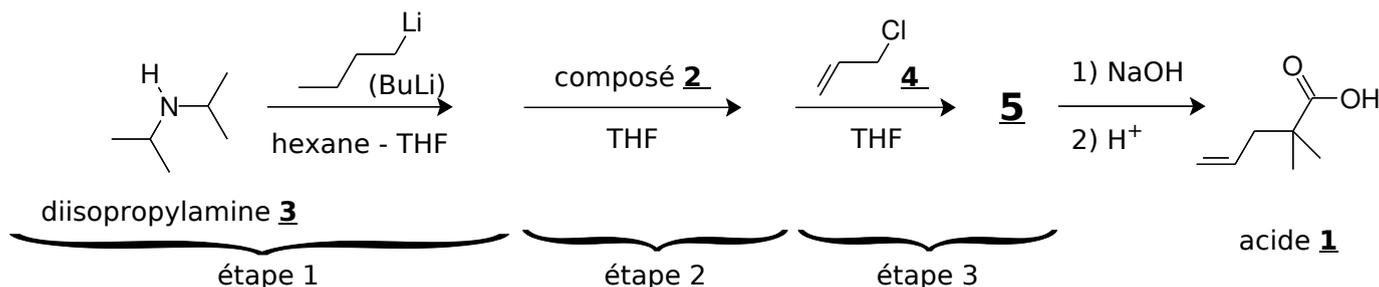
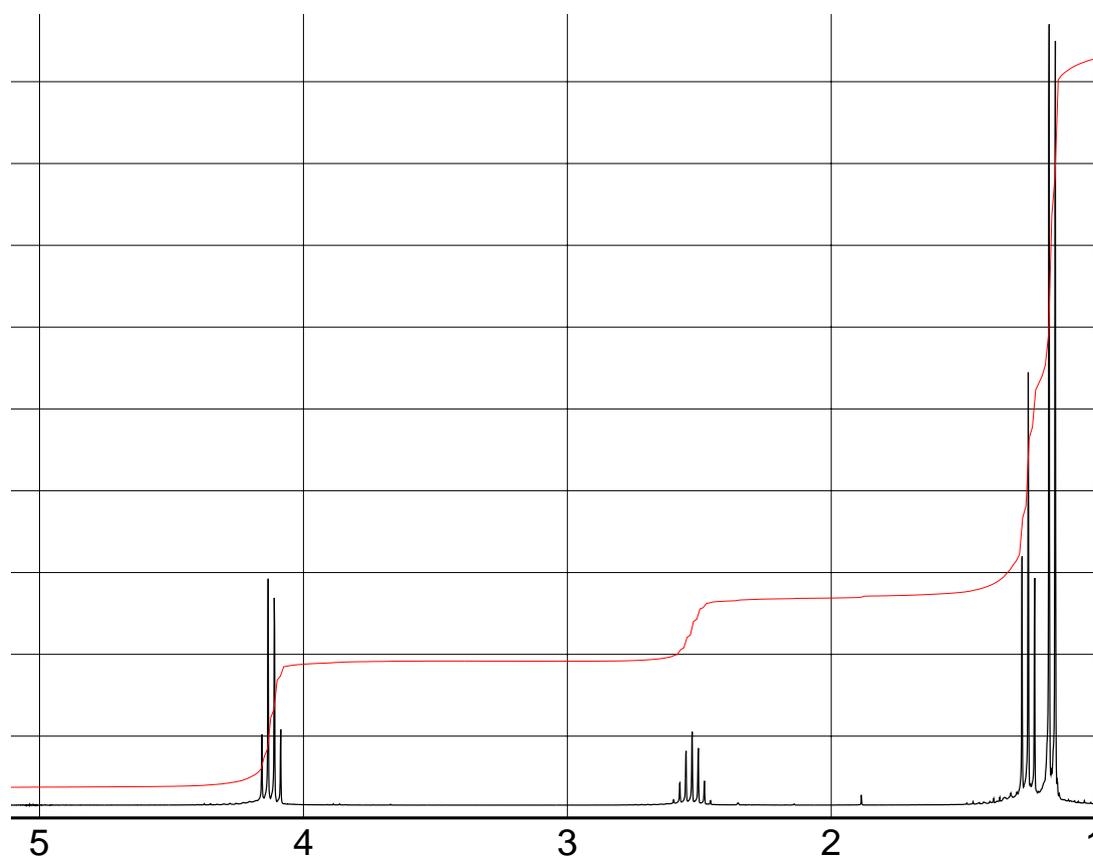
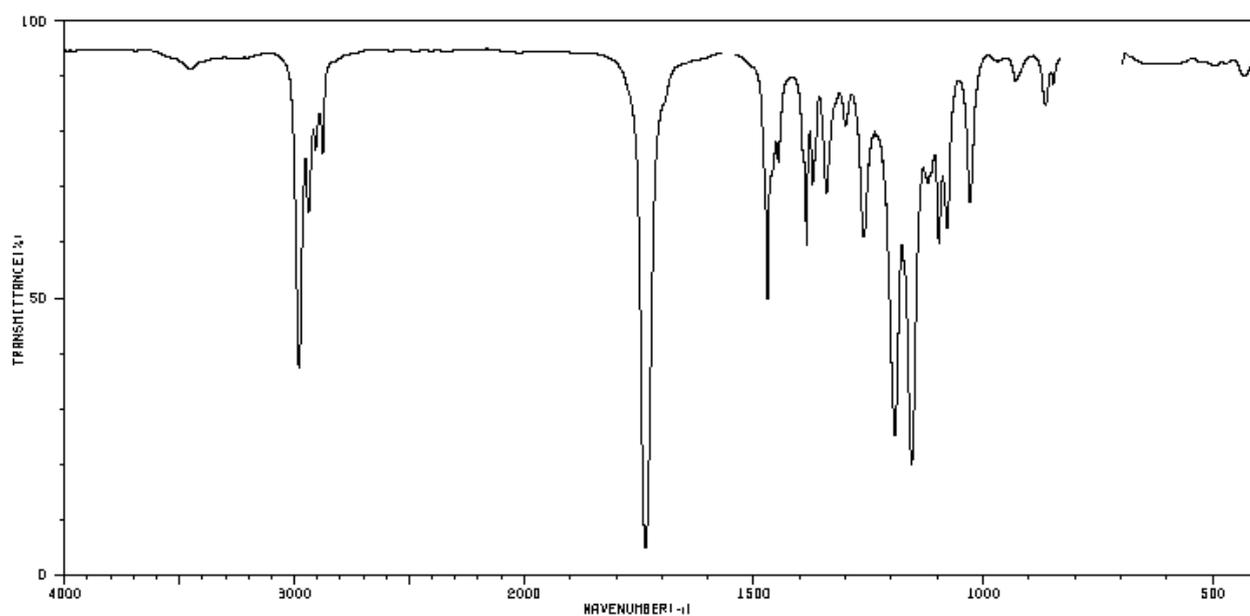


