

1 QCM

Consignes :

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

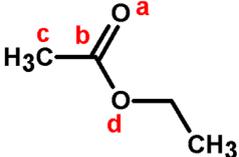
Si la note finale est négative, la note attribuée à cette partie sera de 0.

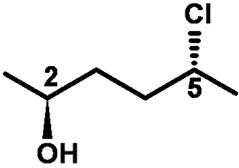
Données :

- Constante de Planck : $h = 6,62 \cdot 10^{-34}$ J.s.
- Célérité de la lumière dans le vide : $c = 3,00 \cdot 10^8$ m.s⁻¹.
- Charge de l'électron : $1,60 \cdot 10^{-19}$ C.
- Constante des gaz parfaits : $R = 8,31$ J · K⁻¹ · mol⁻¹.
- Constante d'Avogadro : $\mathcal{N}_A = 6,02 \times 10^{23}$ mol⁻¹.
- Constante de Faraday : $\mathcal{F} = 96,5 \times 10^3$ C · mol⁻¹.

Questions	Réponses
<p>1. Quelle équation doit-on utiliser pour calculer la concentration exacte en H⁺ d'une solution de HCl de concentration C_{HCl} ? ($K_e = 1,0 \times 10^{-14}$)</p>	<p><input type="checkbox"/> $[\text{H}^+] = C_{\text{HCl}}$</p> <p><input type="checkbox"/> $[\text{H}^+] = C_{\text{HCl}} + \frac{K_e}{[\text{H}^+]}$</p> <p><input type="checkbox"/> $[\text{H}^+] = C_{\text{HCl}} - \frac{K_e}{[\text{H}^+]}$</p> <p><input type="checkbox"/> $[\text{H}^+] = C_{\text{HCl}} - K_e$</p>
<p>2. Le glucose a pour formule brute C₆H₁₂O₆. Laquelle de ces affirmations n'est pas correcte ? (\mathcal{N}_A est la constante d'Avogadro)</p>	<p><input type="checkbox"/> Une solution 0,5 mol · L⁻¹ de glucose est préparée en dissolvant 90 g de glucose dans 1000 cm³ d'eau</p> <p><input type="checkbox"/> Il y a $0,0100 \times 24 \times \mathcal{N}_A$ atomes dans 0,0100 mol de glucose</p> <p><input type="checkbox"/> 90,0 g de glucose contiennent $3 \times \mathcal{N}_A$ atomes de carbone</p> <p><input type="checkbox"/> 100 cm³ d'une solution 0,10 mol · L⁻¹ contiennent 18 g de glucose</p>
<p>3. Quel volume d'une solution à 1,00 mol · L⁻¹ de NaOH doit être ajouté à 100 mL d'une solution 0,100 mol · L⁻¹ de H₃PO₄ pour obtenir une solution tampon phosphate de pH 7,2 ? Les pK_A relatifs aux différentes acidités de l'acide phosphorique sont : 2,1 ; 7,2 ; 12,0.</p>	<p><input type="checkbox"/> 5,0 mL</p> <p><input type="checkbox"/> 10,0 mL</p> <p><i>suite sur la page suivante...</i></p>

