

1 Le dioxyde de carbone et les plantes

1.1 Approche historique

Document 1 – Extrait de Encyclopædia Universalis : Nicolas Théodore de Saussure (1767 - 1845)

« Chimiste et physiologiste suisse, d'origine française, qui appliqua le premier la méthode expérimentale à l'étude de la respiration et de la nutrition végétale. [...] Quand, en 1804, il publie ses Recherches chimiques sur la végétation, la nutrition des plantes est très mal connue. En effet, certains pensent que les plantes n'ont besoin pour vivre que d'eau et d'air atmosphérique. D'autres, tel BONNET, estiment que les sels minéraux trouvés dans les tissus végétaux sont le résultat d'une transmutation de l'eau provoquée par une « force vitale ». Enfin, les défenseurs farouches de la théorie de l'humus n'hésitent pas à affirmer que les plantes puisent directement dans le sol une nourriture toute préparée, conception bien aristotélicienne. Les travaux de SAUSSURE eurent le mérite de clarifier la situation et de discréditer la théorie de l'humus et celle de la transmutation.

Il démontre, d'une part, que la plante puise les sels minéraux dissous dans la terre, d'autre part, que ces derniers jouent un rôle essentiel puisqu'il est possible de faire pousser des plantes sur un milieu artificiel inorganique. En outre, SAUSSURE corrige les résultats de SENEBIER en établissant que c'est le carbone de l'anhydride carbonique atmosphérique qui est assimilé par la plante. Cette assimilation s'accompagne d'un dégagement d'oxygène (dont le volume est égal à celui du CO_2 absorbé), qui provient de la décomposition du gaz carbonique (en réalité l'origine de l'oxygène dégagé est l'eau), et d'un gain de poids pour la plante. Il confirme, d'autre part, que, parallèlement à cette fixation, la plante « inspire et expire » de l'oxygène durant le jour, tandis que la nuit seule l'« inspiration » de l'oxygène persiste. Enfin, il constate que la partie aérienne des plantes vertes ne fixe pas l'azote atmosphérique ; à l'égard de l'azote, les plantes dépendent donc du sol.[...] »

Jacqueline BROSSOLLET

1. Quelle espèce nomme-t-on anhydride carbonique ? Pourquoi ?

2. Quel est le nom de la réaction à l'origine de l'assimilation de l'anhydride carbonique et à l'origine d'un dégagement de dioxygène ?

3. À quelle classe de réaction cette transformation appartient-elle ?

4. Sachant que la molécule responsable de la prise de masse de la plante est le glucose, donner, à partir des informations fournies dans le texte, l'équation de la réaction d'assimilation de l'anhydride carbonique.

Nicolas Théodore de SAUSSURE a mesuré une augmentation de 425 mg de la masse d'un pied de pois cultivé dans l'air atmosphérique en 10 jours.

5. En déduire la masse d'anhydride carbonique assimilé.

1.2 Le dioxyde de carbone et l'eau

La présence de dioxyde de carbone dans l'air conduit à un équilibre entre sa forme gazeuse et sa forme aqueuse. De ce fait, sous une pression partielle de 1 bar de dioxyde de carbone, un litre d'eau pure peut contenir 1,69 g de dioxyde de carbone. Le pourcentage volumique de dioxyde de carbone présent dans l'air dépend d'un certain nombre de facteurs et nous allons nous intéresser plus particulièrement à trois cas :

- Le pourcentage volumique de CO_2 présent dans l'air atmosphérique est de 0,039 %
- Le pourcentage volumique de CO_2 présent dans un effluent gazeux industriel est de 1 %
- Le pourcentage volumique de CO_2 présent dans les cavités de ruissellement est de 15 %

On considérera dans tout l'exercice que la température de l'eau est de 20 °C. Par ailleurs on supposera qu'à l'intérieur des grottes, l'air est quasiment dépourvu de dioxyde de carbone. En phase aqueuse, le dioxyde de carbone forme un diacide avec l'eau de formule CO_2 , H_2O .

6. Écrire l'équation de la réaction de solubilisation du dioxyde de carbone dans l'eau.

7. Calculer la constante d'équilibre associée à la solubilisation du dioxyde de carbone à 20 °C.

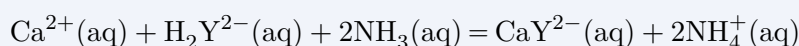
8. Exprimer la concentration en ions HCO_3^- (aq) en fonction du pH et de la concentration en CO_2 , H_2O .

9. Calculez dans les trois cas décrits ci-dessus, la concentration en CO_2 , H_2O dans l'eau et le pH de la solution.

Nous allons maintenant nous intéresser plus particulièrement aux conséquences de la présence du dioxyde de carbone dans l'eau sur les roches calcaires. Pour cela un certain nombre d'expériences ont été réalisées. Pour chacune le protocole est identique, seul le taux de dioxyde de carbone dans l'air change. Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le document 2.

Document 2 – Détermination expérimentale de la solubilité du calcaire en fonction de la quantité de dioxyde de carbone dans l'atmosphère

À l'intérieur d'une boîte à gants contenant une atmosphère contrôlée en dioxyde de carbone, on place 100 mL d'eau distillée dans laquelle on a solubilité du calcaire, de formule $\text{CaCO}_3(\text{s})$, jusqu'à ce que l'eau en soit saturée (le solide ne se dissout plus). On laisse la solution en contact avec l'atmosphère contenant du dioxyde de carbone. Dans ces conditions, le calcaire se dissout sous forme d'hydrogénocarbonate de calcium $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$, électrolyte fort dans l'eau. 10,00 mL de cette solution sont titrés par une solution d'éthylène diamine tétraacétate noté H_2Y^{2-} de concentration $C_{\text{EDTA}} = C_0$. L'équation de la réaction de titrage s'écrit dans les conditions de l'expérience :



Les résultats des titrages ainsi que le pourcentage volumique de dioxyde de carbone dans la boîte à gants, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

% de CO_2 dans l'air	C_0 ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Volume à l'équivalence	$[\text{Ca}^{2+}]$ ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
0.039%	$1,0 \cdot 10^{-3}$	4,0 mL	
1%	$1,0 \cdot 10^{-2}$	10,2 mL	$1,0 \cdot 10^{-2}$
4%	$1,0 \cdot 10^{-1}$	4,1 mL	$4,1 \cdot 10^{-2}$
7%	$1,0 \cdot 10^{-1}$	7,2 mL	$7,2 \cdot 10^{-2}$
10%	$1,0 \cdot 10^{-1}$	10,2 mL	$1,0 \cdot 10^{-1}$
13%	$1,0 \cdot 10^{-1}$	13,3 mL	$1.3 \cdot 10^{-1}$
15%	$1,0 \cdot 10^{-1}$	15,4 mL	
18%	$1,0 \cdot 10^{-1}$	18,4 mL	$1.8 \cdot 10^{-1}$

10. Donner l'équation ajustée de la réaction de dissolution du calcaire dans l'eau en présence de CO_2 , H_2O . La constante K_2° de cette réaction à la température de travail vaut 27,0.

11. Quel est le risque de travailler en atmosphère contenant plus de 15% de CO_2 ? ☹ Définissez notamment les termes hypercapnie et hypoxie.

12. ☹ Quelle est la conséquence de la présence de dioxyde de carbone dans l'eau de pluie sur les bâtiments?

13. 13.1 Expliquer pourquoi l'air contenu dans les cavités de ruissellement est riche en dioxyde de carbone et pourquoi celui à l'intérieur d'une grotte en est généralement dépourvu.

13.2 Quelle est la concentration en ions calcium d'une flaque d'eau de pluie au-dessus d'un sol calcaire ?

13.3 En supposant que le sol au-dessus d'une grotte est principalement constitué de roche calcaire, quelle est la concentration en ions calcium d'une goutte d'eau avant de pénétrer à l'intérieur de la grotte ?

13.4 Que se passe-t-il quand la goutte d'eau s'infiltré dans la grotte ? Expliquer dès lors la formation des stalactites et des stalagmites.

13.5 En déduire la masse de calcaire dissous dans une goutte quand elle arrive dans la grotte.

- 13.6 Sachant qu'une fistule, concrétion donnant naissance aux stalactites cylindriques, peut être décrite comme un cylindre d'un centimètre de diamètre extérieur et 0,4 cm de diamètre intérieur, calculer le débit d'eau nécessaire, en goutte par minute, pour que la fistule grandisse de 0,13 mm par an. Commenter.

- 13.7 Comment une fistule peut-elle se transformer en stalactite ?

1.3 Donnée à 25 °C

- $\text{pK}_{A1}(\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_3^-) = 6,4$
- $\text{pK}_{A2}(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}) = 10,3$
- Masse volumique $\text{CaCO}_3(\text{s}) = 2,8 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$.
- Masses molaires de quelques éléments :

Atome	H	C	O	Ca
Masse atomique / $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$	1	12	16	40

- $M(\text{glucose}) = 180 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

2 Vers une catalyse hétérogène de la réaction de transestérification

La réaction de transestérification est une réaction entre un ester et un alcool. Cette transformation est renversible et le système composé des esters et des alcools est dans un état d'équilibre. Le rendement de la transformation peut être augmenté si elle est catalysée par une base. Cependant les catalyseurs basiques actuels (soude, potasse, méthanolate de sodium...) sont utilisés en phase homogène et ne sont pas recyclables. De nombreux laboratoires travaillent à la mise au point de catalyseurs hétérogènes; l'IFPEN^a a ainsi développé récemment un catalyseur solide à base d'aluminate de zinc. La catalyse hétérogène permet d'accéder à des produits de plus grande pureté, et facilite la réutilisation du catalyseur.

Dans ce problème nous étudions la catalyse d'une réaction de transestérification par un oxyde alcalin basique, l'oxyde de magnésium.

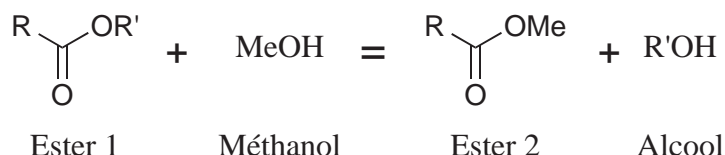


FIGURE 1 – Équation de la réaction de transestérification.

Les deux parties sont totalement indépendantes.

2.1 L'intérêt des oxydes basiques comme catalyseurs

L'étude de ces oxydes suppose que l'on puisse évaluer la basicité d'un oxyde, et la relier à sa réactivité observée en laboratoire. En retenant comme première étape réactionnelle, appelée adsorption, celle de la figure 2, on observe un échange de proton (acidité de BRÖNSTED). Mais on ne peut se limiter à cette vision puisque l'anion R^- est stabilisé par le cation métallique M^{n+} (acidité de LEWIS). L'objet de cette partie porte donc sur la caractérisation de l'acido-basicité des oxydes.

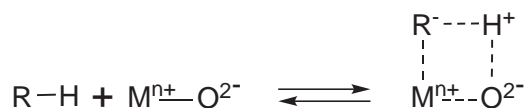
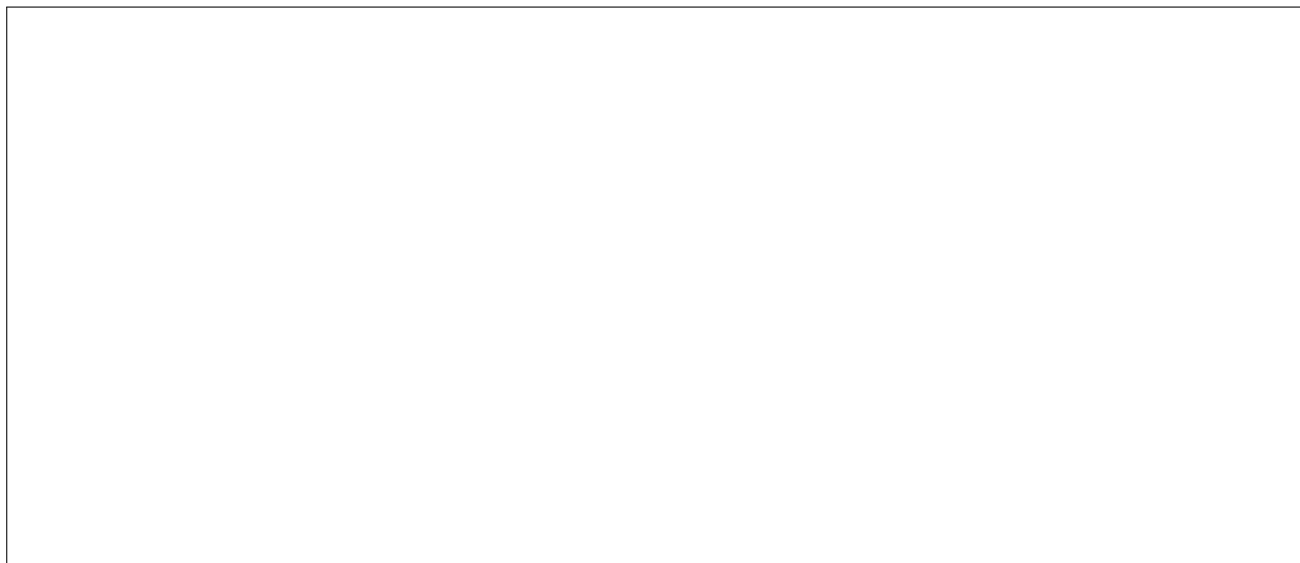


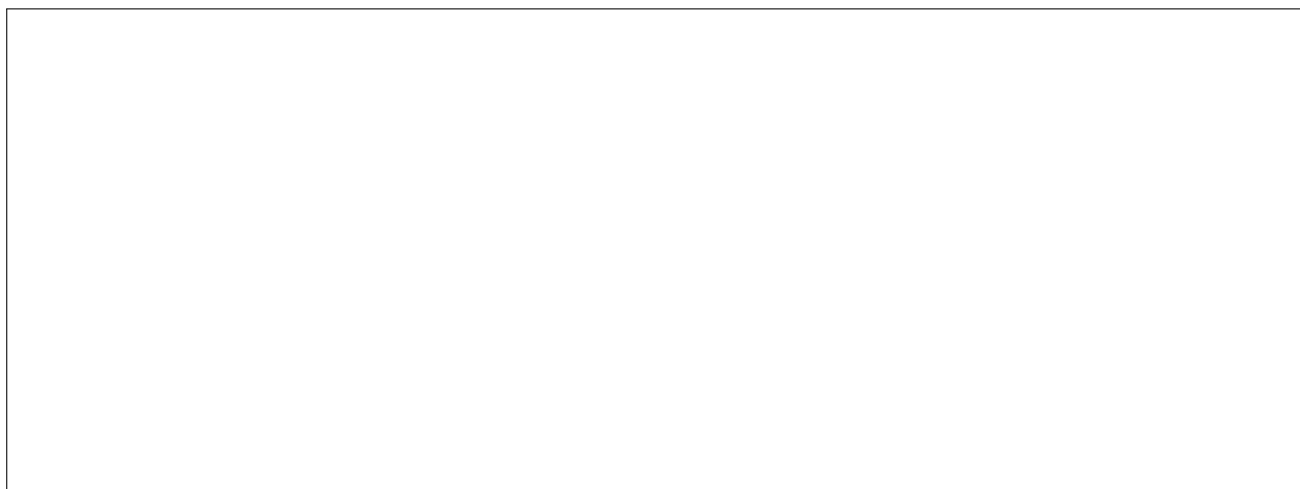
FIGURE 2 – Mécanisme d'adsorption d'une molécule protique sur un oxyde.

a. IFPEN : Institut Français du Pétrole et des Energies Nouvelles

1. Qu'est-ce qu'un catalyseur ? Illustrer l'intérêt de la catalyse en présentant sur un même diagramme $E_p = f(C.R.)$, où C.R. correspond à la coordonnée de réaction, les profils réactionnels pour une même réaction catalysée et non catalysée.

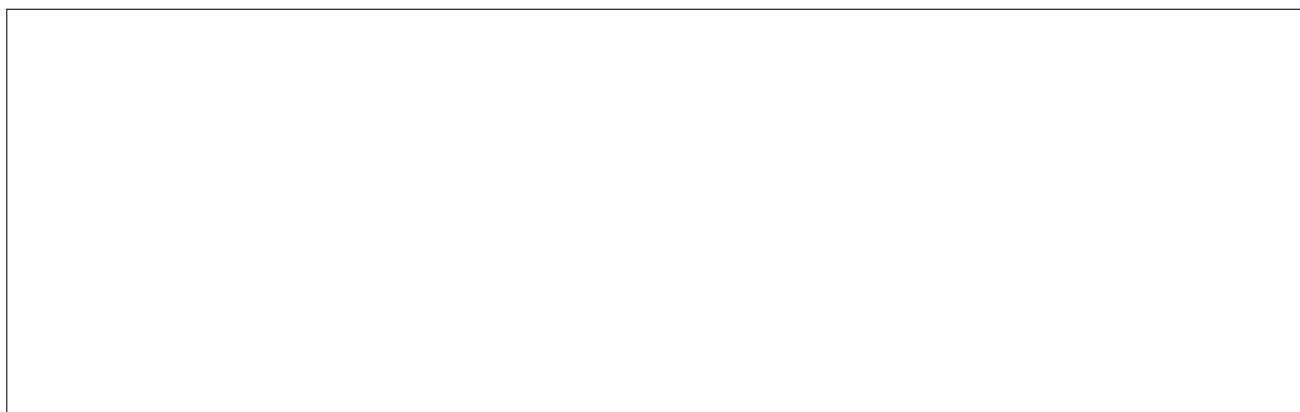


2. Donner la configuration électronique de l'atome de magnésium dans son état fondamental. En déduire les ions stables du magnésium.



3. On considère les éléments suivants au degré d'oxydation indiqué entre parenthèses : Al(III), Mg(II), Mn(II), Na(I).

3.1 Indiquer pour chacun des éléments M précédents un oxyde (M_xO_y) correspondant, puis classer ces oxydes par ordre de caractère ionique décroissant en précisant les paramètres d'intérêt.



- 3.2 Écrire l'équation de réaction ajustée entre l'oxyde de sodium (I) et l'eau modélisant le caractère de base de BRÖNSTED de cet oxyde.

On se propose d'aborder désormais le caractère basique des oxydes au sens de LEWIS.

4. Attribuer les valeurs 1,35 ; 1 ; 0,95 ; 0,89 d'électronégativité dans l'échelle de PAULING aux alcalino-terreux suivants : Sr, Ca, Ba et Mg. Justifier.

5. Pour un oxyde alcalino-terreux MO (avec M l'alcalino-terreux), la liaison est polarisée. Si on considère qu'un site est basique (d'après la définition de LEWIS) lorsqu'il peut facilement céder certains de ses électrons, classer les oxydes MgO, BaO, CaO et SrO du plus basique au moins basique selon LEWIS.

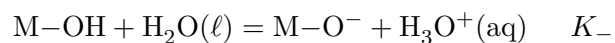
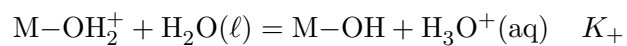
6. En analysant l'interaction entre l'alcool et l'oxyde présentée figure 2, discuter de la capacité de l'oxyde à catalyser la réaction de transestérification.

7. En réalité l'efficacité d'un catalyseur hétérogène dépend également de sa surface spécifique. On définit la surface spécifique comme le rapport de la surface d'un solide sur sa masse. Au regard du tableau 1, et en considérant la question précédente, le choix du catalyseur vous paraît-il aisé ?