FIGURE 7 – Schéma synoptique de la synthèse de l'acide 2,2-diméthylpent-4-énoïque **1**

On se propose dans un premier temps de déterminer la structure de l'ester **2**, de formule brute $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$. Le spectre de RMN du proton de la molécule est présenté figure 8 page suivante. Son spectre d'absorption IR est présenté figure 9 page suivante. On y note essentiellement une bande fine à $\sigma = 1735\text{ cm}^{-1}$.

FIGURE 8 – Spectre de RMN de l'ester **2**FIGURE 9 – Spectre d'absorption IR de l'ester **2**

1. Indiquer la formule générique d'un ester. Quel est le nombre d'insaturations de la molécule **2**?
2. En quoi le spectre IR de la molécule confirme-t-il sa structure d'ester?
3. **Montrer** que la molécule comporte un groupe éthyle CH_2CH_3 et un groupe isopropyle $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. On détaillera le raisonnement.
4. En déduire, en détaillant le raisonnement, la formule topologique de la molécule **2**. Sur un schéma de la molécule, faire figurer les atomes d'hydrogène avec le déplacement chimique de leur noyau et indiquer les valeurs des éventuelles constantes de couplage entre noyaux. On rappelle qu'à la fréquence de 300 MHz, une différence de fréquences de 300 Hz correspond à une différence de déplacements chimiques de 1,00 ppm.

Une solution de butyllithium (BuLi, 24 mmol) dans l'hexane est ajoutée goutte à goutte à une solution de diisopropylamine **3** ($\text{HN}(\text{iPr})_2$, 24 mmol) dans le tétrahydrofurane (THF), maintenue à la température $\theta = -50^\circ\text{C}$. Après agitation pendant 30 minutes à la température $\theta = -5^\circ\text{C}$, la solution obtenue est à nouveau refroidie à $\theta = -50^\circ\text{C}$ (étape 1). Une solution du composé **2** (20 mmol) dans le THF est ajoutée goutte à goutte et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 30 minutes à la température $\theta = -50^\circ\text{C}$ (étape 2). Du 3-chloropropène **4** (24 mmol) est alors ajouté goutte à goutte à cette température et le milieu réactionnel est laissé sous agitation magnétique, jusqu'à ce que la température revienne à l'ambiante. Après agitation pendant 18 heures à température ambiante (étape 3), le milieu réactionnel est refroidi à la température $\theta = 0^\circ\text{C}$ puis une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium NH_4Cl (250 mL) est ajoutée. Le contenu du milieu est extrait par trois fractions successives de 250 mL d'éthoxyéthane (éther diéthylique), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification chromatographique du brut réactionnel conduit à une masse $m = 2,40$ g du composé **5**, de masse molaire $\mathcal{M}_5 = 156 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Sur le spectre d'absorption IR de la molécule **5** on relève essentiellement des bandes à 3080, 2980, 2935 et 1731 cm^{-1} .