Questions	Réponses														
	<input type="checkbox"/> 15,0 mL <input type="checkbox"/> 20,0 mL														
4. Si l'on classe les ions isoélectroniques Cl^- , K^+ et Ca^{2+} par rayon croissant, quel est l'ordre correct ?	<input type="checkbox"/> K^+ , Ca^{2+} , Cl^- <input type="checkbox"/> K^+ , Cl^- , Ca^{2+} <input type="checkbox"/> Cl^- , Ca^{2+} , K^+ <input type="checkbox"/> Ca^{2+} , K^+ , Cl^-														
5. Calculer la longueur d'onde lumineuse correspondant à une fréquence de 2×10^6 GHz	<input type="checkbox"/> 150 nm <input type="checkbox"/> 200 nm <input type="checkbox"/> 500 nm <input type="checkbox"/> 5000 nm														
6. Un mélange combustible/oxydant constitué de N,N-diméthylhydrazine $(\text{CH}_3)_2\text{NNH}_2$ et de N_2O_4 (tous deux liquides) est couramment utilisé pour la propulsion de navettes spatiales. Sachant que les seuls produits de réactions sont N_2 , CO_2 et H_2O , quelle quantité de gaz est produite à partir de 1 mol de $(\text{CH}_3)_2\text{NNH}_2$?	<input type="checkbox"/> 6 mol <input type="checkbox"/> 8 mol <input type="checkbox"/> 9 mol <input type="checkbox"/> 10 mol														
7. En considérant que 20 mol de gaz sont produites, et que la réaction a lieu à 800°C dans un volume fermé de 100 L, calculer la surpression à l'intérieur du réacteur.	<input type="checkbox"/> 17,8 bar <input type="checkbox"/> 13,3 bar <input type="checkbox"/> 17,8 mbar <input type="checkbox"/> 13,3 mbar														
8. À quel élément peut-on associer les énergies d'ionisation successives suivantes : <table style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">E / eV</td> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">11</td> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">24</td> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">48</td> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">64</td> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">392</td> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">490</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	E / eV	11	24	48	64	392	490	<input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O
	1	2	3	4	5	6									
E / eV	11	24	48	64	392	490									
9. Si on classe les atomes suivants Cl, F et O par électronégativité croissante, quel est l'ordre correct ?	<input type="checkbox"/> F, O, Cl <input type="checkbox"/> O, Cl, F <input type="checkbox"/> Cl, O, F <input type="checkbox"/> F, Cl, O														
	<i>suite sur la page suivante...</i>														

Questions	Réponses
<p>10. Quel est le nombre d'électrons de valence du nickel ?</p>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 10
<p>11. Quel est le nombre d'électrons de valence du fer dans le complexe $[\text{FeCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3]$?</p>	<input type="checkbox"/> 15 <input type="checkbox"/> 16 <input type="checkbox"/> 17 <input type="checkbox"/> 18
<p>12. Lequel des solvants suivants vous semble le plus adapté pour la synthèse d'un organomagnésien ?</p>	<input type="checkbox"/> L'isopropanol <input type="checkbox"/> Méthylisobutylcétone (4-méthylpentan-2-one) <input type="checkbox"/> Tetrahydrofurane <input type="checkbox"/> Cyclohexane
<p>13. En vous aidant de la méthode VSEPR, donner l'angle entre les deux liaisons O-O dans l'ozone.</p>	<input type="checkbox"/> 123,2 degrés <input type="checkbox"/> 116,8 degrés <input type="checkbox"/> 109,5 degrés <input type="checkbox"/> 103,4 degrés
<p>14. Quel triplet de nombres quantiques (n, l, m_l) est possible pour un électron dans une orbitale 3d ?</p>	<input type="checkbox"/> 3,3,1 <input type="checkbox"/> 3,2,-1 <input type="checkbox"/> 2,3,0 <input type="checkbox"/> 2,1,0
<p>15. Quelle est l'énergie nécessaire à la transition d'un électron d'un atome d'hydrogène d'une orbitale 1s vers une orbitale 2p ?</p>	<input type="checkbox"/> 13,6 eV <input type="checkbox"/> 10,2 eV <input type="checkbox"/> 6,8 eV <input type="checkbox"/> 3,4 eV
<p>16. Parmi les quatre propositions, quel est l'atome le plus nucléophile de l'éthanoate d'éthyle ?</p> 	<input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <i>suite sur la page suivante...</i>