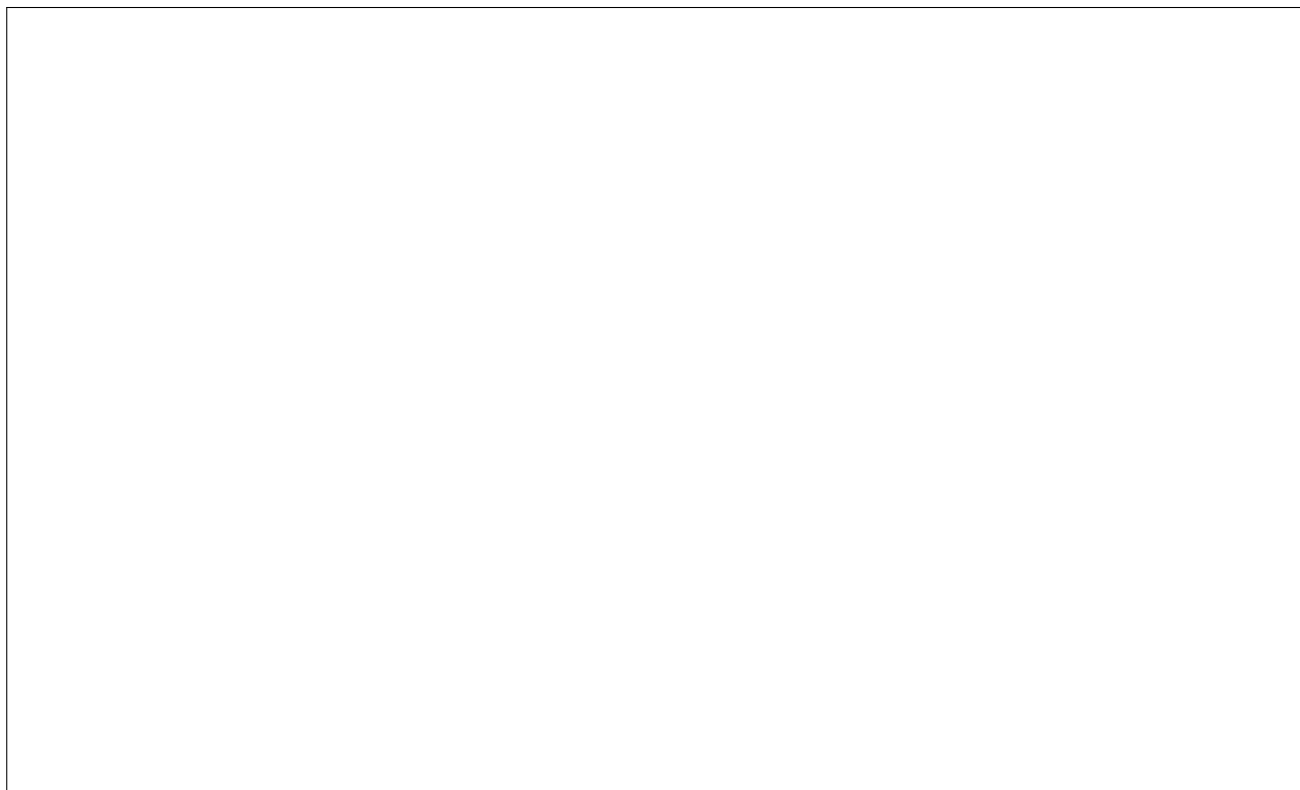
TABLEAU 1 – Surfaces spécifiques de quelques oxydes alcalino-terreux

Oxyde	Surface spécifique / $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$
MgO	15,0
CaO	11,0
SrO	10,0
BaO	7,0

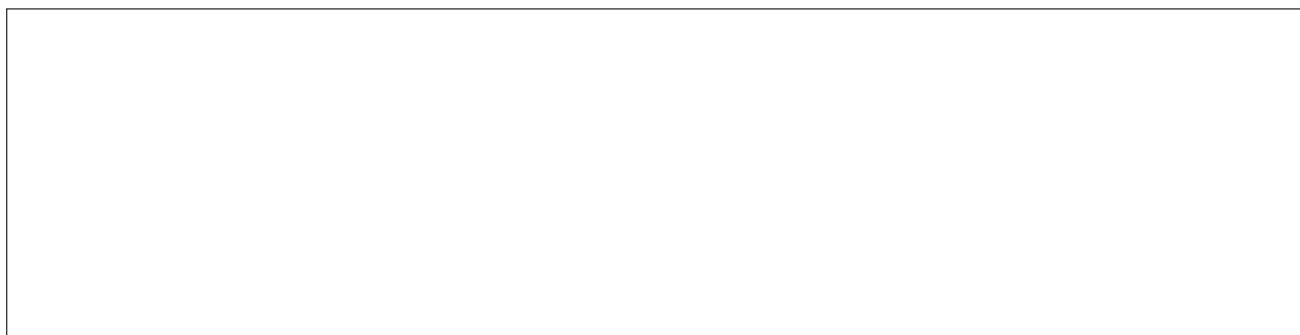
On souhaite ajouter une approche quantitative permettant de lier les caractéristiques de la surface à celle du milieu environnant, en particulier le pH. En milieu aqueux la surface de l'oxyde réagit avec l'eau et devient chargée, on note σ_o la charge surfacique de l'oxyde. En effet certaines particules de la surface du métal M réagissent avec l'eau pour donner les espèces $M\text{-OH}$, $M\text{-OH}_2^+$ et $M\text{-O}^-$. Le nombre de ces particules par unité de surface de l'oxyde est appelé concentration surfacique. L'activité chimique de tels sites est définie comme le rapport de la concentration surfacique, notée comme la concentration molaire, sur c° , où $c^\circ = 1 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-2}$. On observe les réactions acido-basiques suivantes :



8. On définit le Point de Charge Nulle (PCN), la valeur du pH pour laquelle la surface porte une charge σ_o nulle. Exprimer PCN en fonction de K_+ et de K_- .



9. À partir de l'analyse de la figure 3, indiquer le lien entre le pH et la charge surfacique.



10. Que vaut le PCN de MgO ? Quel rôle jouera l'oxyde de magnésium dans la réaction d'un composé carbonylé avec un nucléophile si on réalise cette réaction dans l'eau pure ?

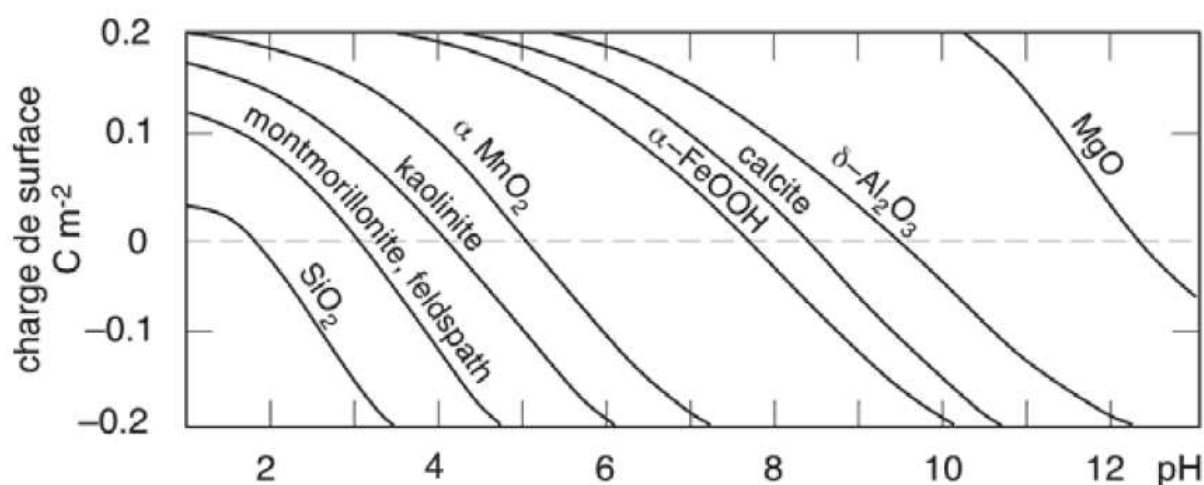
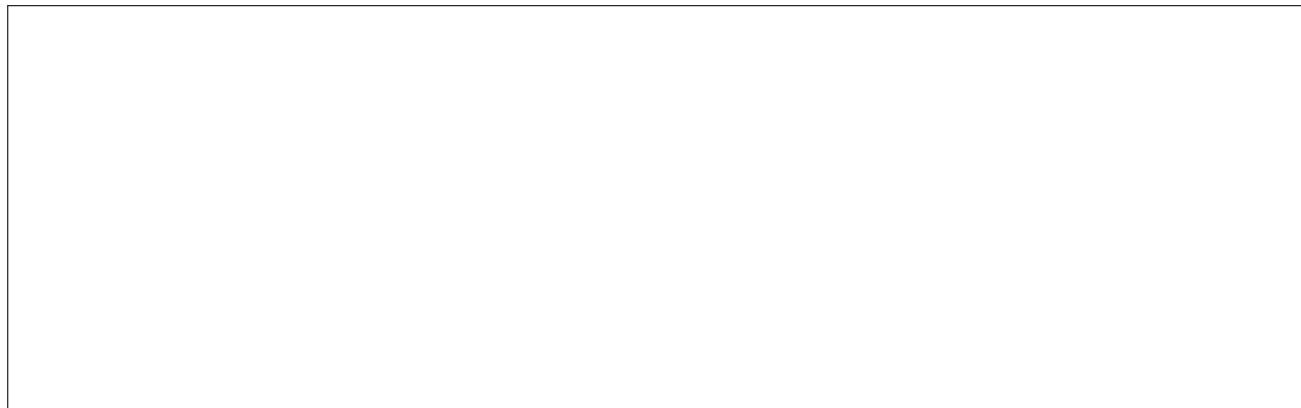


FIGURE 3 – Variation de la charge surfacique de quelques oxydes en milieu aqueux en fonction du pH. Figure extraite de Chimie des milieux aquatiques : Cours et exercices corrigés. Laura SIGG, Philippe BEHRA, Werner STUMM.

2.2 Cinétique de la transestérification catalysée par MgO

On étudie la transestérification de l'acétate d'éthyle en phase gaz avec du méthanol, en présence d'oxyde de magnésium. On commencera par étudier le phénomène d'adsorption à travers une étude documentaire, puis dans une seconde partie nous étudierons les résultats expérimentaux afin de proposer un mécanisme pour cette transestérification.

Le phénomène d'adsorption correspond à l'apparition d'une interaction entre une molécule A et une surface. Le phénomène inverse s'appelle désorption. On note L le nombre de sites d'adsorption par unité de surface, [*] la concentration surfacique de sites libres et [*A] la concentration surfacique de sites occupés (par exemple on note [*MeOH] une molécule de méthanol adsorbée). On note θ_A le rapport $[\text{*A}]/L$. Le graphique représentant $\theta_A = f(P)$, avec P la pression partielle du gaz, est appelé *isotherme d'adsorption*.

2.2.1 Adsorption d'un gaz sur un catalyseur hétérogène.

À l'aide des documents 3, 4 et des figures 4, et 5, répondre aux questions suivantes.

Document 3 – Étude de l'adsorption d'un gaz sur une surface. Modèle de Langmuir

Hypothèses :

- Les molécules sont adsorbées sur des sites bien définis de la surface de l'adsorbant,
- tous les sites sont identiques,
- chaque site ne peut fixer qu'une seule molécule (couche monomoléculaire),
- il n'y a pas d'interaction entre les molécules adsorbées.

Modèle mathématique résultant :

$$\theta_A = \frac{b \frac{P}{P^\circ}}{1 + b \frac{P}{P^\circ}} \quad \text{avec} \quad b = \frac{k_{\text{adsorption}}}{k_{\text{désorption}}}$$

où θ_A est le taux d'occupation des sites, P la pression du gaz au dessus de la surface, $P^\circ = 1$ bar la pression standard et b le rapport des constantes de vitesses d'adsorption et de désorption des molécules sur la surface.

Document 4 – Étude de l'adsorption d'un gaz sur une surface. Modèle b.e.t. (Brunauer, Emmett et Teller)

Hypothèses :

- Hypothèses similaires aux hypothèses de LANGMUIR,
- la principale différence réside dans le fait que plusieurs molécules de gaz peuvent s'adsorber sur un même site (couche multimoléculaire possible).

Modèle mathématique résultant :

$$\theta_A = \frac{b \frac{P}{P_S}}{\left(1 - b \frac{P}{P_S}\right) \left(\left(b - 1\right) \frac{P}{P_S} + 1\right)}$$

où θ_A est le taux d'occupation des sites, P la pression du gaz au dessus de la surface, P_S est une constante correspondant à la pression de vapeur saturante du gaz considéré et ici le paramètre b est fonction de la température, de l'énergie d'adsorption ainsi que de l'enthalpie de liquéfaction.

TABLEAU 2 – Adsorption à 77 K de diazote sur 0,50 g de gel de silice

P / kPa	0,8	3,3	5,0	6,3	7,5	9,0	11,2	18,7	30,7	38,0	42,7
$10^6 V_{ads} / \text{m}^3$	3,1	6,4	6,7	7,0	7,2	7,4	7,7	8,5	9,9	10,7	11,5

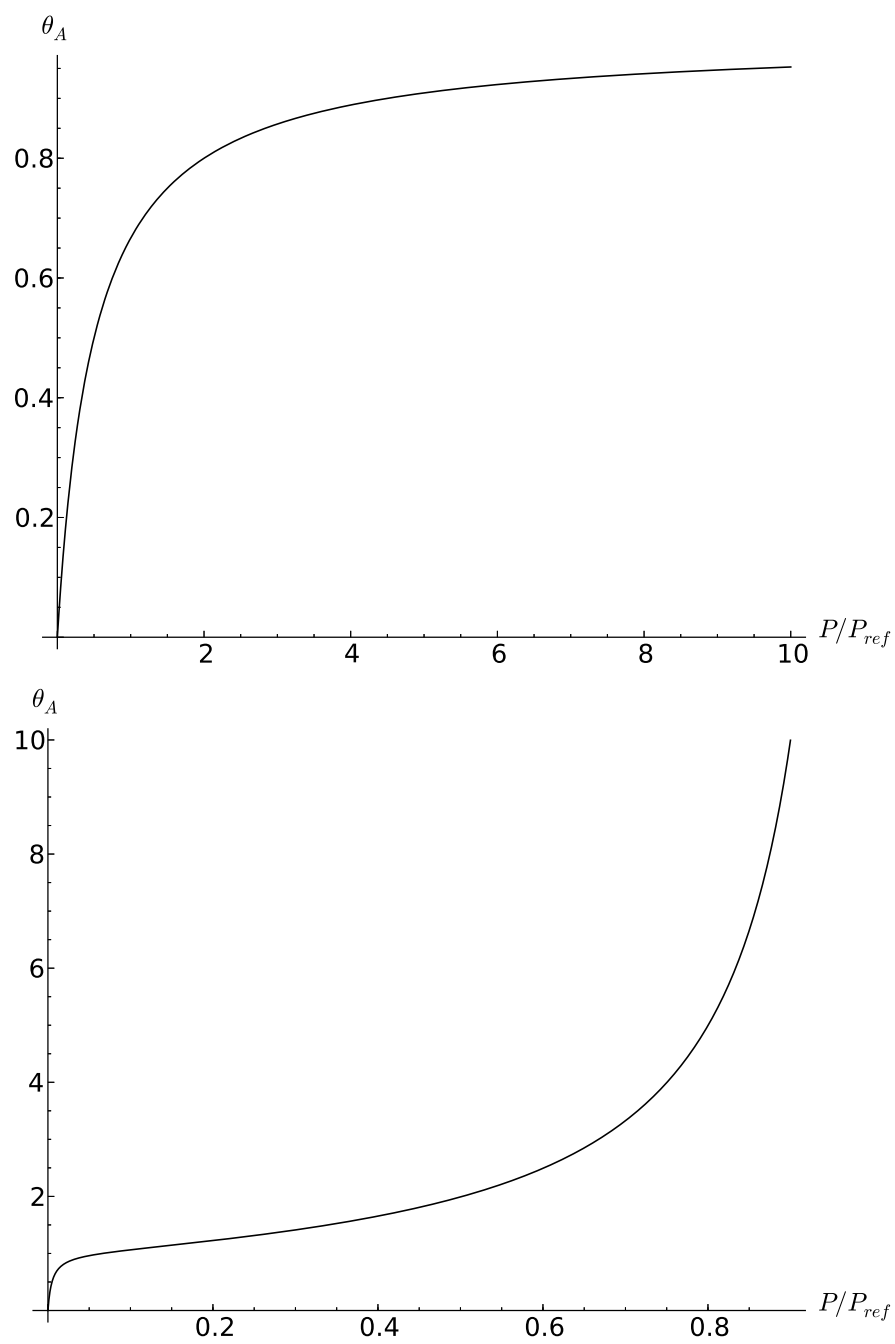
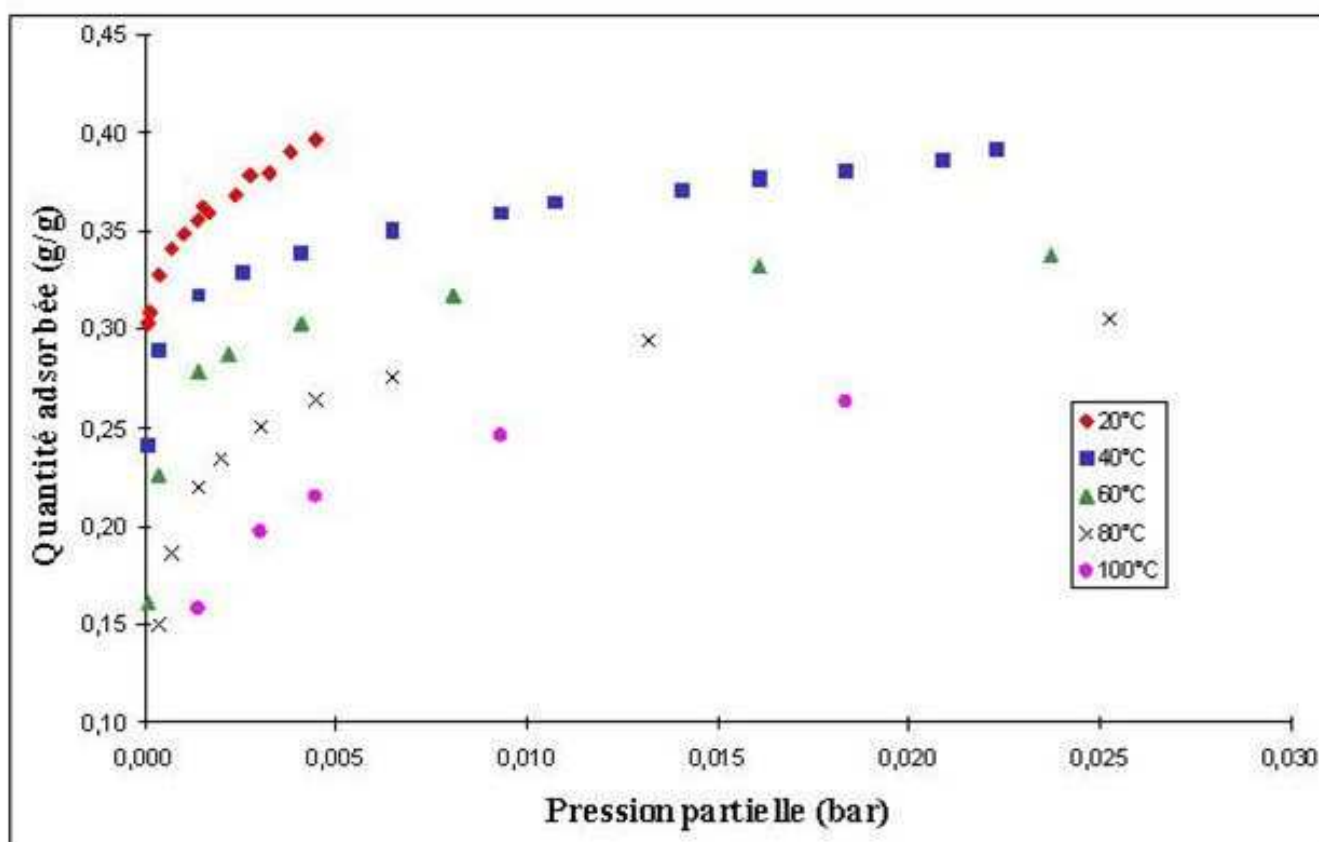
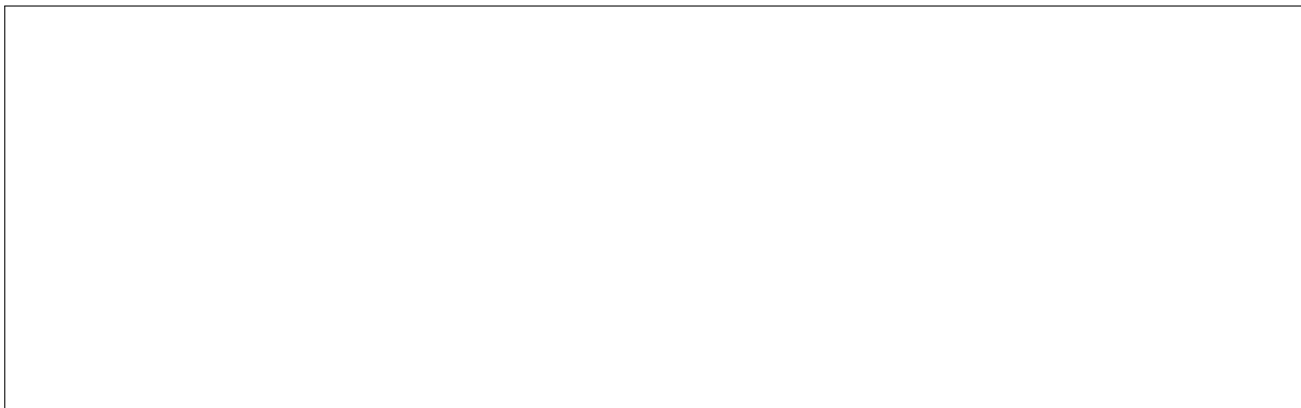


FIGURE 4 – Présentation de deux types d'isothermes d'adsorption.