Son spectre de RMN se présente sous la forme suivante (400 MHz) :

- trois multiplets d'intégration 1H, non résolus, à 5,73 ; 5,06 et 5,03 ppm ;
- un quadruplet d'intégration 2H à $\delta = 4,12$ ppm ; $J = 7,2$ Hz ;
- un doublet de triplets d'intégration 2H à $\delta = 2,28$ ppm ; $J_1 = 7,2$ Hz ; $J_2 = 1,2$ Hz ;
- un triplet d'intégration 3H à $\delta = 1,25$ ppm ; $J = 7,2$ Hz ;
- un singulet d'intégration 6H à $\delta = 1,17$ ppm.

5. Par quelle méthode est-il possible de déterminer avec une très grande précision (plus de six chiffres significatifs !) la masse d'une molécule donc la masse molaire d'un composé chimique ?
6. Le butyllithium est un organométallique dont la réactivité chimique est comparable à celle des organomagnésiens, en plus virulent. Précisez les deux types de réactivité que présente le butyllithium.
7. Écrire l'équation de la réaction qui a eu lieu dans le réacteur lors de l'étape 1. Estimer les valeurs des quantités de matière des constituants présents dans le réacteur une fois achevée l'étape 1 (autres que les solvants).
8. Identifier l'atome d'hydrogène le plus acide de la molécule **2** en détaillant le raisonnement. On procédera par analogie avec l'acidité des cétones.
9. Écrire l'équation de la réaction qui a eu lieu dans le réacteur lors de l'étape 2. Estimer les valeurs des quantités de matière des constituants présents dans le réacteur une fois achevée l'étape 2 (autres que les solvants).
10. À l'aide des données fournies, donner la structure de la molécule **5** en détaillant le raisonnement. L'analyse complète des données spectroscopiques n'est pas exigée.

11. Proposer un mécanisme pour la formation de la molécule **5** (étape 3), en détaillant les raisons du choix effectué.
12. En détaillant avec soin le raisonnement, calculer la valeur du rendement de la préparation du composé **5**.
13. Pourquoi n'a-t-on pas fait réagir directement le butyllithium avec le composé **2** ?

Le composé **5** est dissous dans un mélange de méthanol et d'eau. À la solution obtenue est ajoutée deux équivalents molaires d'hydroxyde de sodium et le mélange réactionnel homogène est porté à la température $\theta = 80^\circ\text{C}$ pendant une nuit. Après refroidissement, le méthanol est évaporé sous pression réduite, le résidu est acidifié puis le contenu de la phase aqueuse est extrait par du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées, filtrées et le solvant est évaporé. On isole ainsi avec un rendement voisin de 100 % l'acide 2,2-diméthylpent-4-énoïque **1**.

14. Proposer un mécanisme pour la transformation effectuée en milieu basique.
15. Quel est l'intérêt d'utiliser un mélange eau-méthanol par rapport à une simple solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ?

5.2 Utilisation de l'acide **1** pour la protection du groupe hydroxyle d'un alcool

La manipulation sélective de groupes caractéristiques dans les molécules complexes requiert fréquemment l'usage de groupes protecteurs, même si, aujourd'hui, la tendance est à concevoir les stratégies de synthèse en évitant au maximum ces procédures (en effet, qui dit protection dit aussi étape de déprotection sélective...). De très nombreuses méthodes de protection des groupes hydroxyle sont disponibles mais, parfois, il faut mettre au point une nouvelle stratégie quand les techniques usuelles ne fonctionnent pas. Ainsi, au cours de la synthèse d'alcaloïdes du type magellananes, l'équipe de M. CRIMMINS s'est heurtée au problème de la déprotection d'un ester issu d'un alcool tertiaire.

5.2.1 Éléments d'une synthèse de magellananes

*Les auteurs souhaitaient réaliser la séquence indiquée figure 10, le groupe hydroxyle étant protégé pendant la cyclisation photochimique du précurseur **10**, l'une des étapes clé de la synthèse. Malheureusement, l'étape de déprotection n'a pu être réalisée. C'est pourquoi ils ont envisagé une autre méthode de protection (mais surtout de déprotection) à laquelle nous allons nous intéresser. Mais, au préalable, nous allons étudier quelques étapes de la synthèse de l'énol **9** représenté sur la figure 10.*

La première étape est une aldolisation croisée entre la cétone **6** et l'aldéhyde **7**. Il s'agit plus précisément d'une « aldolisation dirigée ».