Questions	Réponses
	<input type="checkbox"/> d
<p>17. Si on classe l'anhydride, l'ester et l'amide dérivés d'un même acide carboxylique par réactivité croissante vis-à-vis de l'eau en milieu acide, quel est le bon ordre ?</p>	<input type="checkbox"/> Anhydride, amide, ester <input type="checkbox"/> Ester, anhydride, amide <input type="checkbox"/> Amide, ester, anhydride <input type="checkbox"/> Anhydride, ester, amide
<p>18. Dans un solvant polaire et en catalyse acide, quel est le produit de l'addition d'une molécule d'eau sur le 2-méthylbut-2-ène ?</p>	<input type="checkbox"/> 2-méthoxybut-2-ène <input type="checkbox"/> 2-méthylbutan-2-ol <input type="checkbox"/> Butan-2-one <input type="checkbox"/> 3-méthylbutan-2-ol
<p>19. Parmi les types de protons (^1H) suivants, lequel a le déplacement chimique le plus élevé en RMN ^1H ?</p>	<input type="checkbox"/> Proton attaché à un cycle benzénique <input type="checkbox"/> $-\text{COOH}$ d'un acide carboxylique <input type="checkbox"/> $-(\text{C}=\text{O})-\text{H}$ d'un aldéhyde <input type="checkbox"/> $\text{C}-\text{OH}$ d'un alcool
<p>20. On titre, en milieu acide, 20,0 mL d'une solution d'alcool dans l'eau de concentration inconnue par une solution de dichromate de potassium de concentration $0,052 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Le volume équivalent est estimé à 12,0 mL. Quelle est la concentration en alcool de la solution ? On rappelle que les couples engagés sont ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}/\text{Cr}^{3+}$) et (acide éthanoïque/éthanol).</p>	<input type="checkbox"/> $0,031 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <input type="checkbox"/> $0,047 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <input type="checkbox"/> $0,021 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <input type="checkbox"/> $0,13 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$
<p>21. Selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog, quelles sont les configurations absolues des atomes de carbone asymétriques de la molécule de 5-chlorohexan-2-ol ?</p> 	<input type="checkbox"/> (2R,5R) <input type="checkbox"/> (2R,5S) <input type="checkbox"/> (2S,5R) <input type="checkbox"/> (2S,5S)

2 Vampires et population mondiale

On se propose d'étudier l'influence d'une éventuelle population de vampires sur la population mondiale. On note $H(t)$ la population humaine mondiale au temps t .

Dans un premier temps, l'étude se focalise sur la population humaine seulement : on suppose que tous les individus de la population $H(t)$ sont humains. La dynamique de la population mondiale se résume habituellement par deux indicateurs : le taux de mortalité et le taux de natalité. Le taux de mortalité correspond au nombre d'individus décédant chaque année pour 1000 habitants, et le taux de natalité au nombre d'individus naissant chaque année pour 1000 habitants. Pour la dernière décennie, le taux de natalité moyen mondial est de 20 naissances/an/1000 habitants, et le taux de mortalité moyen mondial est de 8 décès/an/1000 habitants. La dynamique de la population est ainsi régie par deux équations :

$$H \xrightarrow{k_n} 2H \quad (1)$$

$$H \xrightarrow{k_m} M \quad (2)$$

L'équation (1) montre la naissance d'un nouvel humain H à partir d'un humain précédent, l'équation (2) traduit la mort d'un humain, conduisant à un mort M .

1. Écrire les lois de vitesse associées aux processus (1) et (2) en supposant qu'il s'agit d'actes élémentaires. On remplacera les concentrations par les populations dans ces lois de vitesses ($[H](t) \rightarrow H(t)$).
2. En déduire la loi $H(t)$ en fonction de $H_0 = H(t=0)$.
3. En 1960, la population mondiale était de 3 milliards d'habitants. En utilisant la loi $H(t)$ précédente, quelle devrait être la population mondiale en 2010 ?

La figure 1 donne l'évolution de la population mondiale entre 1960 et 2008.

4. Commenter la forme globale de la courbe. On rappelle que $\exp(x) \simeq 1 + x$ si $x \ll 1$. Comment expliquer l'écart entre la prévision de la question 3 et les données de la Banque Mondiale ?