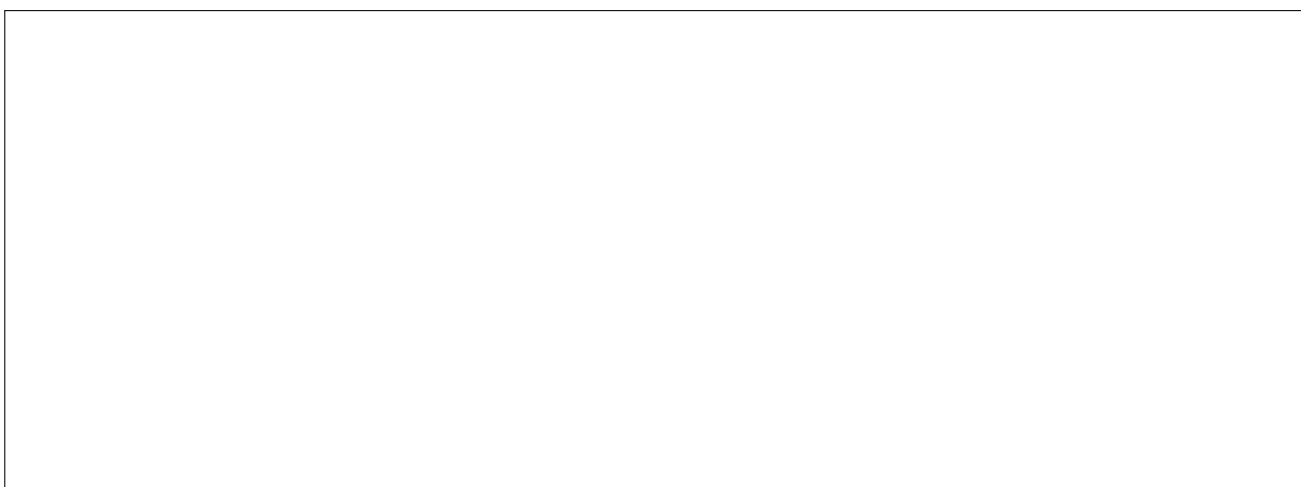
FIGURE 5 – Isothermes d'adsorption du *n*-butanol sur un catalyseur solide (le charbon actif).

- 11.1 Associer chacune des isothermes d'adsorption de la figure 4 à un modèle théorique pouvant les expliquer. Justifier brièvement.



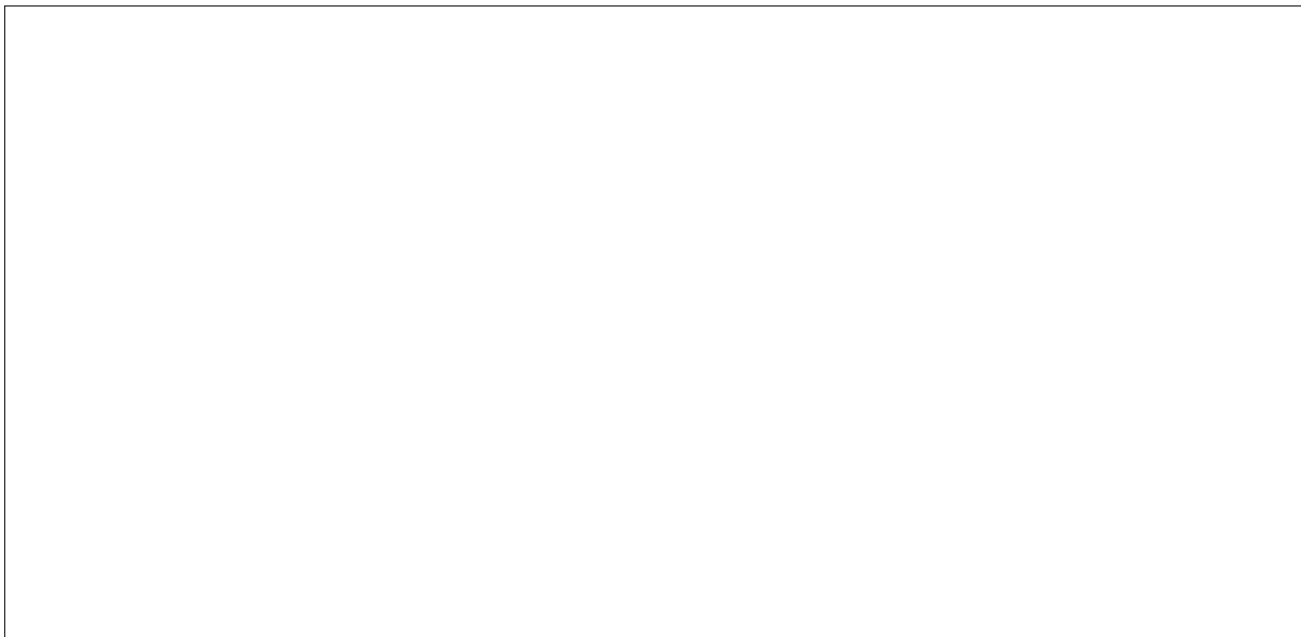
- 11.2 En notant V_{mono} le volume de gaz correspondant à une couche monomoléculaire de gaz adsorbé, et V_{ads} le volume de gaz effectivement adsorbé, montrer que l'on peut linéariser l'équation de LANGMUIR et démontrer la relation :

$$\frac{P}{V_{ads}} = \frac{1}{b V_{mono}} + \frac{P}{V_{mono}}$$



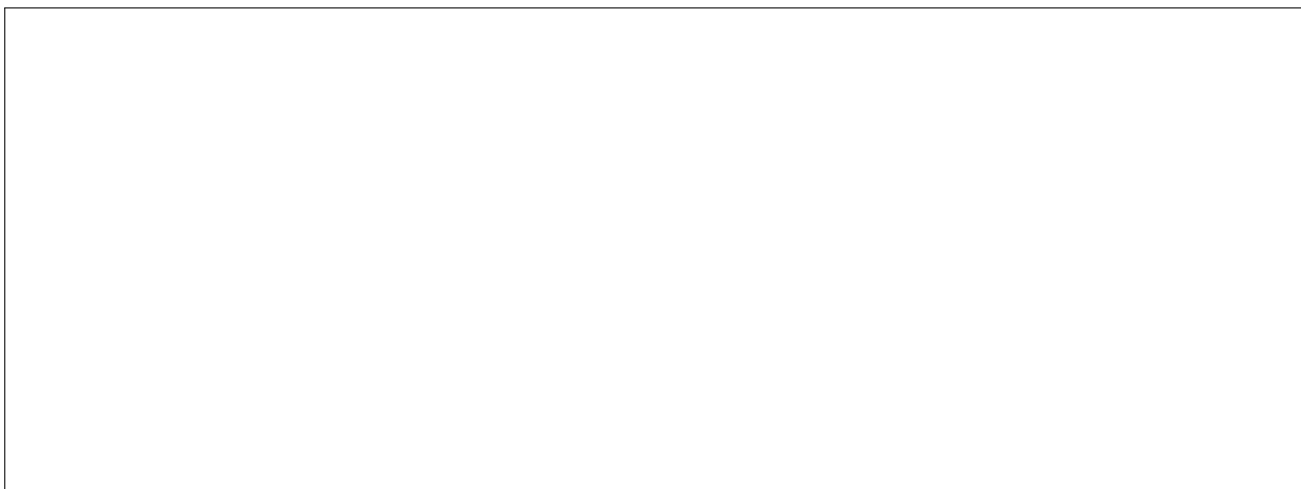
11.3 De la même manière, montrer que, dans le cadre du modèle B.E.T., on a :

$$\frac{\frac{P}{P_S}}{V_{ads} \left(1 - \frac{P}{P_S}\right)} = \frac{1}{b V_{mono}} + \frac{(b-1) \cdot \frac{P}{P_S}}{b V_{mono}}$$

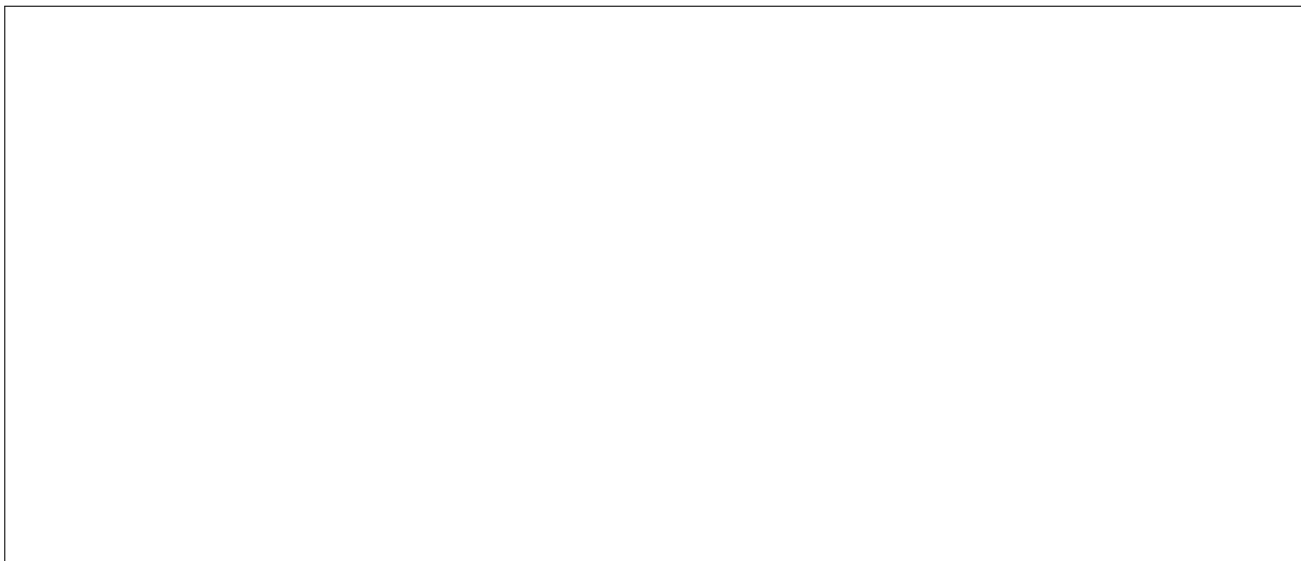


12. On considère la figure 5. On suppose que ces isothermes peuvent être expliquées par le modèle de LANGMUIR.

12.1 Estimer alors, dans ce modèle, le paramètre b à 80 °C en expliquant votre méthode. Quelle est l'influence de la température sur l'adsorption du n -butanol ?

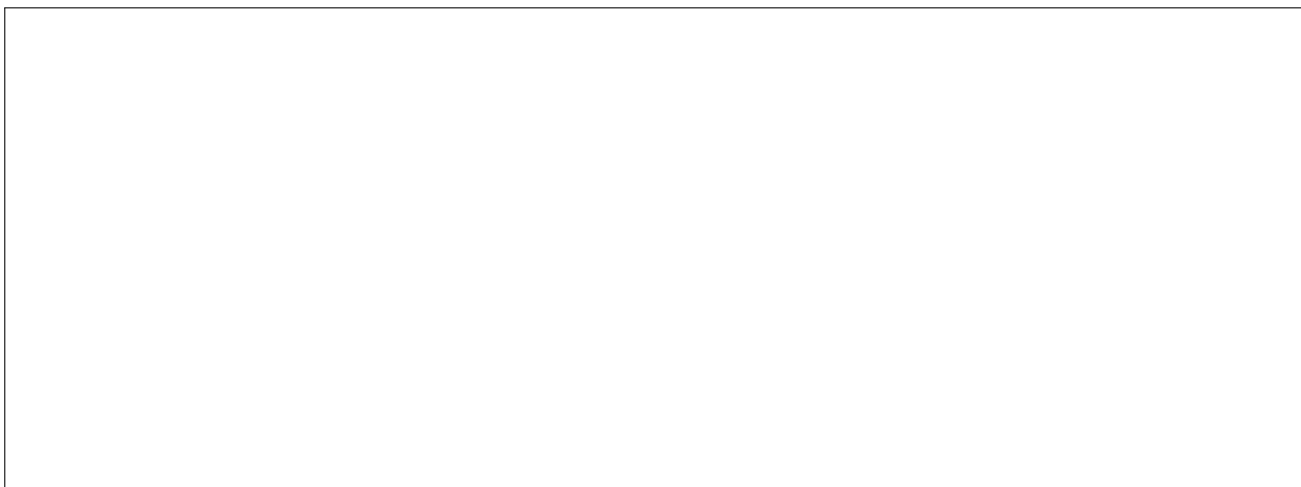


12.2 En utilisant la loi d'ARRHENIUS discuter l'influence de la température sur le paramètre b .

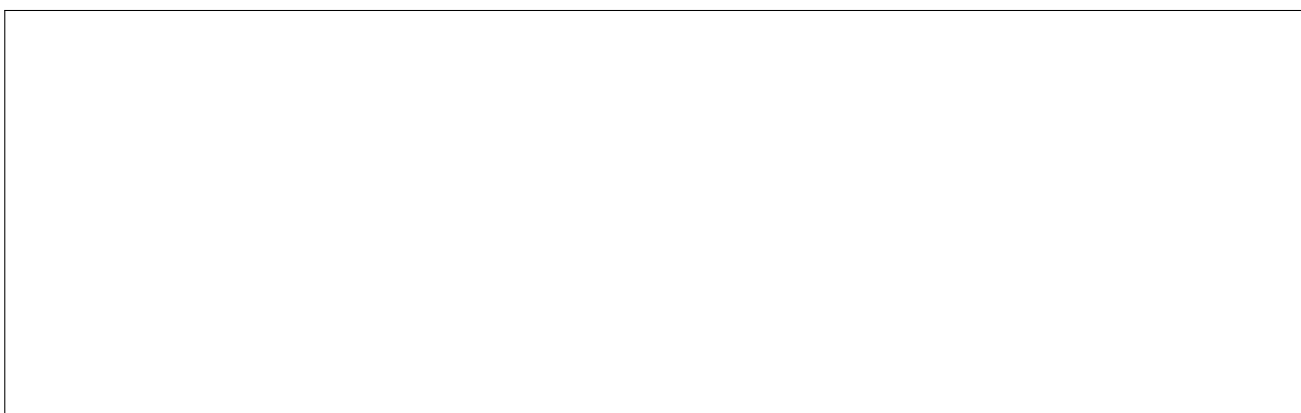


13. On considère désormais les informations rassemblées dans le tableau 2. On rappelle que la surface spécifique correspond au rapport de la surface d'un solide sur sa masse. On admet que l'adsorption du diazote sur le gel de silice peut être modélisé par le modèle B.E.T. avec $P_S = P^\circ$.

13.1 En utilisant l'une des formules linéarisées en question 11, déterminer b ainsi que V_{mono} en détaillant votre démarche.



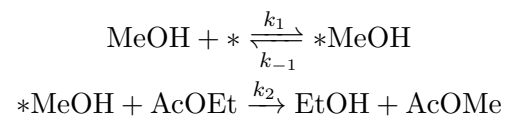
13.2 ☒ Calculer la surface correspondant à V_{mono} (calculer le nombre de molécules de N_2 présentes dans ce volume, puis admettre que chaque molécule de diazote occupe une surface de $16,2 \cdot 10^{-20} \text{ m}^2$).



- 13.3 ☞ En déduire la surface spécifique S du gel de silice ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$). On précise que la surface spécifique correspond au rapport de la surface d'un solide sur sa masse.

2.2.2 Validité du modèle d'Eley-Rideal

L'objectif de cette partie est de valider le modèle d'ELEY-RIDEAL de la transestérification de l'acétate d'éthyle (noté $AcOEt$) par le méthanol en catalyse hétérogène, qui propose le mécanisme suivant :



On considère que le régime stationnaire est quasiment immédiat. Comme on ne mesurera que des vitesses initiales, on fait l'hypothèse que l'éthanol ne s'adsorbe pas sur les sites de MgO .

14. En considérant que la seconde étape suit la loi de VAN'T HOFF, donner la vitesse d'apparition du produit formé.

15. Expliquer ce que l'on entend par *approximation de l'état stationnaire* ou AES. Exploiter la condition de régime stationnaire pour établir une relation entre v_1 , v_{-1} et v_2 .

16. Quel est le lien entre $[*MeOH]$, $[*]$ et L ?

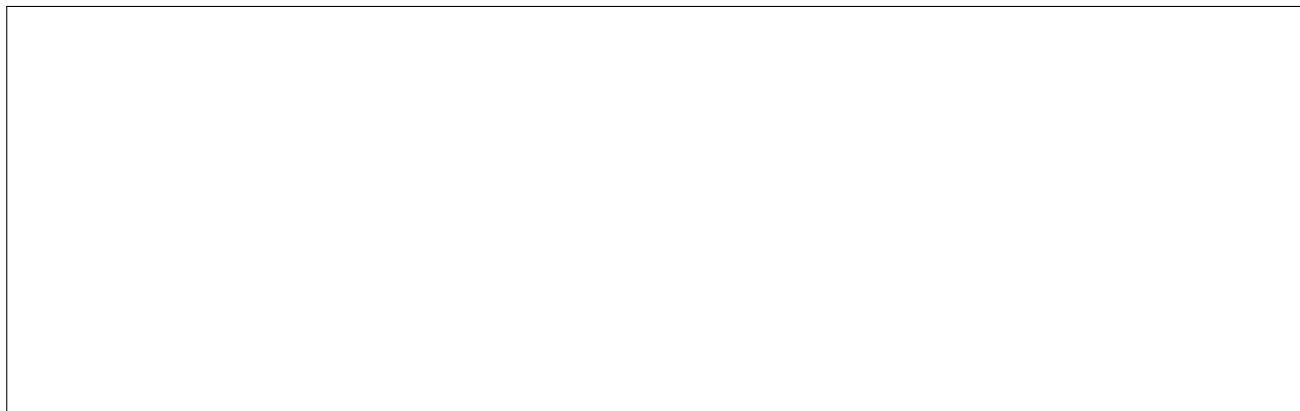
17. En déduire l'expression de $[*MeOH]$ en fonction de k_1 , k_{-1} , k_2 , L , $[MeOH]$ et $[AcOEt]$ sachant que la première étape est un acte élémentaire.

18. En déduire que, dans ce modèle :

$$v = \frac{k_1 k_2 L [MeOH] [AcOEt]}{k_{-1} + k_2 [AcOEt] + k_1 [MeOH]}$$

On réalise cette transformation en laboratoire à température constante, sous un flux constant de méthanol gazeux. L'expérimentateur suppose que la vitesse de réaction peut s'écrire sous la forme $v = k(T, P_{\text{MeOH}}) (P_{\text{AcOEt}})^a$ avec a , l'ordre partiel en acétate d'éthyle.

19. Justifier, par l'analyse des conditions expérimentales, la forme de l'expression retenue pour la vitesse de réaction.



On obtient les résultats présentés figure 6.