16. Montrer qu'il y a deux types d'atomes d'hydrogène relativement acides dans la molécule de cétone **6** et les identifier.
17. Compte tenu de la structure du composé **8** obtenu à l'issue de la séquence réactionnelle, donner la structure du composé **6a** obtenu par action du diisopropylamidure de lithium (LDA) sur la cétone **6**. Le groupe OTBS est le groupe $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, il n'intervient pas ici. Obtient-on l'énolate le plus stable ? Quelle est la nature du contrôle de l'évolution du système ?
18. On indique que les ions lithium ont une grande affinité pour les atomes d'oxygène des composés qui en possèdent (on dit qu'ils ont un caractère *oxophile*). Proposer un état de transition

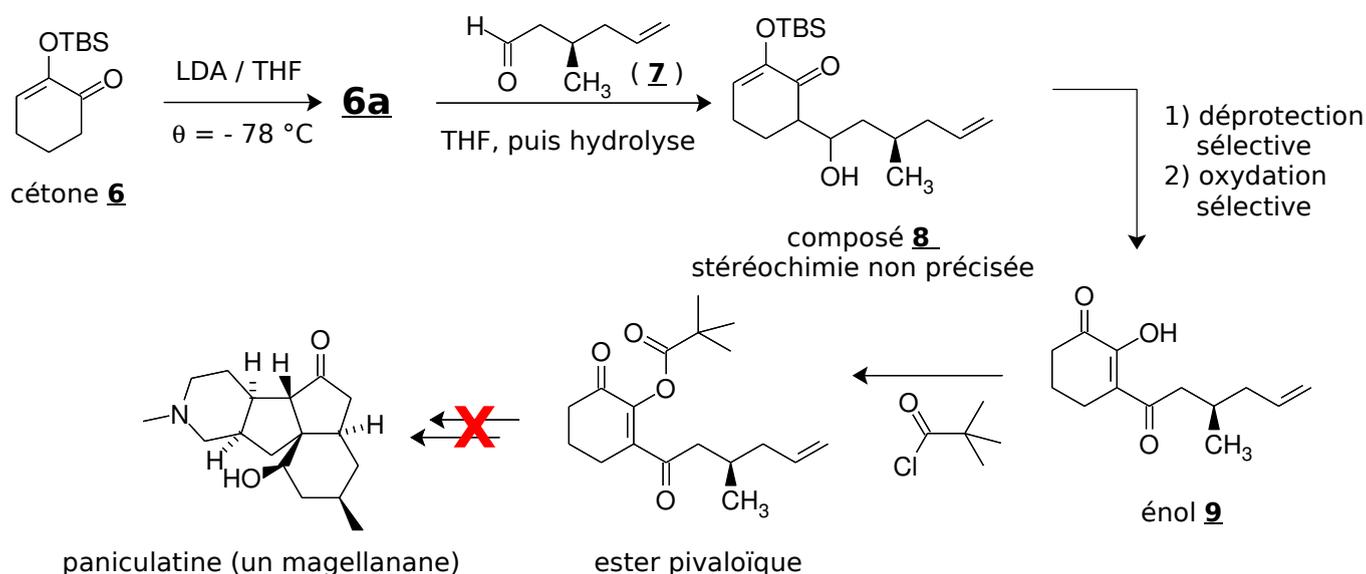


FIGURE 10 – Éléments d'une synthèse de magellananes

cyclique à six centres permettant de justifier la formation de l'énolate **6a**. On rappelle que le THF est un solvant très peu dissociant (les ions de charges opposées y sont associés à l'état de paire d'ions).

- Proposer un mécanisme pour la réaction entre l'énolate **6a** et l'aldéhyde **7**. Combien de stéréoisomères peut-on obtenir pour la molécule **8** ?
- Qu'aurait-on obtenu comme produits de réaction si l'on avait réalisé l'aldolisation en mélangeant, en milieu basique aqueux, la cétone **6** et l'aldéhyde **7** (en supposant que le groupe OTBS résiste au milieu...) ? Détailler le raisonnement.
- Expliquer la stabilité particulière de l'énol **9** (les énols sont en équilibre avec un composé carbonyle et la proportion de l'énol est, en général, inférieure à 0,0001 %).

5.2.2 Étude d'une méthode de protection – déprotection d'un groupe hydroxyle

On se propose dans cette section d'étudier comment M. CRIMMINS et son équipe ont résolu le problème auquel ils étaient confrontés, en utilisant l'acide **1**. La stratégie mise au point [M. CRIMMINS et coll., *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 7005] est indiquée sur la figure 11, sur l'exemple du phénylméthanol **10**.

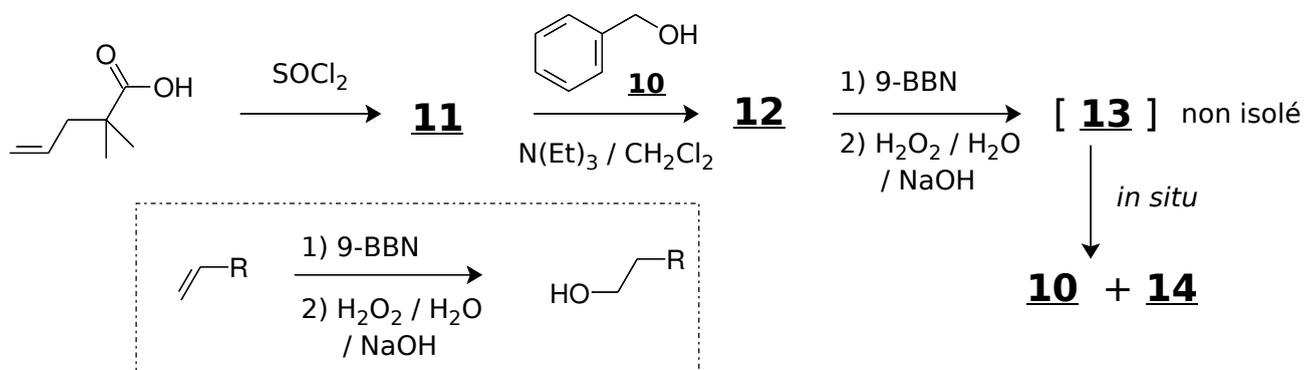


FIGURE 11 – Stratégie de protection – déprotection d'un alcool

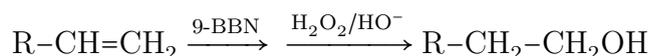
Dans un premier temps, l'acide **1**, traité par le chlorure de thionyle SOCl_2 en présence d'une trace de *N,N*-diméthylformamide (catalyseur), conduit au composé **11** avec un rendement supérieur à 98 %.

22. Donner un ou plusieurs schémas de LEWIS pour la molécule de chlorure de thionyle SOCl_2 (les atomes de chlore et d'oxygène sont liés à l'atome de soufre) et en déduire la structure géométrique de celle-ci.
23. Donner la formule topologique de la molécule **11**.
24. Quel est l'intérêt pratique d'utiliser le chlorure de thionyle dans la synthèse du composé **11** ?

Les composés **11** et **10** sont dissous, en quantités égales, dans du dichlorométhane en présence de triéthylamine NEt_3 (1,5 équivalents molaires). Après agitation pendant quinze heures à température ambiante, traitement du milieu réactionnel et purification, on isole le composé **12** avec un rendement de 96 % : le groupe hydroxyle de l'alcool **10** est alors protégé.

25. Donner la formule topologique de la molécule **12** et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle de la triéthylamine ?
26. Indiquer une autre méthode permettant de transformer **directement** l'acide **1** et l'alcool **10** en composé **12**, avec un aussi bon rendement. Décrire avec précision les conditions expérimentales mises en œuvre pour réussir l'expérience, en les justifiant.

On s'intéresse maintenant à la méthode de déprotection. Elle consiste à transformer le composé **12** (évidemment, sur cet exemple précis, cela n'a aucun intérêt !) en composé **13** par la séquence hydroboration – action d'un organoborane, le 9-BBN – suivie d'une hydrolyse oxydante en milieu basique. Le composé **13**, instable dans le milieu réactionnel **basique**, n'est pas isolé et évolue spontanément pour régénérer l'alcool **10**, accompagné d'un composé **14** que l'on cherche à identifier. On ne s'intéresse pas à la transformation qui conduit de **12** à **13**, dont le bilan est une hydratation de type « anti MARKOVNIKOFF » :



La formule brute de la molécule **14** est $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$. Le spectre IR de la molécule fait apparaître notamment une bande d'absorption fine vers $\sigma = 1735 \text{ cm}^{-1}$. Sur son spectre de RMN on note entre autres un singulet d'intégration 6H vers $\delta = 1,5 \text{ ppm}$ et un signal d'intégration 2H vers $\delta = 4,2 \text{ ppm}$. Il n'y a pas de signaux au-delà de 5 ppm.

27. Donner la formule topologique de la molécule **14**. L'analyse complète des données spectroscopiques n'est pas exigée, mais une justification sommaire de la réponse est attendue.
28. Proposer un mécanisme pour le passage de **13** à **14** et à l'alcool **10**, dans les conditions expérimentales indiquées (milieu basique).
29. Pourquoi la déprotection est-elle ici facilitée par rapport à une simple saponification ?