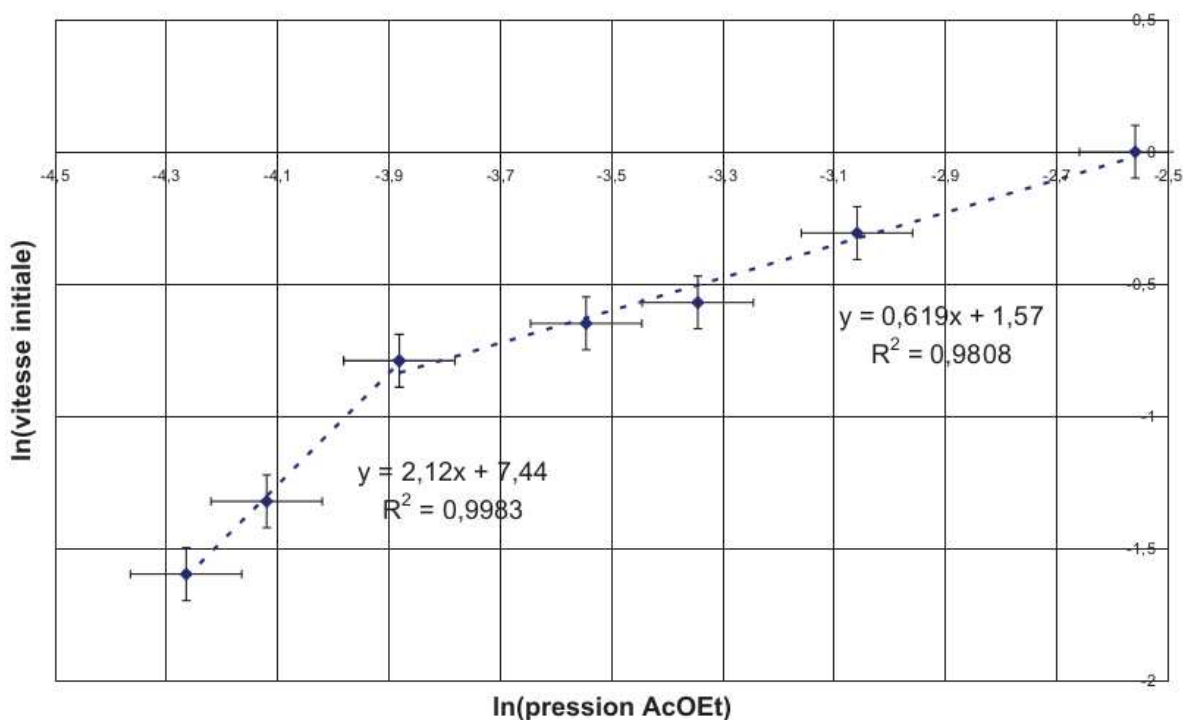
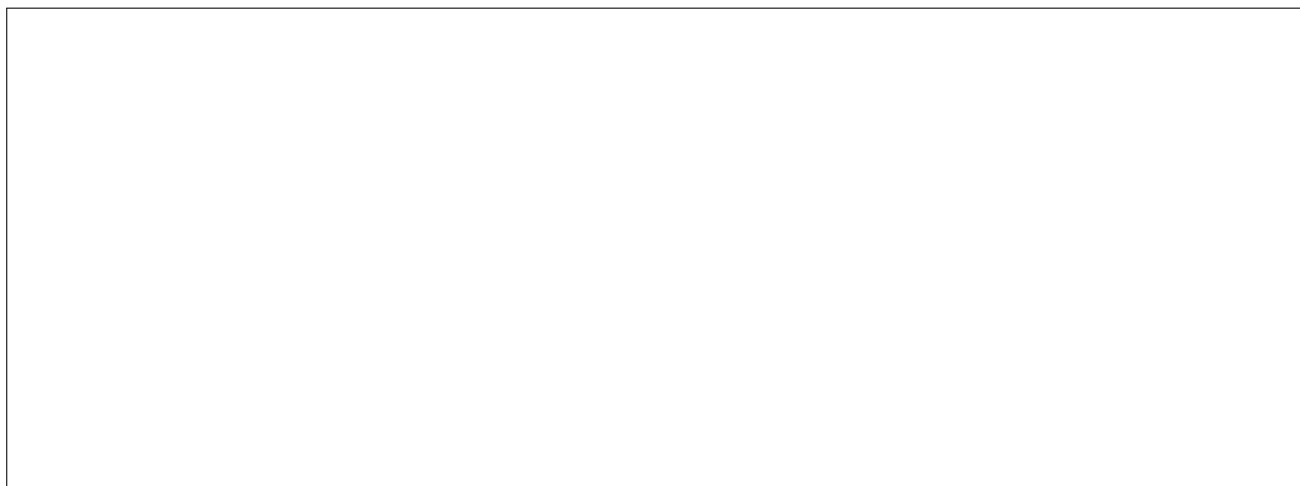


FIGURE 6 – Logarithme népérien de la vitesse initiale en fonction du logarithme népérien de la pression partielle initiale en acétate d'éthyle. Mesures effectuées sur les échantillons après 3 minutes sous flux de méthanol.

20. Quelle hypothèse peut-on faire quant à l'ordre partiel en acétate d'éthyle dans cette réaction de transestérification? Ces résultats sont-ils conformes aux prévisions du modèle d'ELEY-RIDEAL? Quelles propositions peut-on formuler pour parfaire le modèle mécanistique proposé?



Vous répondrez aux questions suivantes en analysant les figures 7 et 8.

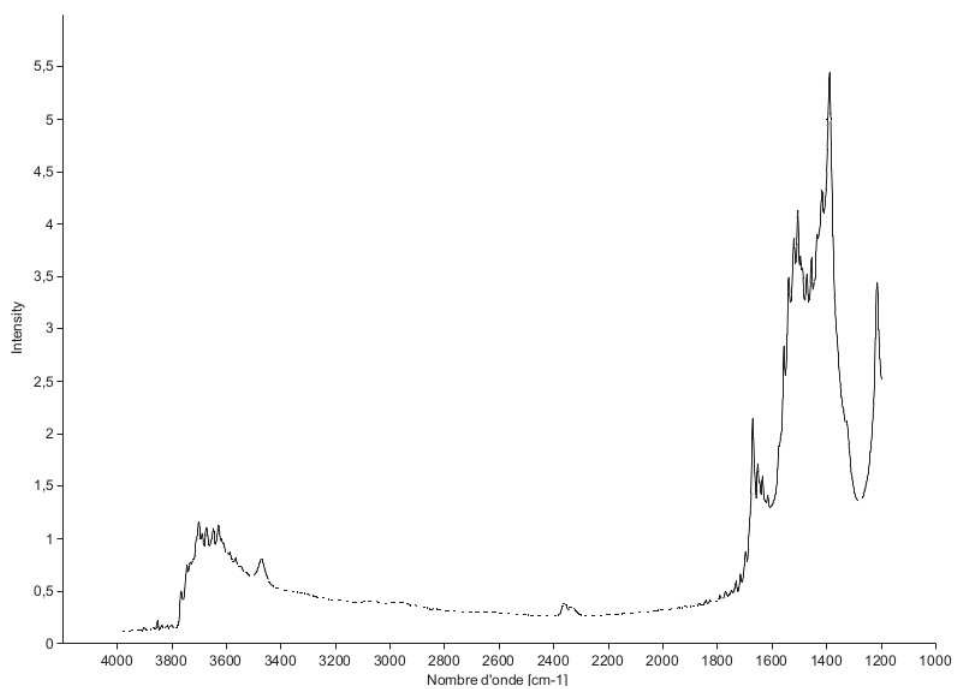


FIGURE 7 – Spectre infrarouge en *absorbance* réalisé sous flux de diazote à 50 °C, d'un oxyde de magnésium exposé plusieurs jours à l'air libre après sa préparation.

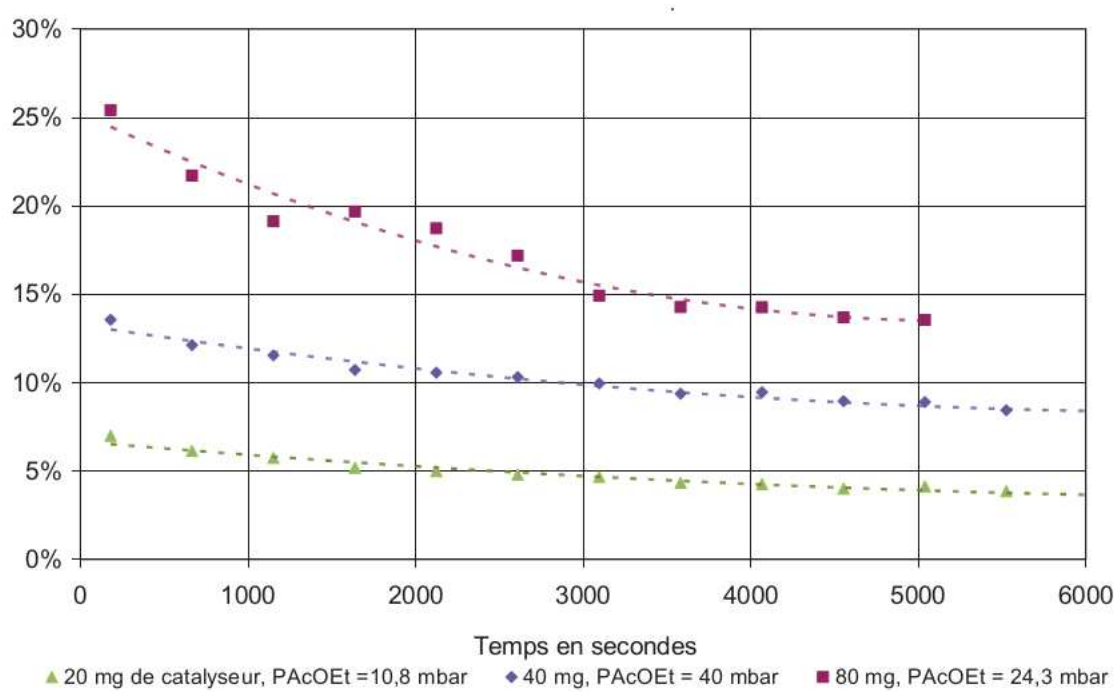
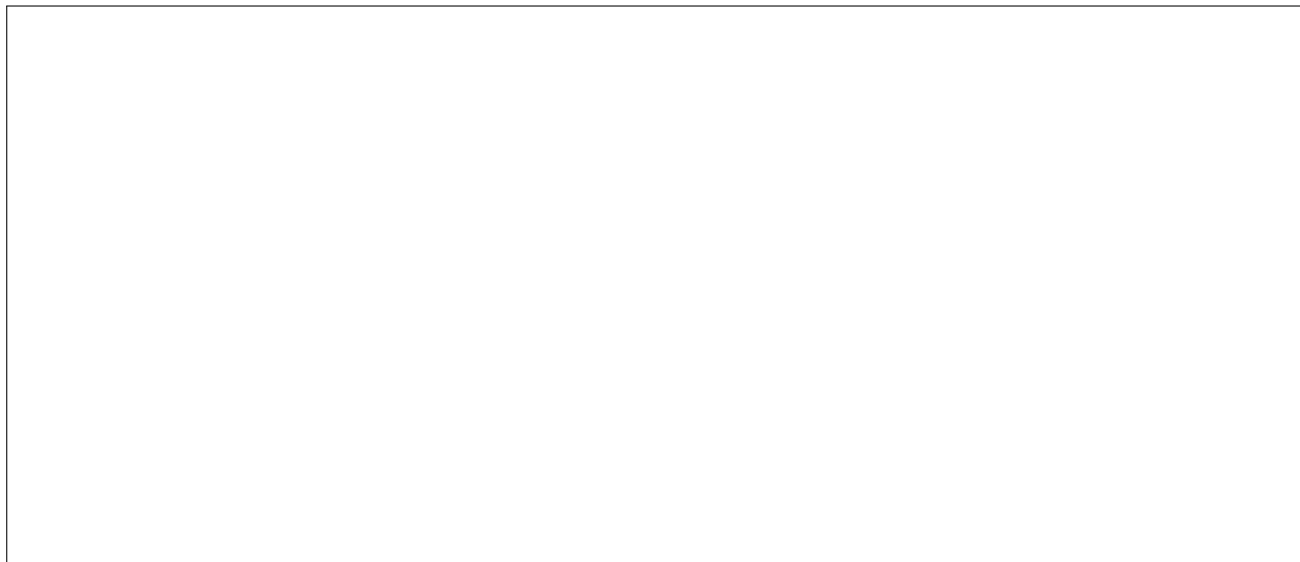
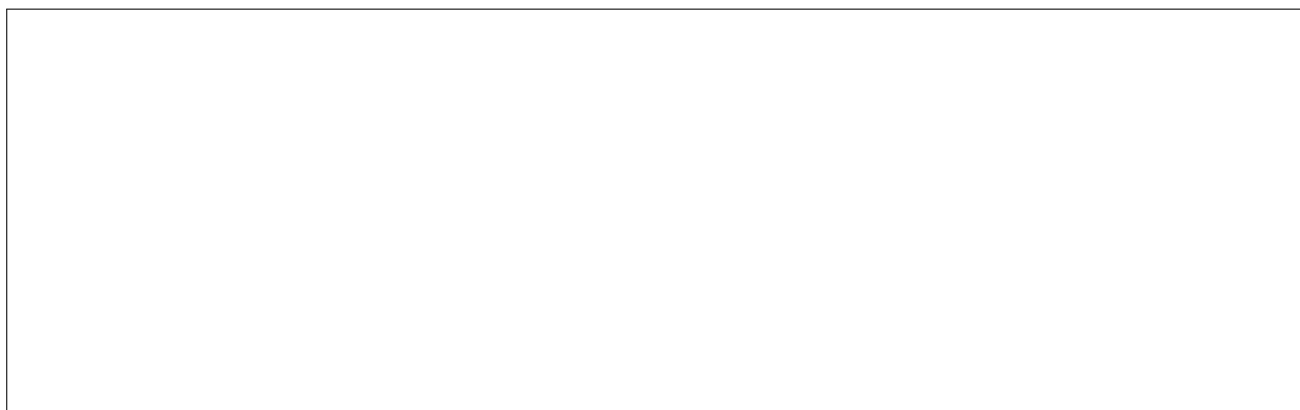


FIGURE 8 – Taux de conversion de l'acétate d'éthyle en acétate de méthyle en présence de différentes quantités de MgO, sous différentes pressions initiales en acétate d'éthyle, sous flux constant de méthanol.

21. ☒ Exploiter le spectre infrarouge présenté figure 7 pour déterminer les groupes caractéristiques responsables des bandes d'absorption observées.



22. ☒ Suggérer une explication au phénomène observé figure 8.



3 Traitement des tétracyclines dans l'eau

Le chlore est l'un des désinfectants les plus utilisés dans de nombreux pays. Il est en effet relativement bon marché, stable et efficace pour la destruction de nombreux virus, bactéries et molécules organiques.

Cependant, dans le milieu des années 1970, il a été découvert que les réactions de chloration ou chloration de composés organiques naturels (comme les acides aminés) ou artificiels (comme nombre de médicaments) peuvent conduire à des sous-produits de réaction nocifs. En particulier, la décomposition de composés azotés est très étudiée car les sous-produits sont souvent génotoxiques, cytotoxiques, ou cancérogènes.

D'autre part, l'augmentation de la consommation de médicaments complique le traitement des eaux. Les tétracyclines (notées TC) forment un groupe d'antibiotiques à large spectre très utilisé depuis les années 40. Elles sont aujourd'hui présentes dans les sols et dans les eaux à des quantités de l'ordre de 0,07 – 1,34 μg par litre d'eau et 86 – 199 μg par kilogramme de terre.

Nous allons étudier ici la cinétique d'oxydation dans l'eau des tétracyclines par un oxydant chloré : ClO_2 . Nous déterminerons aussi la nature de certains sous-produits de cette réaction d'oxydation. Ce problème est inspiré de la publication Pei WANG, Yi-Liang HE, Ching-Hua HUANG, *Water Research*, **2011**, 45, 1838 – 1846.

3.1 Les tétracyclines

3.1.1 Structure

Les tétracyclines correspondent à la formule générique donnée en figure 9 :

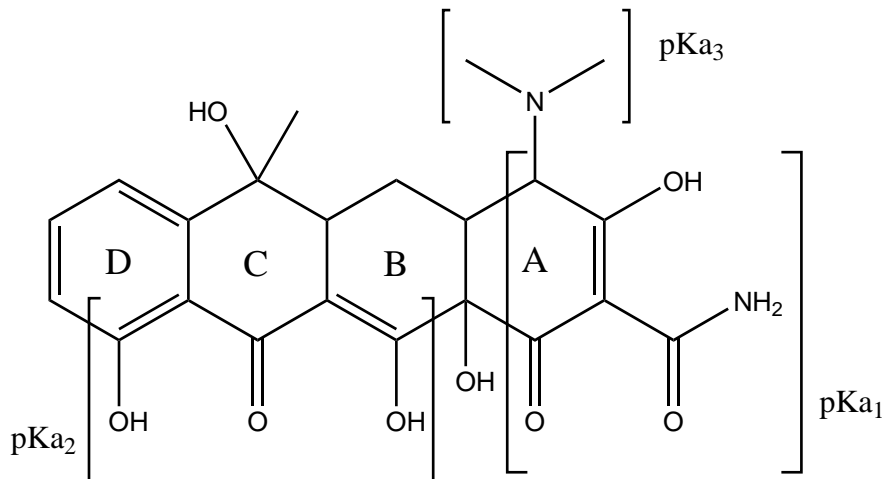
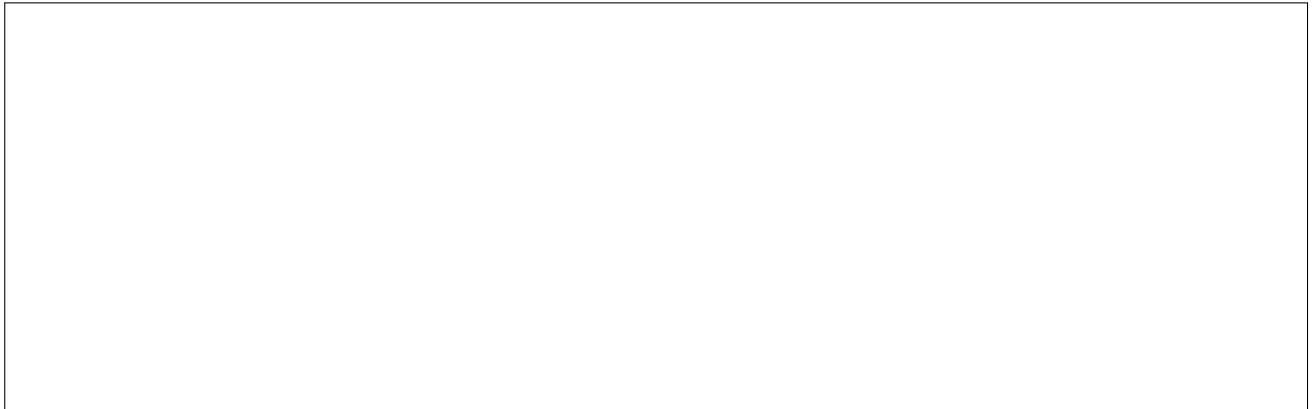


FIGURE 9 – Formule topologique d'une tétracycline.

1. Donner le nom des différentes fonctions présentes dans la TC.

2. Représenter la structure de la forme la plus acide.



3. ☞ Donner un ordre de grandeur de pK_{a3} .



4. Proposer un diagramme de prédominance des espèces de cette tétracycline. On notera ces espèces H_3TC^+ , H_2TC , HTC^- et TC^{2-} .

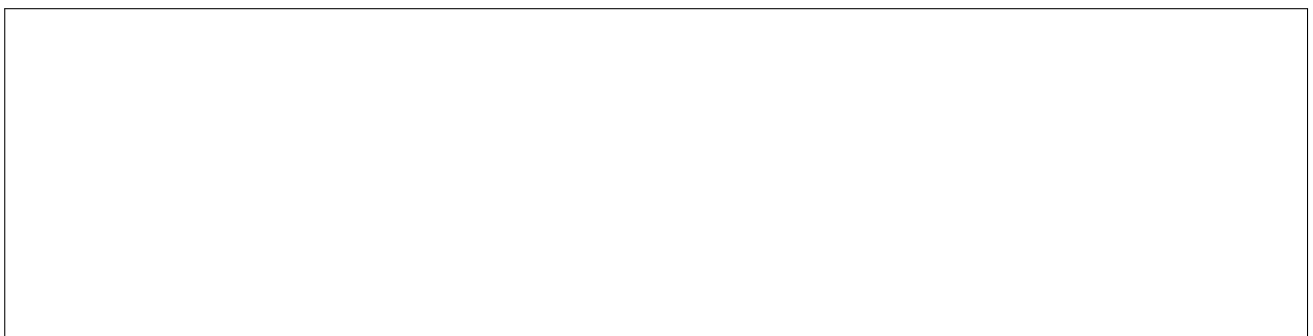


Pour exploiter au mieux les résultats d'une étude cinétique, il faut déterminer les pK_a liés aux différentes fonctions afin de connaître la forme de la tétracycline prédominante à un pH donné.

3.1.2 Détermination d'une constante d'acidité

On se propose, tout d'abord de déterminer la valeur de pK_a du groupe auquel on a attribué le pK_{a1} (figure 9). Pour ce faire, une étude par spectroscopie UV visible a été effectuée. Elle consiste à mesurer l'absorbance à 290 nm d'une solution de tétracycline dans l'eau à différents pH.

5. Expliquer, brièvement, le principe de la spectrophotométrie UV-visible.



Le chromophore responsable de l'absorbance à 290 nm est le groupe responsable de la première acidité c'est-à-dire la tricarbonylamide. On différencie donc la forme cationique de la forme neutre de la TC et les proportions seront notées respectivement α_c et α_n .

6. On donne $\text{pK}_{a1} < \text{pK}_{a2} = 7,7 < \text{pK}_{a3}$. Quelle forme de la tétracycline est prédominante pour un pH inférieur à 5,5 ?

7. Dans cette approximation, donner l'expression en fonction de pK_{a1} et de la concentration en ions H_3O^+ des proportions α_n et α_c .

8. On notera la concentration totale en tétracycline $[\text{TC}]_{total}$ et les coefficients d'extinction molaire ε_c et ε_n respectivement pour l'espèce H_3TC^+ et pour l'espèce H_2TC . Exprimer l'absorbance totale A_{total} de la solution en fonction de α_c , α_n , ε_c , ε_n et $[\text{TC}]_{total}$.

9. Exprimer enfin A_{total} en fonction de ε_c , ε_n , $[\text{TC}]_{total}$, pK_{a1} et du pH.

Les résultats obtenus sont présentés figure 10.

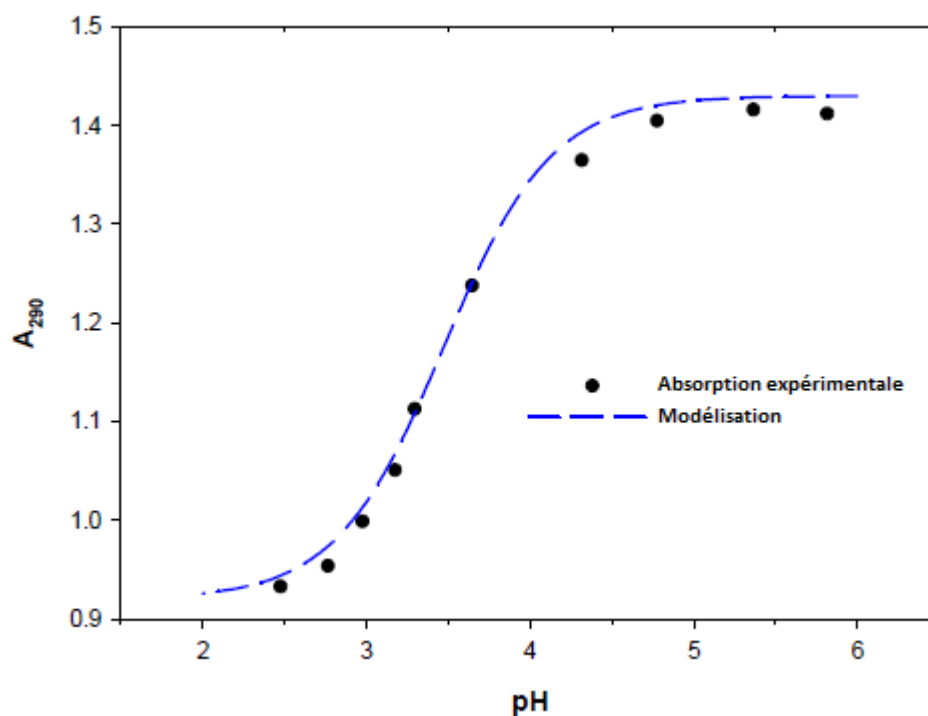
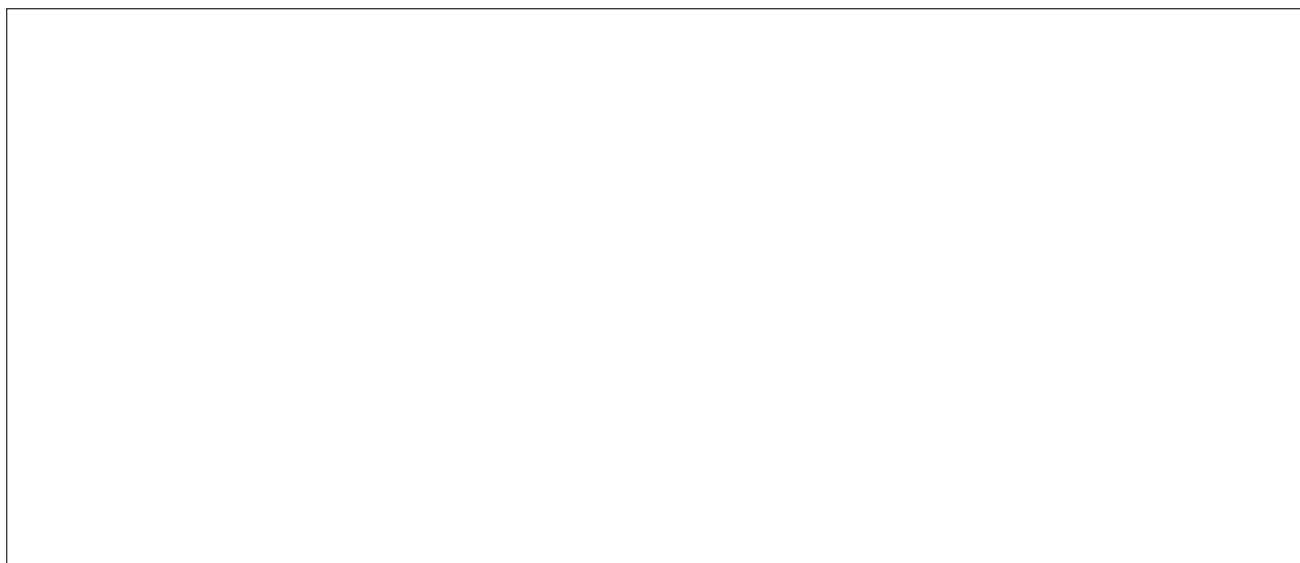


FIGURE 10 – Absorbance à 290 nm de solutions aqueuses de tétracycline à pH fixé; la concentration totale en TC est la même pour toutes les solutions.

10. ☒ Proposer une méthode permettant à l'aide des valeurs de l'absorbance A et du pH (présentes sur la figure 10) de trouver la valeur du pK_{a1} . Il n'est pas demandé de déterminer la valeur de pK_{a1} .



3.2 Cinétique de réaction entre TC et dioxyde de chlore

Lorsque les TC se retrouvent dans l'eau, il est nécessaire de les détruire par exemple en utilisant des espèces du chlore comme ClO_2 ou $HOCl$. Des études montrent que, comme beaucoup de réactions d'oxydation de composés organiques par ClO_2 , la réaction d'oxydation de la tétracycline par ClO_2 suit une loi de vitesse globale d'ordre 2.

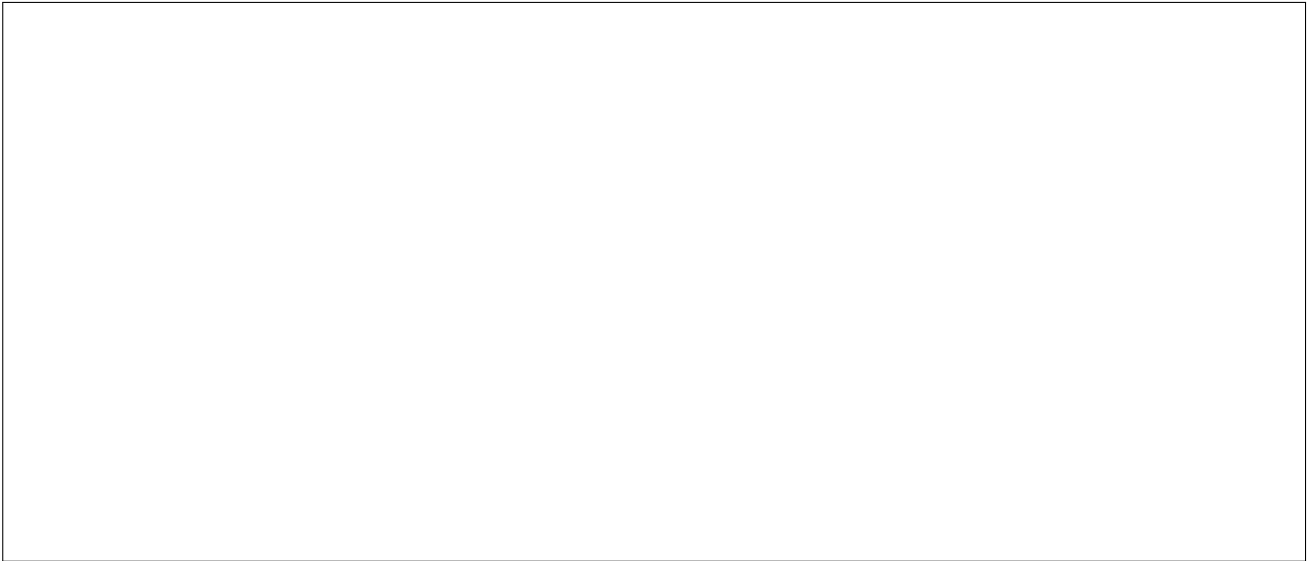
On supposera donc que la loi de vitesse apparente d'oxydation des tétracyclines par ClO_2 peut s'écrire :

$$-\frac{d[\text{TC}]_{total}}{dt} = k_{app} [\text{TC}]_{total} [\text{ClO}_2]$$

Nous allons chercher à décomposer les éléments présents dans la constante de vitesse apparente k_{app} afin d'en apprendre un peu plus sur les parties sensibles à l'oxydation des tétracyclines.

On peut exprimer la concentration totale de TC comme $[\text{TC}]_{total} = \sum_{i=1,4} \alpha_i [\text{TC}]_{total}$ avec les α_i qui représentent la proportion de l'espèce i avec $i = 1$ pour H_3TC^+ , $i = 2$ pour H_2TC , $i = 3$ pour HTC^- et $i = 4$ pour TC^{2-} .

11. En considérant que chaque réaction d'oxydation de chaque forme d'une tétracycline avec ClO_2 est d'ordre 2 et possède une constante de vitesse différente, exprimer k_{app} en fonction des α_i et des différentes constantes de vitesse. On notera k_i la constante de vitesse de réaction entre l'espèce i et le dioxyde de chlore.



Pour $\text{pH} > 3, 5$, les réactions entre les différentes formes de TC et ClO_2 sont si rapides qu'il est nécessaire d'ajouter une molécule qui va entrer en compétition avec l'oxydation des TC, en l'occurrence une molécule appelée résorcinol (noté RC) ce qui va permettre de diminuer la vitesse apparente de réaction. Ainsi, on aura accès à un rapport de constantes de vitesse. Dans cette méthode, des quantités équimolaires de TC et de RC sont introduites avec une quantité limitante de dioxyde de chlore.

La loi de vitesse de la réaction entre ClO_2 et RC peut s'écrire :

$$-\frac{d[\text{RC}]_{total}}{dt} = k_{app,RC} [\text{RC}]_{total} [\text{ClO}_2]$$

avec $k_{app,RC}$ la constante de vitesse de réaction entre ClO_2 et le résorcinol. Donc en faisant le rapport des deux lois de vitesse, et après intégration, on trouve la relation suivante :

$$\ln \left(\frac{[\text{TC}]_0}{[\text{TC}]} \right) = \frac{k_{app}}{k_{app,RC}} \ln \left(\frac{[\text{RC}]_0}{[\text{RC}]} \right)$$

Le suivi cinétique est effectué par HPLC/UV et les résultats expérimentaux sont présentés sur la figure 11. Aucune connaissance sur la HPLC (Chromatographie en phase Liquide Haute Performance) n'est nécessaire.

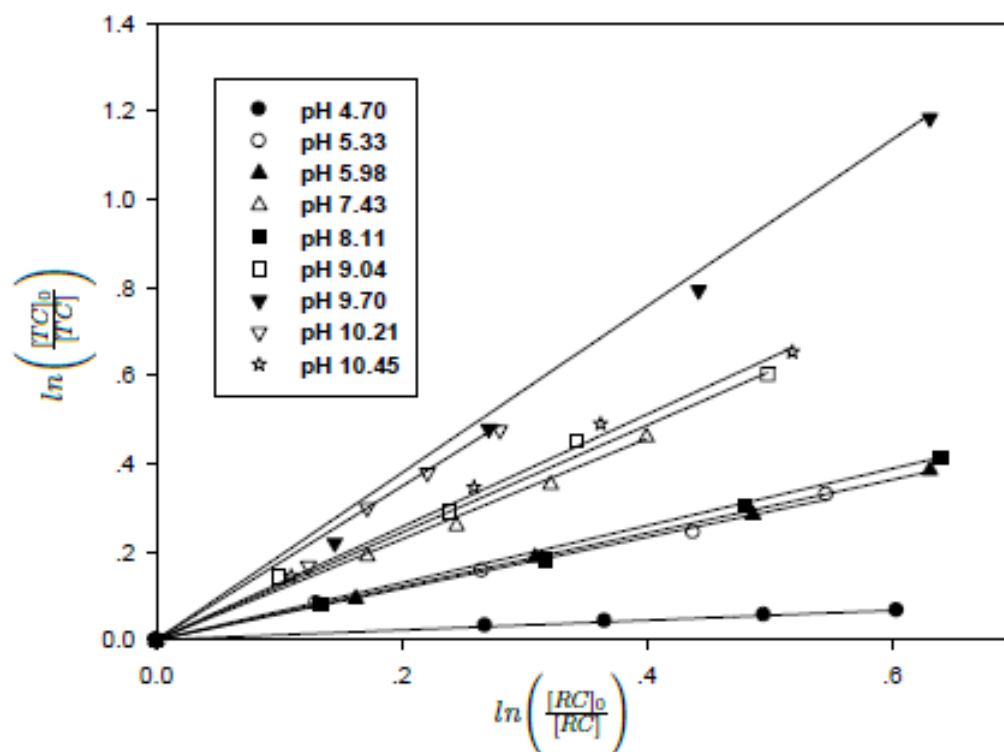



FIGURE 11 – Tracé expérimental de $\ln\left(\frac{[TC]_0}{[TC]}\right)$ en fonction de $\ln\left(\frac{[RC]_0}{[RC]}\right)$ pour différentes valeurs de pH.

Le pKa du couple (H_2RC/HRC^-) et les constantes de vitesse des réactions d'oxydation de ces deux espèces par ClO_2 ont été déterminées par des techniques usuelles : $pK_{a4} = 9,2$, $k_{H_2RC} = 4,0 \cdot 10^1 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, $k_{HRC^-} = 4,8 \cdot 10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

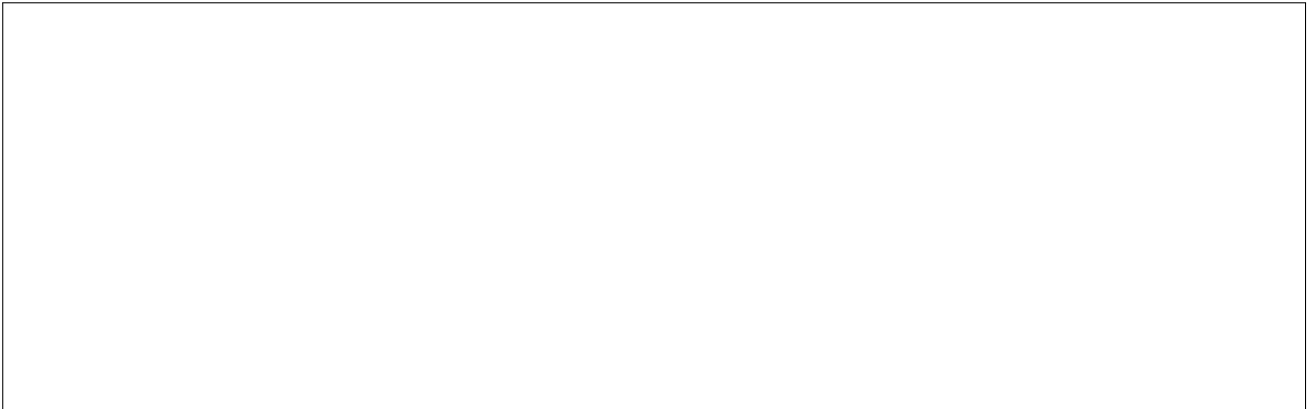
Le résorcinol présente une seconde acidité, caractérisée par la constante K_{a5} telle que $pK_{a5}(HRC^-/RC^{2-}) = 11,2$.

12. Expliquer pourquoi on ne prend pas en compte cette dernière forme du résorcinol RC^{2-} .

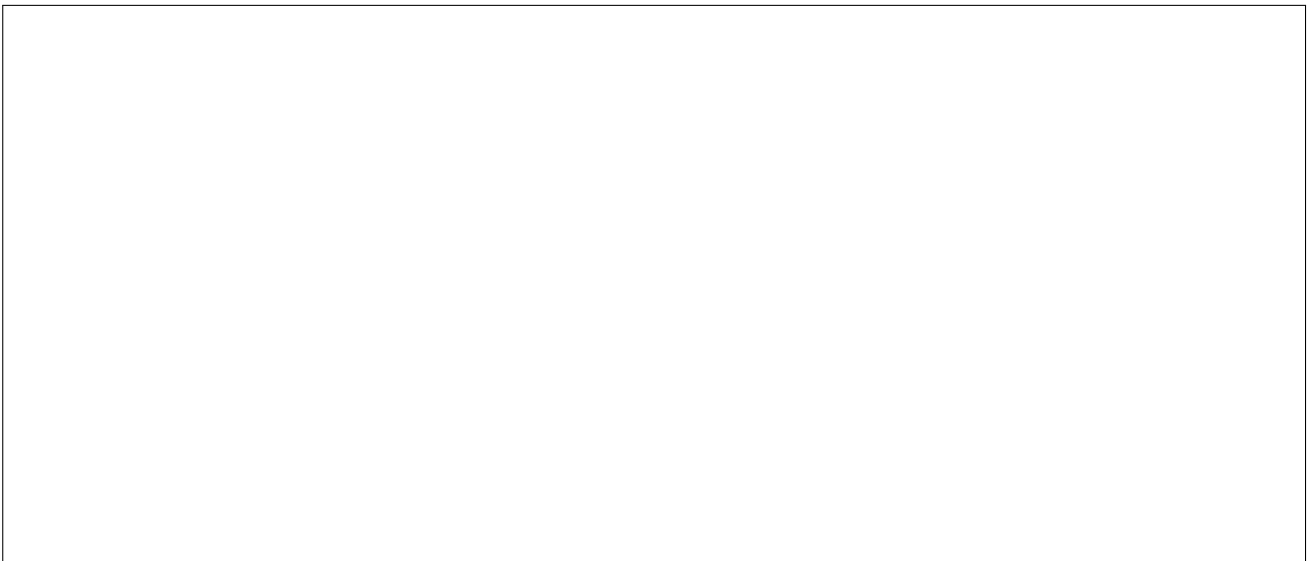
13. Exploiter les résultats expérimentaux de la figure 11 pour estimer la valeur de k_{app} pour les pH 5,98 et 10,45.



14. En exploitant la figure 11 et à l'aide des diagrammes de prédominance de TC et de RC donner l'allure de l'évolution du rapport $k_{app}/k_{app,RC}$.



15. En déduire l'allure de k_{app} en fonction du pH et proposer une interprétation.



16. Déterminer la valeur du pH auquel il est préférable de réaliser l'oxydation des TC.



17. Proposer, en justifiant, une (ou plusieurs) région(s) de la tétracycline susceptible(s) de réagir avec le dioxyde de chlore.