En dépit de la réussite du protocole de protection – déprotection mis en œuvre sur l'énol **9** et de la réussite de la cyclisation photochimique, il semblerait que la synthèse du magellanane n'ait pu être achevée par l'équipe de M. CRIMMINS.

5.3 Synthèse de la rumphellaone A

Isolée en 2007 du corail *Rumphella antipathies*, collecté sur les côtes sud de Taïwan par P. J. SUNG et coll., la rumphellaone A fait partie de la famille des sesquiterpénoïdes. Cette molécule, qui possède des propriétés anti bactériennes et cytotoxiques, a été synthétisée pour la première fois en 2012 par une équipe de chercheurs japonais [T. HIROKAWA et S. KUWAHARA, *Tetrahedron* **2012**, 68, 4581-4587]. Nous allons nous intéresser à quelques étapes de la synthèse qui utilise comme précurseur le composé **5** (section 1).

L'analyse rétrosynthétique de la rumphellaone A est proposée figure 12. Le symbole \Rightarrow positionné entre deux molécules indique que la molécule de droite peut être préparée à partir de la molécule de gauche. Les traits en pointillés indiquent les liaisons « stratégiques » rompues lors de l'analyse rétrosynthétique, donc qui doivent être créées lors de la synthèse.

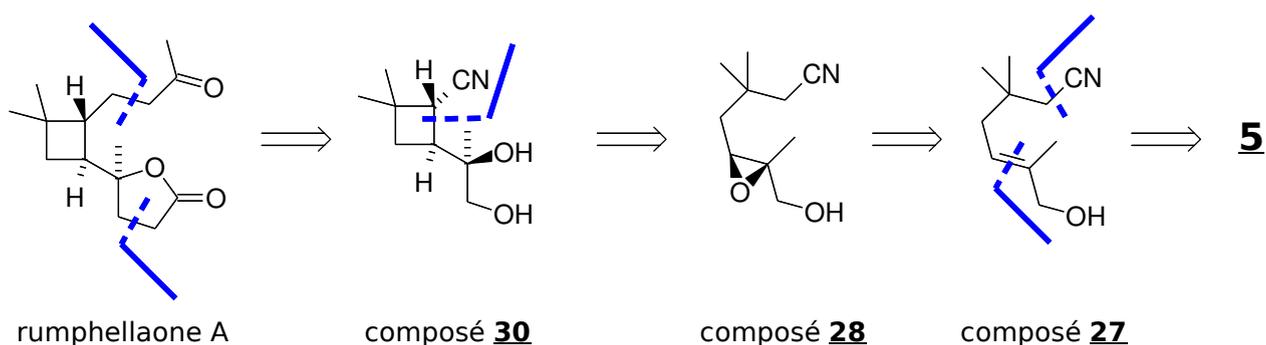


FIGURE 12 – Analyse rétrosynthétique sommaire de la rumphellaone A

L'une des étapes clé de la synthèse met en jeu le protocole de cyclisation d'un δ,ϵ -époxy nitrile pour conduire au cycle oxacyclobutane, imaginé et mis au point en 1974 par G. STORK, un géant de la chimie organique.

5.3.1 Synthèse de l'époxy nitrile, précurseur du cycle oxacyclobutane

Les premières étapes de la synthèse sont décrites figure 13.