Pour en apprendre plus sur la nature des sous-produits, la spectrométrie de masse (qui consiste à détecter et à identifier des molécules par mesure de leur masse) est utilisée. Sur le spectre de masse sont observés deux signaux montrant la présence d'une molécule de masse de $445 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ qui correspond à la tétracycline mais aussi d'une molécule de masse de $461 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

18. En déduire la formule topologique d'un sous-produit (issu de l'oxydation par ClO_2) possible.

Lorsque l'oxydation des TC est réalisée par les dérivés chlorés HOCl et ClO^- , le spectre de masse montre la présence d'une molécule de masse $445 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ et également des molécules de masses de $479 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ et $461 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

19. En déduire l'intérêt d'utiliser ClO_2 pour l'oxydation des tétracyclines plutôt que HOCl et ClO^- .

4 Synthèses du diplodialide-A

Le diplodialide-A, composé noté **1**, est un inhibiteur d'un enzyme d'hydroxylation de la progestérone dans les cellules de *Rhizopus stolonifer*. Il a été isolé en 1975 par K. WADA et T. ISHIDA à partir d'un champignon pathogène, *diplodia pinea*. Sa structure, élucidée en 1979 par ces deux chimistes, est représentée sur la figure 12.

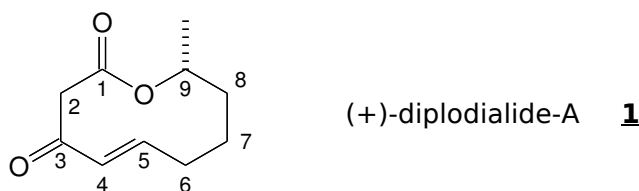


FIGURE 12 – Structure de la molécule de diplodialide-A

La synthèse de cette molécule fait apparaître de nombreux défis, notamment la création d'un cycle de taille moyenne (dix atomes), relativement fonctionnalisé. Il faut aussi résoudre le problème de la formation éventuelle du seul énantiomère biologiquement actif, celui qui est représenté sur la figure 12.

Dans ce problème, nous allons envisager plusieurs synthèses totales de ce composé :

- la première conduit au mélange racémique des deux énantiomères du diplodialide-A ; synthèse « historique » de ce composé [WADA et ISHIDA, *J.C.S. Perkin I*, **1979**, 323], ses caractéristiques principales sont la fermeture du cycle par acylation intramoléculaire et la création de la liaison stratégique entre les atomes 4C et 5C. Les précurseurs sont l'acide 5-oxohexanoïque et le 3-oxobutanoate d'éthyle.
- la seconde, plus récente [SINGH et coll., *J. Org. Chem* **2003**, 68, 3356] conduit au seul énantiomère utile et repose sur une réaction de métathèse cyclisante (aucune connaissance n'est nécessaire sur cette transformation pour résoudre le problème!).
- la troisième [WAKAMATSU et coll., *J. Org. Chem* **1979**, 44, 2008] conduit encore au mélange racémique et sera juste abordée.

Les trois synthèses sont totalement indépendantes et peuvent être abordées dans n'importe quel ordre. On se reportera aux documents annexés au sujet.

⌘ RAPPEL : Une lactone est un ester cyclique. Une lactonisation est la formation intramoléculaire d'un ester.

4.1 Synthèse de Wada et Ishida

L'analyse rétrosynthétique est présentée figure 13. Elle met en jeu des conversions de groupes caractéristiques (CGC sur la figure) et des déconnexions, inverses mentales des créations de liaisons, conduisant soit à de véritables substrats (comme le composé **2**) soit à des « synthons », réactifs fantasmatiques n'existant que dans nos rêves les plus fous (comme le synthon **A**) et dont il s'agit de trouver des **équivalents synthétiques** – c'est pour cela que nous sommes (ou nous serons...) chimistes!

On précise que le groupe OTHP représente un groupe hydroxyle protégé. Dans les espèces **A** et **2**, la numérotation des atomes respecte la numérotation utilisée dans la molécule cible de diplodialide.

Le substrat de départ est l'acide 5-oxohexanoïque **3** représenté figure 14. Ce composé est traité dans un premier temps par un excès d'éthanol en présence d'une trace d'APTS (acide paratoluènesulfonique, acide fort noté TsOH), à reflux de l'éthanol. Après traitement, le composé **4**, de formule brute $C_8H_{14}O_3$, est isolé avec un rendement proche de 97 %. Le spectre d'absorption IR de la molécule fait apparaître deux bandes pratiquement confondues à $\sigma = 1733\text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 1722\text{ cm}^{-1}$.

Le spectre de RMN de **4**, enregistré à la fréquence de 300 MHz en solution dans $CDCl_3$ est présenté figure 15.

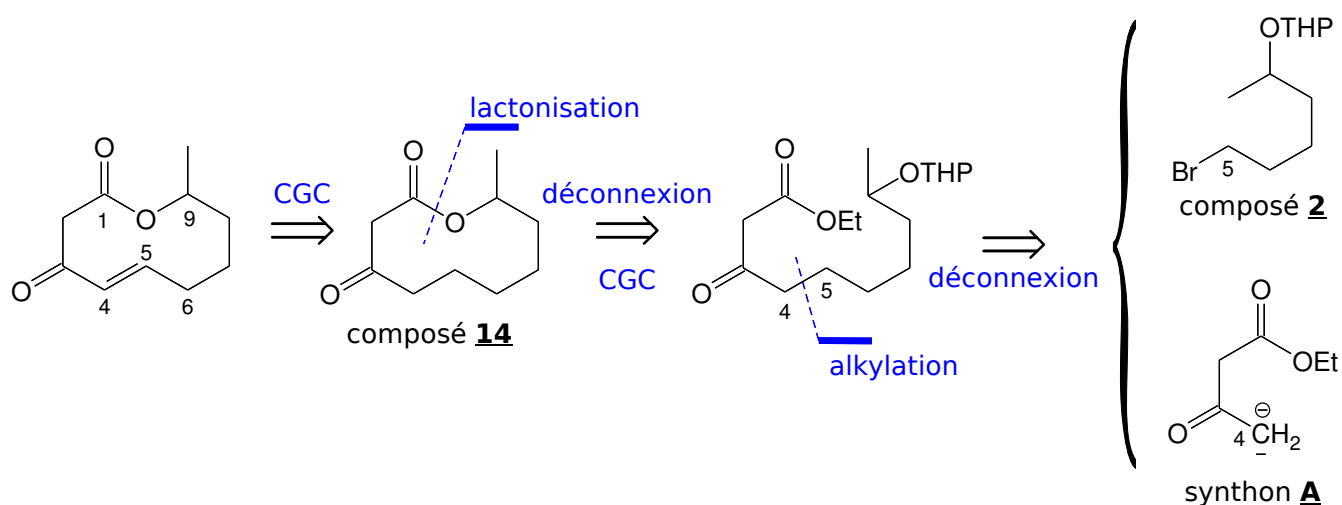
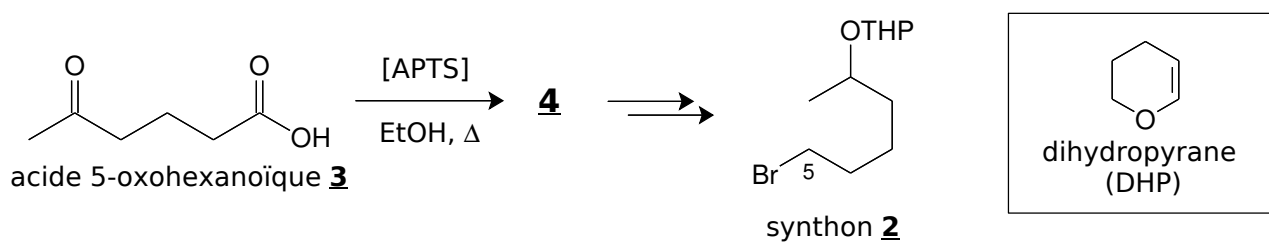
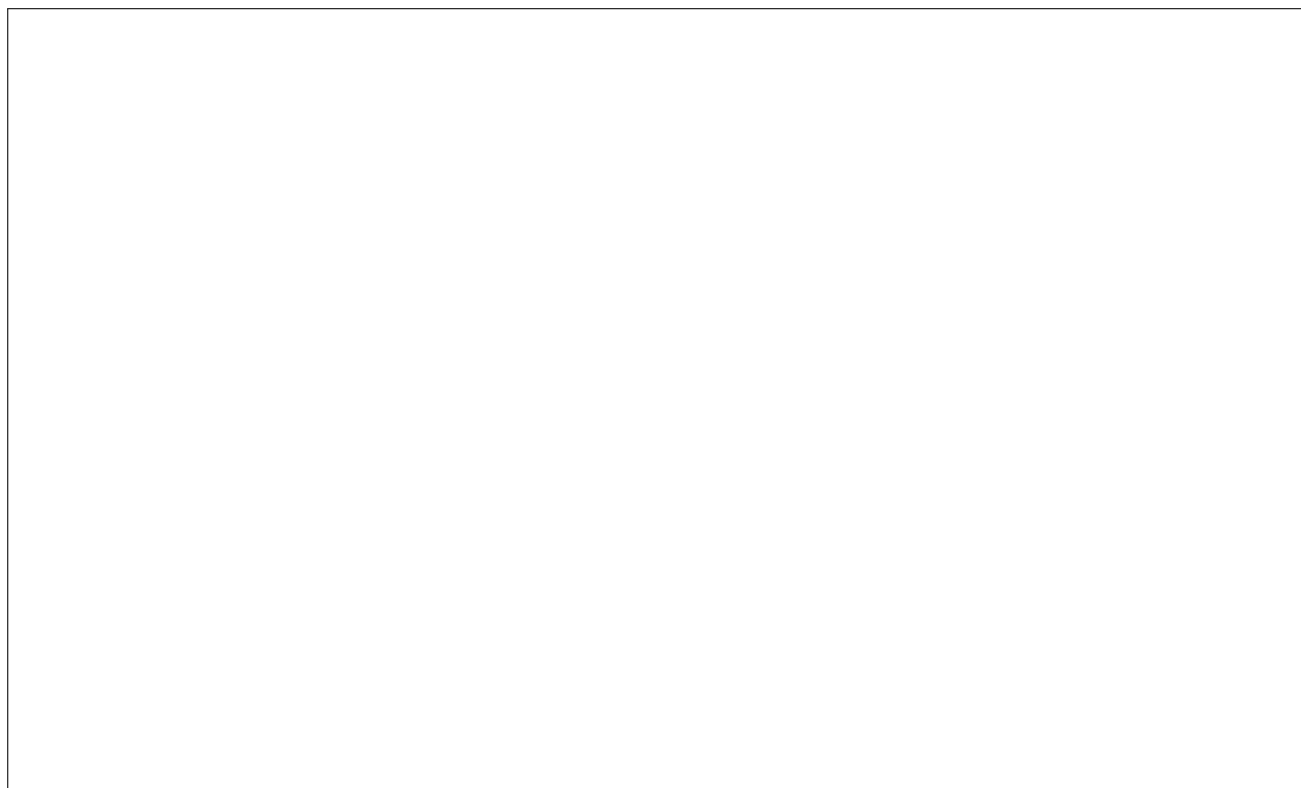


FIGURE 13 – Analyse rétrosynthétique du diplodialide-A

FIGURE 14 – Élaboration du composé **2**

- Déduire des données la structure du composé **4**, en expliquant le raisonnement. Attribuer les signaux de RMN en justifiant l'attribution et la multiplicité.



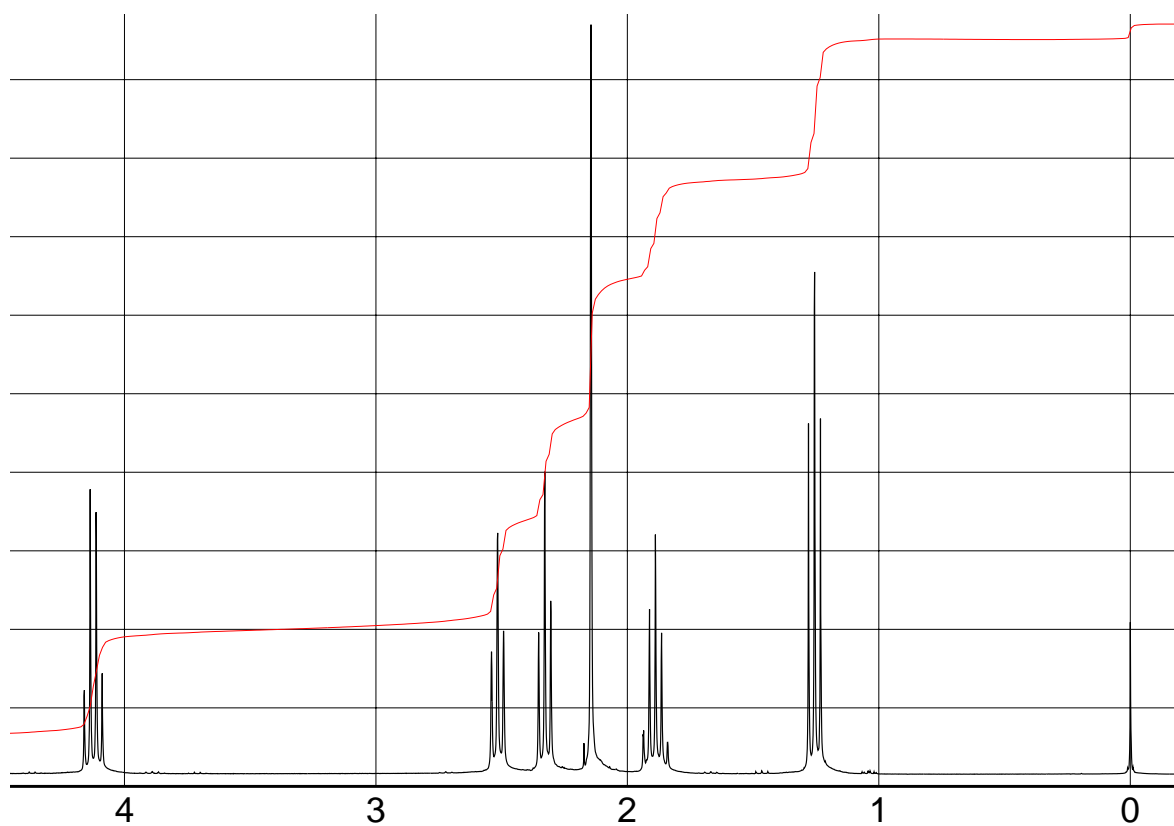


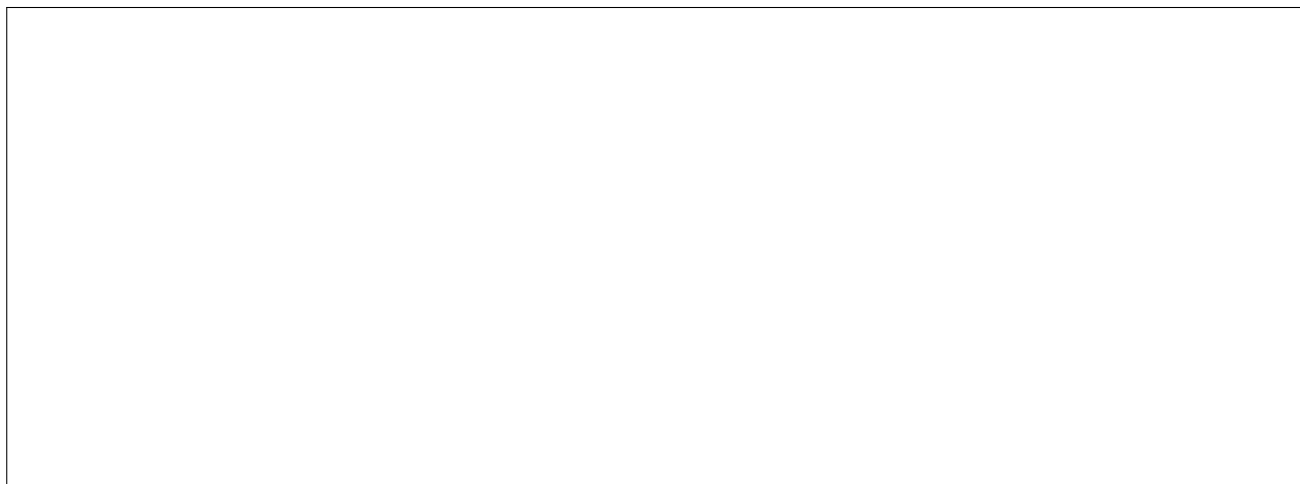
FIGURE 15 – Spectre de RMN du composé 4, enregistré en solution dans CDCl_3 (spectre disponible sur le site de sigma aldrich)

2. Pourquoi un excès d'éthanol a-t-il été mis en œuvre ?

3. Détailler le mécanisme de formation du composé 4 en explicitant le(s) rôle(s) de l'APTS.

4. Un alcool ROH réagit avec le dihydropyrane noté DHP, représenté figure 14, en présence d'APTS pour donner un composé noté ROTHF. Détailler la structure de ce composé et proposer un mécanisme pour la transformation, en explicitant le(s) rôle(s) de l'APTS.

5. À l'aide des informations fournies dans le Document 3 en annexe, indiquer comment préparer en plusieurs étapes le composé **2** représenté figure 14, à partir du composé **4**. On justifiera les choix effectués.



La construction de la liaison 4C–5C de la molécule de diplodialide-A s'opère par réaction entre le composé **2** et un équivalent synthétique du synthon **A**, le dianion **5** obtenu par double déprotonation du 3-oxobutanoate d'éthyle [figure 16]. Il se forme le composé **6**.

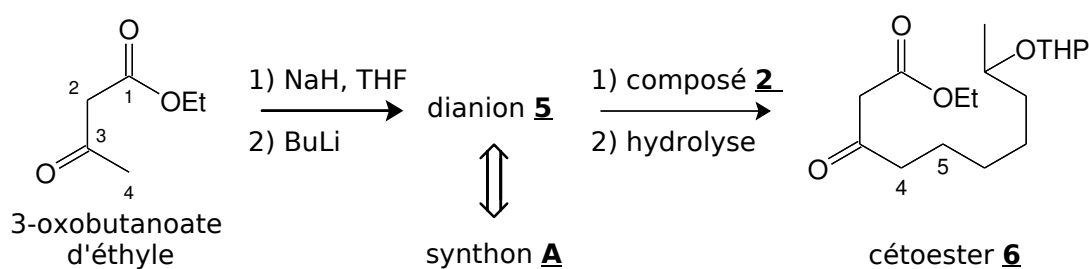


FIGURE 16 – Création de la liaison 4C–5C

NOTE : La régiosélectivité de la transformation ne sera pas étudiée. Elle s'interprète facilement dans une théorie orbitale de la réactivité chimique qui sera abordée, par exemple, en seconde année PC.

6. Donner la structure du dianion **5** en précisant les deux étapes de sa formation.



7. Pourquoi les auteurs ont-ils choisi NaH pour la première étape et BuLi pour la seconde étape de formation du dianion **5** et pas l'inverse ?

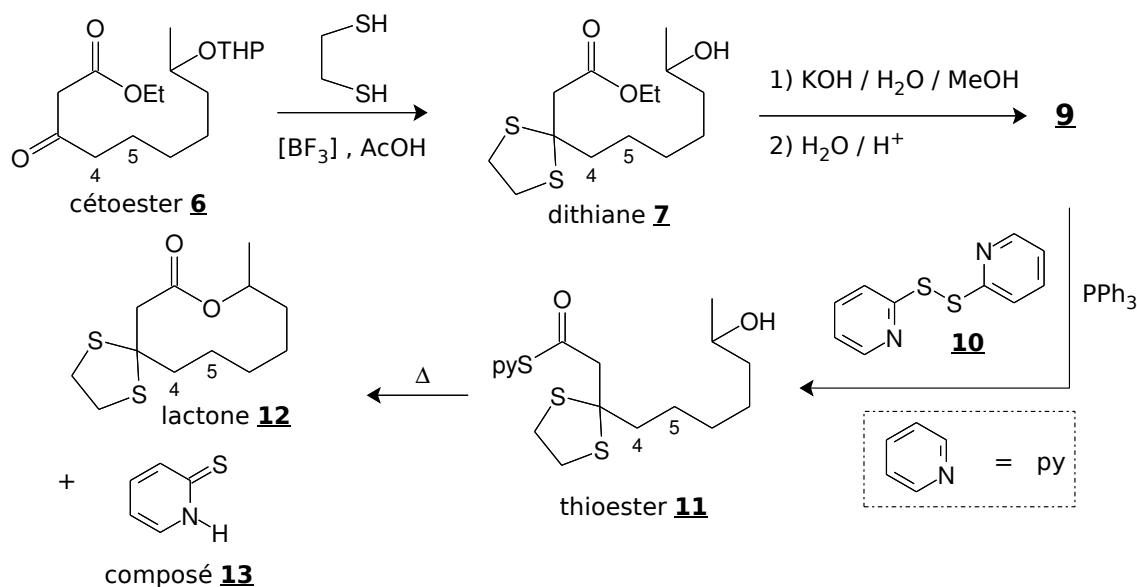
8. Quelle est la nature de la transformation conduisant à la formation de la liaison 4 C–5C (numérotation de la molécule de diplodialide-A) ? Écrire le mécanisme correspondant, en explicitant le choix effectué.