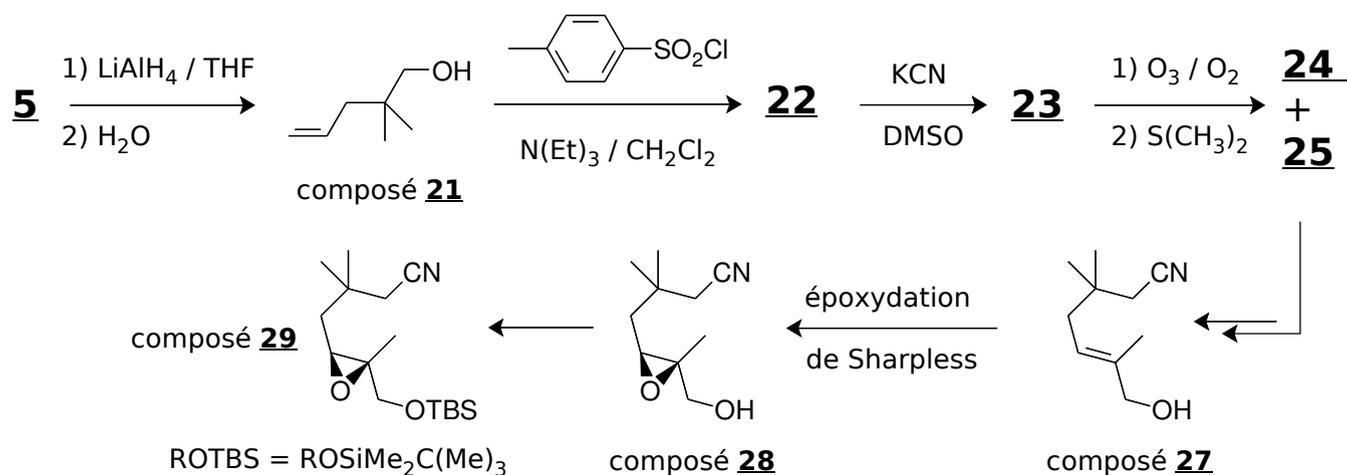


FIGURE 13 – Premières étapes de la synthèse

Dans un premier temps, le composé **5** (obtenu et identifié dans la section 1) est traité par une

suspension de tétrahydroaluminat de lithium LiAlH_4 dans le THF anhydre. Après hydrolyse prudente et traitement du milieu réactionnel, on isole le composé **21**, dont la structure est donnée figure 13. Le spectre IR de la molécule fait notamment apparaître une bande large à $\sigma = 3350 \text{ cm}^{-1}$ et des bandes à $\sigma = 3080 \text{ cm}^{-1}$, $\sigma = 2960 \text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 1640 \text{ cm}^{-1}$. Son spectre de RMN (CDCl_3 , 400 MHz) se présente sous la forme suivante :

- trois multiplets d'intégration 1H, non résolus, à 5,85 ; 5,07 et 5,03 ppm ;
- un doublet d'intégration 2H à $\delta = 3,33$ ppm ; $J = 4,0$ Hz ;
- un doublet de triplets d'intégration 2H à $\delta = 2,03$ ppm ; $J_1 = 8,0$ Hz ; $J_2 = 1,2$ Hz ;
- un triplet d'intégration 1H à $\delta = 1,37$ ppm ; $J = 4,0$ Hz ;
- un singulet d'intégration 6H à $\delta = 0,89$ ppm.

✎ REMARQUE : Il est possible (mais moins efficace) d'obtenir le composé **21** en soumettant l'acide **1** au même protocole que celui décrit pour le composé **5**.

30. Montrer que la formule topologique de la molécule **21** est en accord avec les données spectroscopiques fournies.
31. On admet que le tétrahydroaluminat de lithium se comporte comme un ion hydrure H^- face à la molécule **5**, comme le ferait un organomagnésien vis-à-vis de celle-ci. En déduire un mécanisme schématique pour la transformation effectuée. Justifier la formation du composé **21**.

Le composé **21** est traité par un léger excès de chlorure de paratoluènesulfonyle noté TsCl, en solution dans le dichlorométhane, en présence de triéthylamine – 1,5 équivalent molaire – et d'une quantité sub-stœchiométrique de triméthylamine (on ne fera pas intervenir cette espèce). Le composé **22** obtenu après traitement du brut réactionnel n'est pas purifié mais dissous dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) contenant deux équivalents molaires de cyanure de potassium KCN. Le mélange est porté au reflux pendant dix-neuf heures puis refroidi, dilué avec de l'eau et traité par de l'éther diéthylique pour conduire, après purification rapide, au composé **23**. Le spectre IR de la molécule **23** fait apparaître notamment une bande fine vers $\sigma = 2240 \text{ cm}^{-1}$.

32. Donner les formules topologiques des composés **22** et **23**.
33. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **23**. Détailler les raisons de ce choix.
34. Aurait-on pu transformer directement le composé **21** en composé **23** en le traitant par une solution de cyanure de potassium ? Détailler le raisonnement. On rappelle que les ions cyanure sont engagés dans le couple $[\text{HCN}/\text{CN}^-]$ de $\text{p}K_{\text{A}} = 9,2$.

Le composé **23** est dissous dans un mélange méthanol – dichlorométhane et refroidi à la température $\theta = -78^\circ\text{C}$. On fait circuler dans ce mélange du dioxygène contenant de l'ozone O_3 (fraction volumique voisine de 5 %) jusqu'à persistance de la coloration bleutée de l'ozone (durée deux heures). Après avoir chassé l'excès d'ozone par barbotage de dioxygène pur, on ajoute du diméthylsulfure $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ et on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante. Après évaporation des composés volatils, on obtient le composé **24** qui est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

35. Écrire deux formules mésomères limites de l'ozone, sachant que la molécule n'est pas cyclique. En déduire la structure géométrique de celle-ci.
36. Quels sont les deux composés **organiques** issus de la molécule **23** (**24** – produit qui sert dans la suite de la synthèse – et **25**) obtenus une fois effectué le traitement par le diméthylsulfure ?
37. Que devient le composé **25** ? En quoi se transforme le diméthylsulfure ?