9. Quelle est l'utilité de l'hydrolyse terminale ?

10. Pourquoi la transformation a-t-elle été réalisée sur le composé **2** où le groupe hydroxyle est protégé sous forme ROTHF et non sur l'alcool libre ?

Le cétoester **6** est traité par de l'éthane-1,2-dithiol en présence de trifluoroborane BF_3 , le tout en solution dans l'acide acétique. Le mélange est agité pendant quatre heures à température ambiante, durée au bout de laquelle on l'ajoute à de la glace. Une extraction par de l'acétate d'éthyle fournit le composé **7** [figure 17].

11. Donner un schéma de LEWIS du trifluoroborane BF_3 . Quelle est sa propriété chimique essentielle ?

FIGURE 17 – Obtention de la lactone **12**

12. Expliquer le *principe* des changements structuraux intervenus dans la transformation de la molécule **6** en molécule **7**. Quel a été le rôle du trifluoroborane ? de l'acide acétique ?

13. Le traitement du dithiane **7** par une solution hydrométhanolique d'hydroxyde de potassium conduit au composé **8**. Après acidification du milieu on isole le composé **9** de formule $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$. Donner la structure des composés **8** et **9** et proposer un mécanisme pour la réaction de passage de **7** à **8**. Quel est le nom usuel donné à la transformation de **7** en **8** ?

La macrolactonisation est effectuée selon la méthode d'activation de COREY-NICOLAOU, publiée en 1974. Le traitement du composé **9** par le disulfure de 2-pyridyle **10**, en présence de triphénylphosphane PPh_3 , le tout en solution dans l'éthanenitrile (solvant polaire), conduit avec 80 % de rendement au thioester **11**

représenté figure 17. Celui-ci, chauffé en solution très diluée dans le toluène ($c = 5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) conduit à la lactone **12** avec 38 % de rendement après purification.

14. Pourquoi faut-il mettre en œuvre une méthode d'activation ? Quelle autre méthode aurait été envisageable ici ?

15. On raisonne sur la formation du thioester $\text{RC}(=\text{O})\text{-Spy}$ à partir de **9** noté $\text{RC}(=\text{O})\text{-OH}$. La première étape de la transformation consiste en la rupture de la liaison S-S du réactif **10** amorcée par le triphénylphosphane PPh_3 . Écrire les transferts de doublets correspondants, sachant qu'il se forme deux entités chargées dont une possédant une liaison P-S .

16. Le groupe carboxyle réagit ensuite avec les fragments obtenus pour donner un groupe activé $\text{C}(=\text{O})\text{-O-PPh}_3^+$. Écrire les différentes étapes du mécanisme conduisant à l'intermédiaire réactionnel correspondant. Pourquoi le groupe carboxyle est-il considéré comme activé ?

17. Écrire alors le mécanisme de formation du thioester $\text{RC}(=\text{O})\text{-Spy}$.

18. Lors de la macrolactonisation, il se forme à côté de la lactone **12** le composé **13**. Celui-ci se transforme, spontanément, en 2-sulfanylpyridine py-SH. À quelle transformation classique de la chimie des composés carbonylés s'apparente l'isomérisation de **12** en **13** ?

19. Les auteurs indiquent la formation de deux produits parasites minoritaires dont l'un a pour formule $C_{24}H_{40}O_4S_4$. Pour minimiser sa formation, on recommande en général de réaliser la transformation en milieu très dilué. Expliquer.

20. La méthode de COREY-NICOLAOU est souvent qualifiée de « double activation ». Commenter ce qualificatif.

Le groupe carbonyle cétonique de la lactone **12** est régénéré par un traitement *ad hoc* pour conduire à la β -cétolactone **14** [figure 18]. Il reste à introduire maintenant la double liaison C=C en position adjacente au groupe carbonyle, selon la méthode développée par REICH et détaillée sur la figure 18.

Le composé **14** est ajouté à une solution de 2,5 équivalents molaires de LDA (diisopropylamidure de lithium). À la solution jaune obtenue, on ajoute un léger excès de PhSeBr. Après agitation pendant cinq minutes, le milieu est hydrolysé et on isole le composé **16**, accompagné d'un régio-isomère **17** (réductible en **14** donc recyclable) et d'un peu de lactone **14**. Le composé **16** est ensuite oxydé en sélénoxyde **18** par action du peroxyde d'hydrogène à la température $\theta = 0^\circ\text{C}$. La température est ensuite augmentée à $\theta = 50^\circ\text{C}$ pendant 50 minutes et on isole le diplodialide-A avec un rendement de 60 % calculé par rapport à **14**.

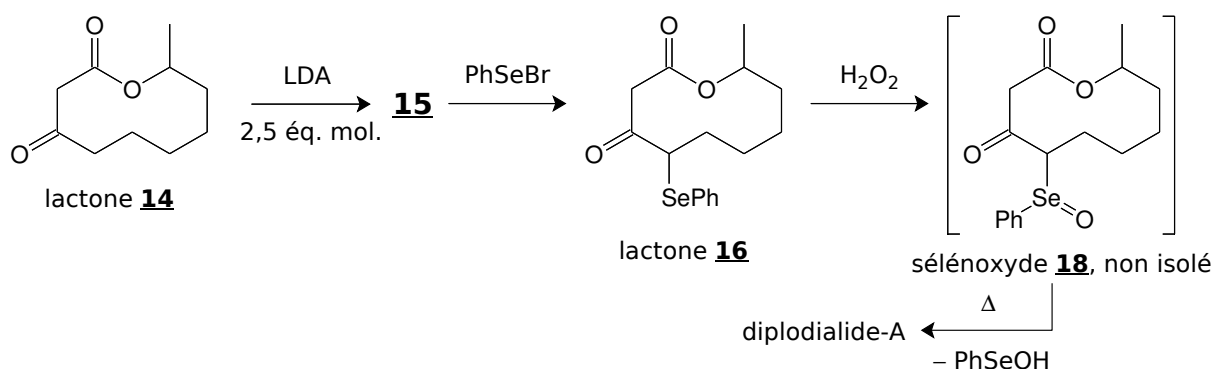
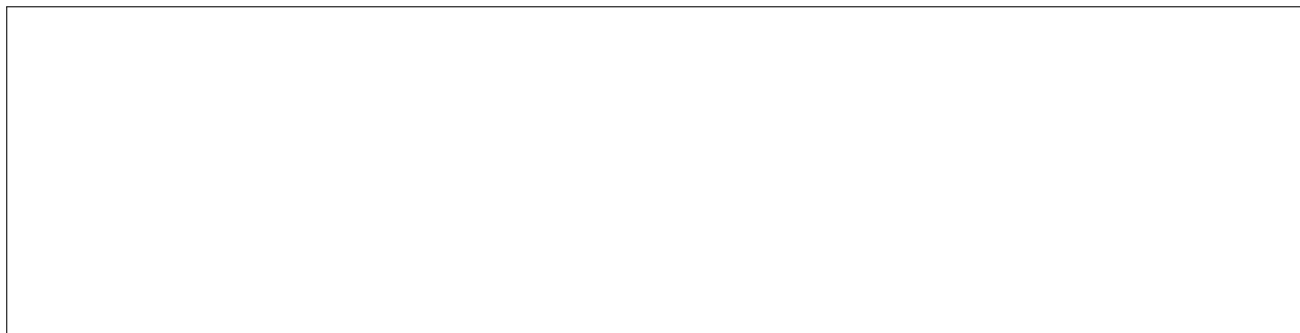


FIGURE 18 – Ach\u00e8vement de la premi\u00e8re synth\u00e8se du diplodialide-A

La formation du compos\u00e9 **16** ressort des m\u00eames principes que celle du c\u00e9toester **6**. Elle n'est donc pas \u00e9tudi\u00e9e.

21. Interpréter la décomposition intramoléculaire du sélénosénoxyde **18** en diplodialide-A, avec formation anexe de Ph–Se–OH.



4.2 Synthèse de Singh et coll.

Cette synthèse est totalement différente de la précédente : elle conduit à la formation exclusive de l'énantiomère naturel, requis pour son activité biologique et la formation du cycle met en jeu une réaction de métathèse cyclisante, méthode exceptionnellement efficace de fermeture de cycle de taille pratiquement quelconque. Nous allons dans cette section nous intéresser à quelques étapes de la synthèse, certaines d'entre elles reprenant des idées déjà exposées à la section précédente.

Les auteurs ne réalisent en fait qu'une « synthèse formelle » du (+)-diplodialide-A, au sens où ils arrêtent leur travail au stade de la production de la lactone **14**, dans la mesure où la conversion d'icelle en la molécule cible a déjà été réalisée par d'autres chercheurs (et étudiée dans la section précédente). L'analyse rétrosynthétique à laquelle ils ont procédé est proposée figure 19. Dans la lactone **21**, la stéréochimie de la liaison double n'est pas précisée, ce qui est matérialisé par un trait en zig-zag.

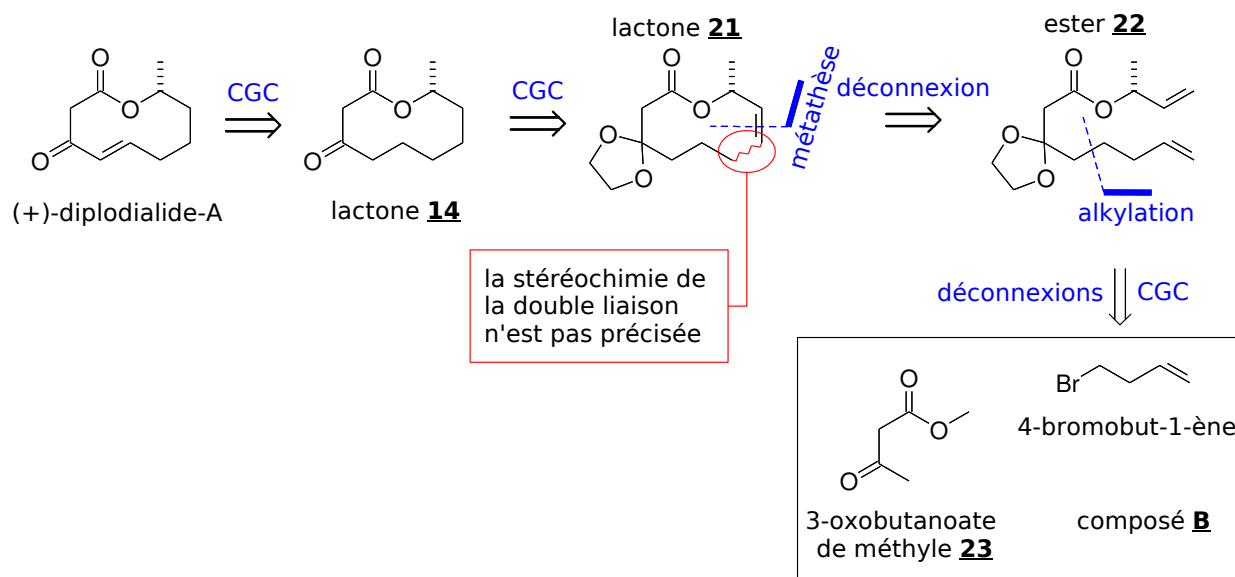


FIGURE 19 – Analyse rétrosynthétique du diplodialide-A, selon SINGH et coll.

Les réactifs de départ sont le 4-bromobut-1-ène, le 3-oxobutanoate de méthyle **23** et un composé **B** à déterminer, issu du « réservoir chiral ». Comme dans la synthèse précédente, le tout début de la synthèse met en jeu, comme l'indique la figure 20, la création de la liaison 4C–5C par alkylation du dianion issu du composé **23**. Cette étape n'est donc pas étudiée.

On dispose donc du composé **24** représenté figure 20. Celui-ci ($n = 2, 4$ mmol) est dissous dans du benzène anhydre en présence d'une quantité triple d'éthane-1,2-diol et d'une quantité sub-stœchiométrique d'acide

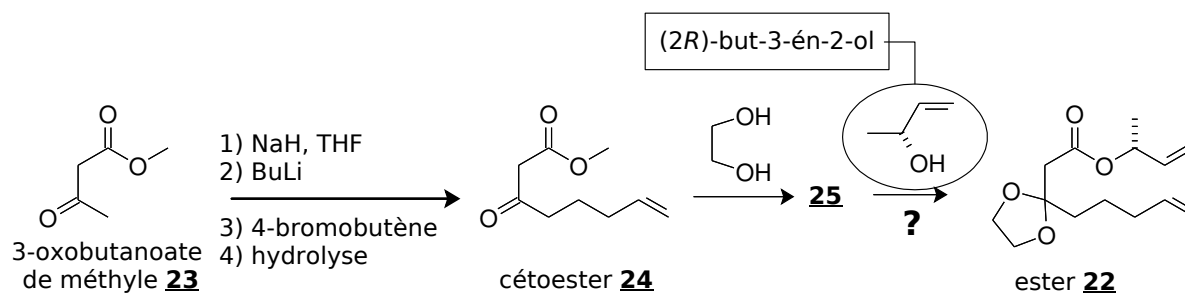


FIGURE 20 – Premières étapes de la synthèse du diplodialide-A, selon SINGH et coll.

paratoluènesulfonique (APTS – noté TsOH – 0,10 équivalent molaire). Le ballon est équipé d'un réfrigérant ascendant et d'un décanteur de DEAN-STARK, lui-même rempli de benzène, et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant huit heures. Cette durée écoulée, le milieu réactionnel est lavé par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée puis évaporée. Après purification, le composé **25** est isolé.

22. Donner la formule topologique de la molécule **25**.

23. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **25**. On détaillera le(s) rôle(s) de l'APTS.

24. Quel est le rôle du décanteur de DEAN-STARK ?

25. On cherche maintenant à obtenir l'ester **22** dont la structure tridimensionnelle est parfaitement définie sur la figure 20. Déterminer le descripteur stéréochimique (configuration absolue) du (des) centre(s) stéréogène(s) de cette molécule, en détaillant le raisonnement.

26. Dans leur publication, les auteurs écrivent qu'ils ont pu, dans un premier temps, se procurer du (2*R*)-but-3-én-2-ol énantiomériquement pur, disponible commercialement. Une transestérification permet, en conditions de catalyse basique (en présence d'une trace de méthanolate de sodium, par exemple), de transformer le composé **25** en composé **22**, sans risque pour la pureté stéréochimique du produit. Expliquer pourquoi une catalyse acide ne peut être mise en œuvre pour réaliser la transformation de **25** en **22**, dans l'optique de l'obtention d'un produit stéréochimiquement homogène.

27. Comment serait-il possible de rendre la transestérification totale ? On se reportera aux données du Document 5. On indique que le coût du (2*R*)-but-3-én-2-ol énantiomériquement pur ne permet pas de l'utiliser en grand excès...

Le fabricant du (2*R*)-but-3-én-2-ol énantiomériquement pur ayant cessé la commercialisation de ce réactif, les auteurs indiquent qu'ils ont dû se tourner vers un autre composé énantiomériquement pur, noté **B**, de formule brute C₄H₆O, dont nous allons déterminer la structure.

Le spectre d'absorption IR de la molécule **B** fait apparaître :

- une large (environ 600 cm⁻¹) bande centrée à $\sigma = 3350$ cm⁻¹, d'où émerge une fine bande intense à $\sigma = 3300$ cm⁻¹ ;
- des bandes fines et intenses à $\sigma = 2990$ cm⁻¹ et $\sigma = 2950$ cm⁻¹ ;
- une bande fine et peu intense à $\sigma = 2120$ cm⁻¹ ;
- aucune bande entre $\sigma = 2100$ cm⁻¹ et $\sigma = 1500$ cm⁻¹.

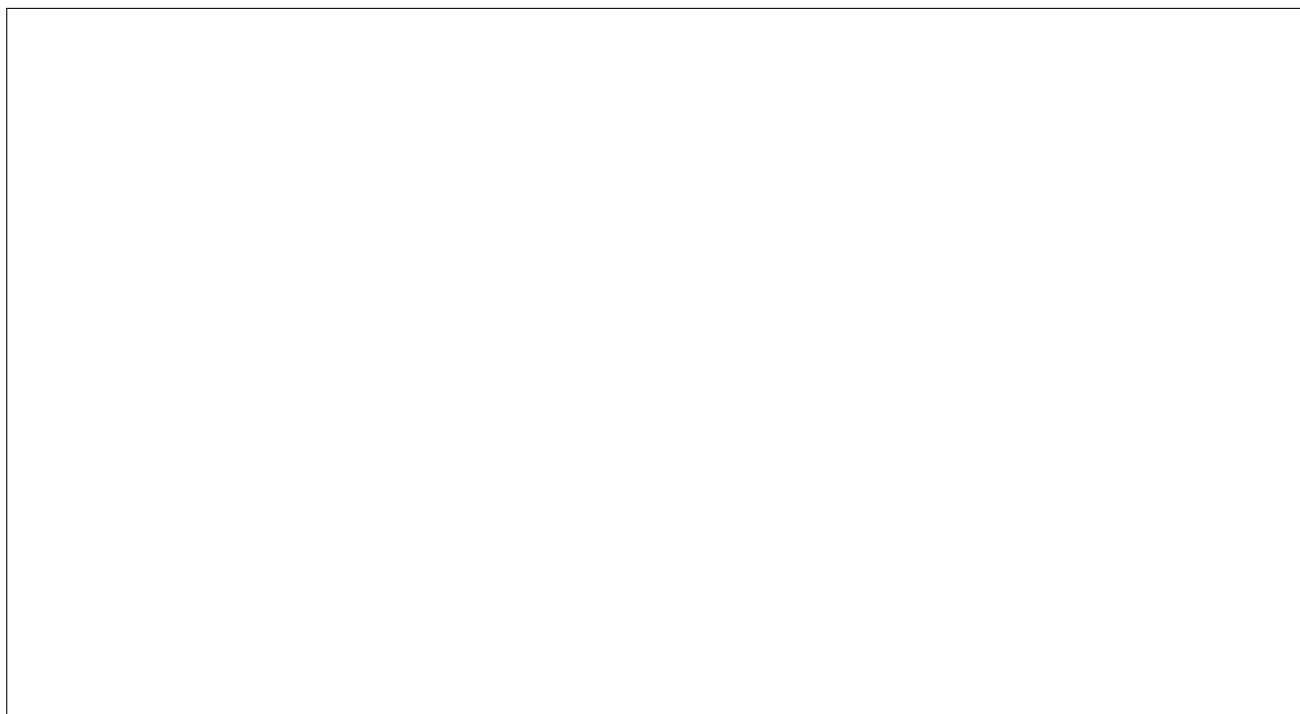
Son spectre de RMN (enregistré à la fréquence de 300 MHz, en solution dans CDCl₃ – banque Sigma-Aldrich) se présente sous la forme suivante :

- un doublet d'intégration 3H à $\delta = 1,47$ ppm ; $J = 7$ Hz ;
- un doublet d'intégration 1H à $\delta = 2,47$ ppm ; $J' = 2$ Hz ;
- un singulet large d'intégration 1H à $\delta = 3,00$ ppm ;
- un quadruplet de doublets d'intégration 1H à $\delta = 4,53$ ppm ; $J = 7$ Hz ; $J' = 2$ Hz.

On précise que dans les systèmes insaturés peuvent exister des couplages à longue distance, à plus de trois liaisons. Les constantes de couplage correspondantes nJ , $n > 3$, ont des valeurs en général plus faibles que les constantes de couplage classiques 3J .

28. En détaillant la démarche et en interprétant avec soin les données spectroscopiques, déterminer la structure de la molécule **B**.

29. Proposer une synthèse du composé **B** racémique à partir de composés ayant au plus deux atomes de carbone. On dispose pour cela de tous les composés organiques et inorganiques souhaitables, ainsi que de tous les réactifs et solvants qui seraient nécessaires (y compris des solutions d'organométalliques à chaîne carbonée courte). On indiquera uniquement les réactifs utilisés et les conditions expérimentales mises en œuvre, pas les mécanismes des réactions envisagées.



30. Malheureusement pour les auteurs, seul le composé de stéréodescripteur (2S) est commercialement disponible. Montrer que le protocole de transestérification précédemment identifié ne peut être envisagé pour obtenir un précurseur de l'ester **22** ayant la bonne stéréochimie.



Les auteurs se tournent alors vers la réaction de MITSUNOBU, mise au point par le sus-nommé en 1967. Le composé **25** est transformé en l'acide carboxylique correspondant **26** (selon un protocole analogue à celui envisagé pour le passage de **8** à **9**, section 1) et opposé au composé **B** dans les conditions de la réaction de MITSUNOBU [figure 21] : une solution dans l'éthoxyéthane Et_2O de l'acide **26**, de diisopropylazadicarboxylate (DIAD), de composé **B** et de triphénylphosphane PPh_3 est agitée pendant douze heures à la température $\theta = 0^\circ\text{C}$. Après élimination de l'oxyde OPPh_3 par filtration, le composé **27** – ayant la stéréochimie requise – est isolé et purifié. Il est ensuite transformé en ester **22** par hydrogénation catalytique ménagée sur un catalyseur *ad hoc*.

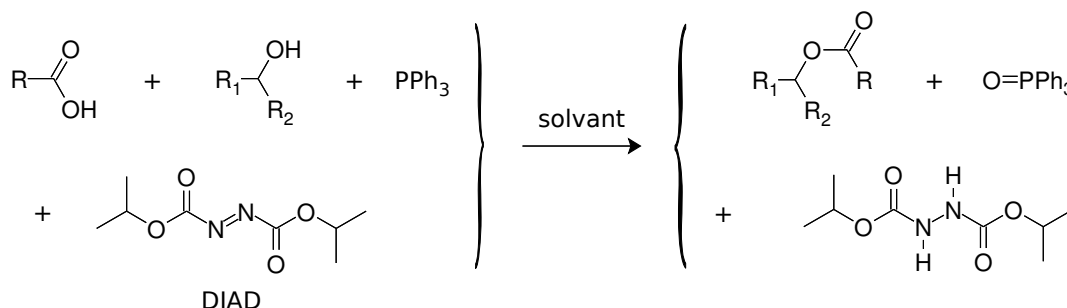


FIGURE 21 – Principe de la réaction de MITSUNOBU

Le mécanisme de la réaction de MITSUNOBU n'est pas encore totalement élucidé, mais en voici figure 22 une proposition considérée actuellement comme raisonnable par les spécialistes. Seuls les intermédiaires

réactionnels figurant dans la voie réactionnelle conduisant au produit ont été représentés (il y en a bien d'autres, non productifs). On considérera que les étapes 1, 2 et 4 sont des actes élémentaires. L'étape 3 est complexe – d'après les spécialistes, il n'est pas simple de déterminer dans quel ordre se font les créations / ruptures des différentes liaisons et, en outre, l'influence du solvant est très importante. À un moment ou à un autre, sous une forme ou sous une autre, l'atome d'oxygène de l'alcool se fixe sur l'atome de phosphore pour donner en une ou plusieurs étapes élémentaires l'intermédiaire **I3**.

Sur la figure ne figurent, intentionnellement, ni les doublets non liants, ni les éventuelles lacunes, ni les éventuelles charges formelles portées par les atomes.

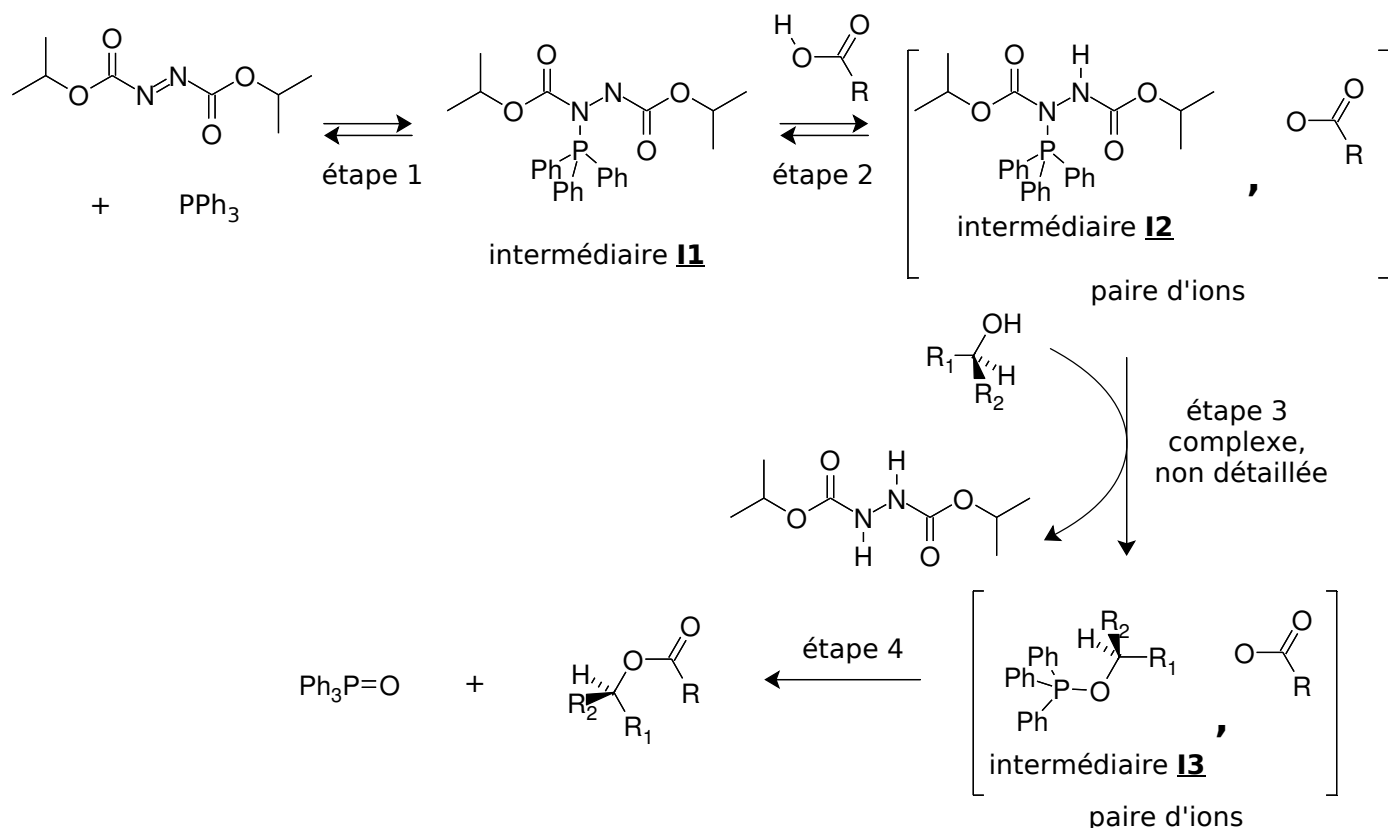


FIGURE 22 – Étapes successives dans la réaction de MITSUNOBU

31. Quel type de transformation ont subi le triphénylphosphane et le DIAD lors de la réaction de MITSUNOBU ?

32. Compléter la figure 22 ci-dessus en faisant figurer sur les représentations des espèces chimiques les lacunes, charges formelles et doublets non liants éventuels portés par les différents atomes, ainsi que les flèches courbes conventionnelles schématisant les mouvements d'électrons. On ne détaillera pas les transferts de doublets dans l'étape complexe 3.

33. Justifier la stabilité relative de l'intermédiaire **I1**.

34. Identifier dans le mécanisme les deux étapes d'activation des deux réactifs. En quoi peut-on dire que les espèces introduites ont été activées ?

35. En quoi la réaction de MITSUNOBU permet-elle de résoudre le problème posé aux auteurs par le changement de réactif chiral ?

36. Donner la structure du composé **27**, en tenant compte de la stéréochimie de la transformation.

Les étapes suivantes de la synthèse (métathèse cyclisante, hydrogénation catalytique et déprotection du groupe carbonyle cétonique) ne sont pas étudiées.

4.3 Premières étapes de la synthèse de Wakamatsu et coll.

Dans cette dernière section, nous étudions les toutes premières étapes de la synthèse proposée par T. WAKAMATSU et collaborateurs. Elles conduisent à la formation du composé **31** sous forme racémique, par une stratégie totalement différente des précédentes : le cycle à dix chaînons est créé par fragmentation d'un

système bicyclique beaucoup plus facile à construire. La séquence de réactions conduisant de la lactone **31** au diploidalide-A (racémique) est assez laborieuse et n'est pas étudiée.

Les étapes étudiées sont décrites sur la figure 23. Le groupe OAc représente le groupe $O-C(=O)CH_3$.

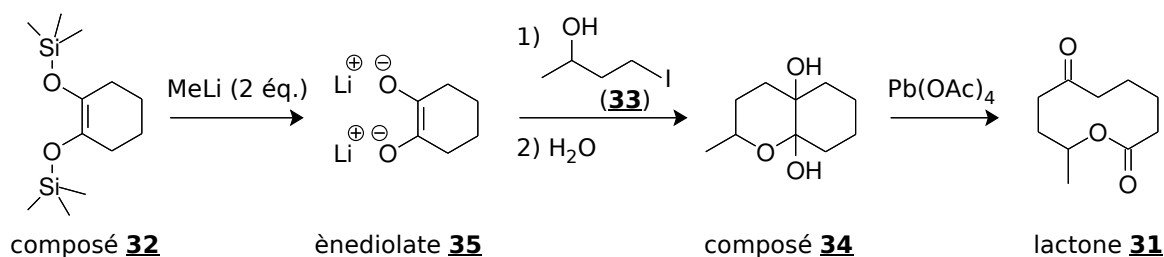


FIGURE 23 – Premières étapes de la synthèse de WAKAMATSU et coll.

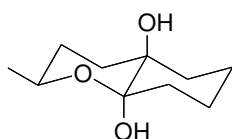
À une solution du composé **32** dans le diméthoxyéthane ($MeOCH_2CH_2OMe$, solvant) est ajoutée une solution de méthyllithium H_3C-Li (deux équivalents molaires) dans l'éthoxyéthane. Le milieu hétérogène est agité pendant une heure à la température $\theta = -20^\circ C$ puis les produits volatils et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Un mélange de THF et d'hexaméthylphosphotriamide (solvant polaire aprotogène) est introduit dans le ballon, suivi d'un équivalent molaire de 4-iodobutan-2-ol **33** (introduit sous forme racémique). Après agitation pendant dix-sept heures à température ambiante, le milieu est dilué par une solution aqueuse de chlorure de sodium puis extrait à l'éthoxyéthane. La phase organique est séchée, puis évaporée et le résidu est purifié. On isole le composé **34** qui se révèle être un mélange de deux diastéréo-isomères **34a** et **34b**, séparables par cristallisation fractionnée. Chacun des deux diastéréo-isomères est un mélange racémique.

37. La première étape conduit à la formation d'un ènediolate de lithium **35**, représenté sur la figure 23 page précédente. Proposer un mécanisme pour sa formation, sachant que le méthyllithium a le même type de propriétés chimiques que l'organomagnésien correspondant et que le silicium, au contraire du carbone, peut être pentavalent.

38. Quel est le sous-produit obtenu? Citer un usage de ce composé.

39. Proposer un mécanisme expliquant la formation de la molécule **34**, sans se préoccuper de la stéréochimie d'icelle.

La structure tridimensionnelle d'un des diastéréo-isomères obtenus est représentée figure 24.



composé **34a** (par exemple)

FIGURE 24 – Représentation tridimensionnelle de l'un des diastéréo-isomères formés

40. À l'aide du document 4 en annexe, proposer une représentation tridimensionnelle vraisemblable de l'autre diastéréo-isomère, en explicitant la démarche adoptée.

41. Le tétraacétate de plomb se comporte comme le periodate de sodium NaIO_4 ou l'acide periodique HIO_4 . Quelle est la nature de la transformation effectuée dans la seconde étape ?

42. Le mécanisme de la réaction met en jeu la formation d'un intermédiaire cyclique à cinq chaînons, comme indiqué figure 25. Il est clair que cet intermédiaire ne peut être obtenu à partir du composé représenté figure 24 mais l'est à partir de l'autre diastéréo-isomère. En analysant avec soin la nature des groupes caractéristiques présents dans la molécule **34** et compte tenu des produits formés dans la transformation, expliquer comment la réaction peut avoir lieu avec un rendement proche de 100 % (selon les auteurs) même si l'on met en réaction le mélange des deux diastéréo-isomères **34a** et **34b**.

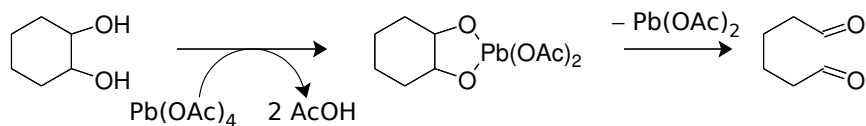
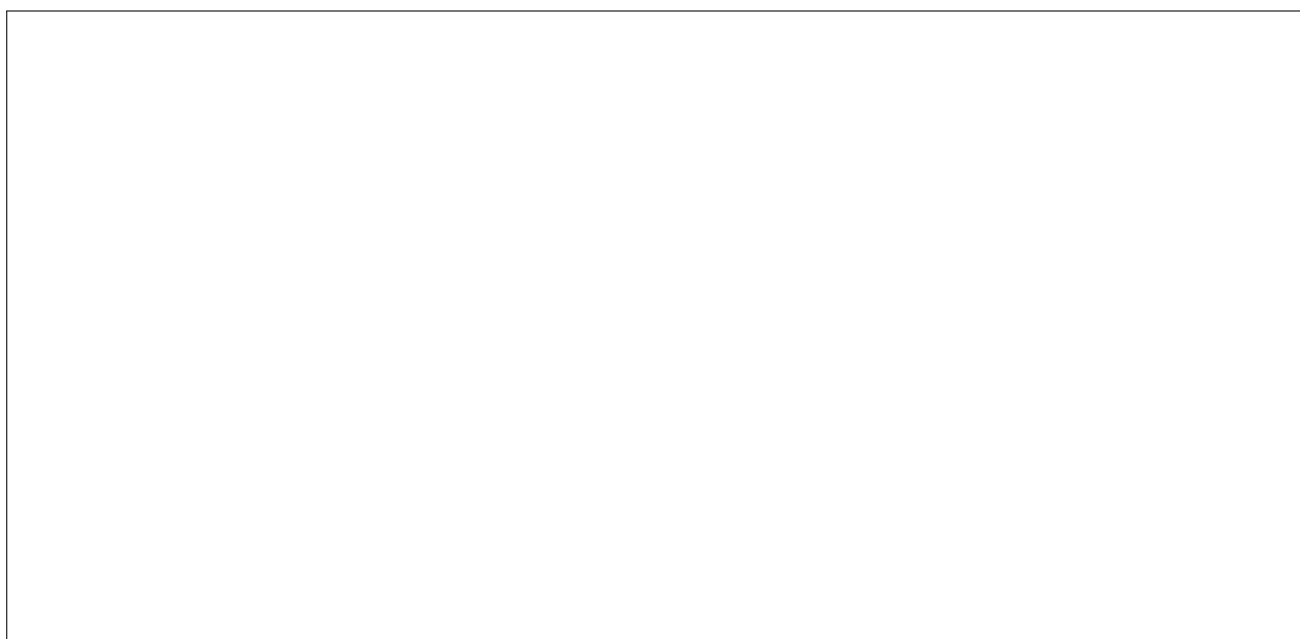


FIGURE 25 – Schéma mécanistique de la réaction de passage de **34** à **31**



Annexes

Document 1 : tables de données spectroscopiques

Nombres d'onde de vibrations d'élongation des principales liaisons ; déplacements chimiques moyens de protons en RMN ; valeurs moyennes de constantes de couplage. Voir document joint à l'énoncé.

Document 2 : Estimation des valeurs des pK_a de couples acidobasiques

Valeurs données dans l'eau, à $T = 298\text{ K}$; R_i est un groupe alkyle ou un atome d'hydrogène (dans le cas des amines)

Couple	pK_a
Acide carboxylique / ion carboxylate	4 – 5
Ion pyridinium / pyridine	5
Ammonium $R_1R_2R_3NH^+$ / amine aliphatique $R_1R_2R_3N$	9 – 11
β -cétoester $O=C-CH_2-COOR$ / anion $(O=C-CH-COOR)^-$	12 – 15
Alcool ROH / alcoolate RO^-	16 – 20
Cétone $O=C-CH_2R$ / anion $(O=C-CHR)^-$	20
Ester RCH_2-COOR / anion $(RCH-COOR)^-$	25
$R-C\equiv C-H$ / $R-C\equiv C^-$	25
$H_2(g), Na^+$ / NaH	> 35
amine R_2NH / amidure R_2N^-	30 – 35
$BuH(g), Li^+$ / $BuLi$	> 45
RH, Mg^{2+}, Br^- / $RMgX$	> 45

Document 3 : conversion de groupes caractéristiques

Comparaison des propriétés réductrices des hydrures complexes $NaBH_4$ et $LiAlH_4$

On rappelle que les hydrures alcalins comme NaH n'ont pas de propriétés réductrices vis-à-vis des composés possédant un groupe $C=O$.

	$NaBH_4$ / éthanol	$LiAlH_4$ / éthoxyéthane, puis hydrolyse
Aldéhyde réduit en	alcool primaire	alcool primaire
Cétone réduite en	alcool secondaire	alcool secondaire
Acide carboxylique réduit en	pas de réaction	alcool primaire
Ester réduit en	pas de réaction	alcool primaire

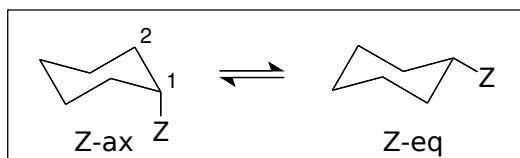
Passage d'un alcool ROH à un composé bromé RBr

De très nombreuses méthodes sont disponibles pour réaliser la transformation d'un alcool $R-OH$ en composé bromé $R-Br$. Parmi celles-ci, citons :

- l'action d'une solution très concentrée de bromure d'hydrogène (aqueuse ou non) ;
- l'action du tribromure de phosphore PBr_3 qui conduit à la formation d'acide phosphoreux H_3PO_3 comme sous produit ;
- la réaction d'APPEL qui consiste à traiter l'alcool par le dibrome Br_2 en présence de triphénylphosphane PPh_3 et d'une base faible comme la diisopropyléthylamine (base de HÜNIG).

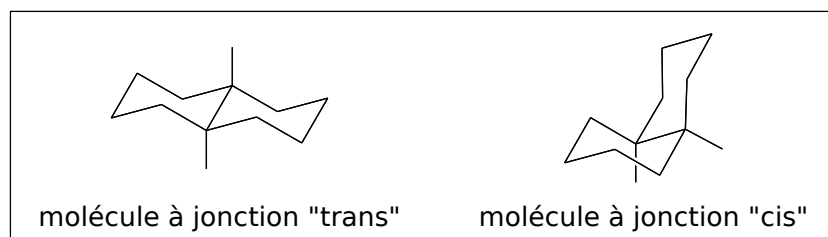
Document 4 : conformation et configuration de cycles carbonés

« Préférence équatoriale » d'un groupe sur un cycle à six chaînons



La "préférence équatoriale" du groupe Z est mesurée par le rapport des proportions, à l'équilibre, des deux conformères Z-eq et Z-ax. Elle est nettement plus grande pour $\text{Z} = \text{CH}_3$ (95/5) que pour $\text{Z} = \text{OH}$ (2/1). La présence d'un atome d'oxygène intracyclique en position 2 diminue encore la préférence équatoriale du groupe OH

Systèmes bicycliques condensés Les systèmes bicycliques condensés, formés de deux cycles à six chaînons, peuvent exister sous deux configurations diastéro-isomères, la jonction de cycle pouvant être *trans* ou *cis*. Les molécules correspondantes sont représentées dans leur conformation la plus stable sur la figure ci-après. Pour que la représentation soit plus lisible, la molécule à jonction *cis* a été tournée d'un angle de 60 degrés autour d'un axe perpendiculaire au plan moyen du cycle.



Généralement, la molécule à jonction *trans* est plus stable que la molécule à jonction *cis*.

Document 5 : données diverses

Températures d'ébullition sous pression standard :

méthanol : $\theta_{\text{éb}} = 65^\circ\text{C}$

but-3-én-2-ol : $\theta_{\text{éb}} = 97^\circ\text{C}$