Une séquence réactionnelle non étudiée (incluant une réaction de WITTIG) permet d'obtenir le composé **27** représenté figure 13 page 26. Ce dernier subit une époxydation énantiosélective selon la méthode de SHARPLESS pour donner un mélange de l'époxyde **28** et de son énantiomère **28a**, avec un « excès énantiomérique » $ee = 0,92$. On rappelle que, pour un mélange de deux énantiomères X et Y dont les quantités de matière sont $n(X)$ et $n(Y)$, l'excès énantiomérique est défini par la relation :

$$ee = \frac{|n(X) - n(Y)|}{n(X) + n(Y)}$$

38. Représenter la formule topologique de la molécule **28a**.
39. Déterminer les proportions relatives de l'époxyde **28** et de son énantiomère **28a**.
40. Proposer une méthode pour déterminer expérimentalement l'excès énantiomérique du composé **28**. On donnera une réponse précise.

Le composé **28** (sous forme du mélange énantio-enrichi d'excès énantiomérique $ee = 0,92$) est ensuite protégé sous forme d'éther silylé ROTBS pour donner le composé **29**. Les auteurs indiquent que l'excès énantiomérique mesuré sur **28** se conserve jusqu'à la fin de la synthèse, c'est pourquoi on ne représentera plus que les produits issus de l'époxyde **28** sur les figures.

5.3.2 Cyclisation selon Stork

En solution dans le THF, l'époxydnitrile **29** est traité au reflux du solvant par une solution de NaHMDS, un amidure organique de sodium, base forte très encombrée, analogue au LDA – 2,5 équivalents molaires. Au bout de deux heures et demi de réaction, le milieu réactionnel est hydrolysé et on isole le composé cyclique **30** représenté figure 14.

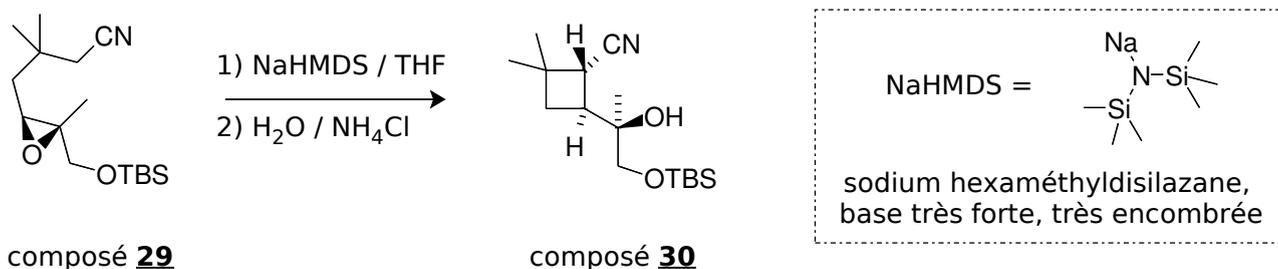


FIGURE 14 – Cyclisation de **29** selon STORK

41. Expliquer pourquoi les atomes d'hydrogène portés par l'atome de carbone en position α du groupe CN ont un caractère acide (voir données numériques au début du problème).
42. En déduire un mécanisme pour la formation du composé **30**, sans préciser pour l'instant la configuration des atomes de carbone stéréogènes éventuellement formés.
43. Indiquer en le justifiant le descripteur stéréochimique (configuration absolue) de l'atome de carbone qui porte le groupe CN dans la molécule **30**.
44. En analysant avec soin le déroulement stéréochimique de la cyclisation, indiquer quel(s) est (sont) le(s) stéréo-isomère(s) de **30** qu'il est *a priori* possible d'obtenir dans cette transformation. Indiquer en détaillant le raisonnement la relation de stéréo-isomérisme qui le(s) lie à **30**.

Les auteurs constatent qu'en maintenant le milieu réactionnel quarante minutes à la température $\theta = 0^\circ\text{C}$ en présence de 1,05 équivalent molaire de base, les stéréo-isomères de **30** sont

obtenus en proportions égales et le taux de transformation de **29** est inférieur à 25 %. En revanche, si le temps de contact est porté à 90 minutes au reflux du solvant, en présence de 2,5 équivalents molaires de base, le taux de transformation est voisin de 90 % et la proportion du stéréo-isomère souhaité est supérieure à 95 %.

45. Expliquer avec soin en quoi ces résultats permettent de conclure que l'évolution du système, dans les conditions de la synthèse, est sous contrôle thermodynamique.
46. Expliquer avec soin comment le composé **30** peut devenir majoritaire, dans les conditions opératoires choisies par les auteurs (excès de base forte, en particulier).

La transformation de **30** en rumphellanone A n'est pas étudiée. Elle met en jeu notamment plusieurs réactions de WITTIG (ou apparentées) et la cyclisation d'un hydroxyester en lactone.