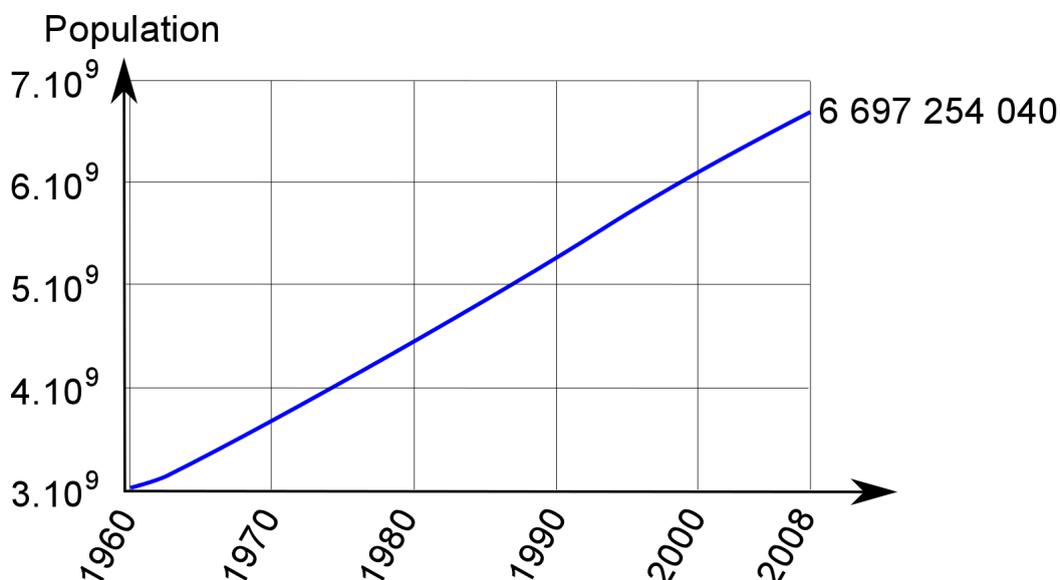


FIGURE 1 – Population mondiale entre 1960 et 2008 en habitants, source Banque Mondiale.

En supposant que les vampires existent, on peut se baser sur les quelques éléments connus à leur sujet pour étudier leur influence sur la population mondiale. Si les vampires se bornent à manger de temps à autre un humain, on peut supposer qu'ils agissent selon le schéma suivant :



Les vampires V se transforment périodiquement en vampires affamés V^* et, dès lors, ils se jettent sur le premier humain venu. Pour évaluer la constante k_{ma} , on peut supposer qu'un vampire mange un humain toutes les deux semaines environ, soit 25 humains/an/vampire. L'intermédiaire V^* est produit difficilement, et consommé très facilement.

5. Faire une hypothèse cinétique pour trouver la vitesse de disparition des humains dans les processus (3) et (4).

La mortalité des humains résulte ainsi à la fois du processus (2) et des processus (3)+(4).

6. Donner la vitesse d'apparition des morts au temps t , $dM(t)/dt$, en fonction de la population de vampire $V(t)$ (ici constante), de la population humaine $H(t)$, de k_{ma} et de k_m . En déduire un taux de mortalité apparent $k'_m(t)$ en fonction, entre autres, de $V(t)$ et $H(t)$.
7. La Banque mondiale ne mesure ainsi pas le taux de mortalité k_m , qui devient une variable inconnue (positive), mais le taux de mortalité apparent $k'_m(t)$ (nombre de morts par habitant humain, décédés naturellement ou sous les crocs d'un vampire). Quelle est alors la population maximale de vampires sur la planète en fonction de la population humaine $H(t)$?
8. Faire l'application numérique pour 2010 avec $k'_m = 8$ décès/an/1000 habitants, $k_{ma} = 25$ habitants/ an/vampire et $H(t) = 7$ milliards d'humains. Les vampires pourraient-ils créer un parti majoritaire en Roumanie, sachant que ce pays comporte 16 millions d'électeurs inscrits ?

Dans l'hypothèse précédente, le nombre de vampires est constant, et sa borne maximale dépend de $H(t)$. Pour avoir une estimation plus fine de la population de vampires, il faut ainsi remonter à l'apparition des vampires, et regarder le taux de mortalité effectif à cette époque ainsi que la population humaine. La littérature originelle (*Dracula* de Bram Stoker, 1897) fait apparaître les vampires avec Vlad III Basarab, dit l'empaleur^a, prince de Valachie, mort en 1476. Si l'on suppose que tous les vampires datent de cette époque, où la population mondiale est estimée à 350 millions d'humains et l'espérance de vie de 25 ans, on peut mieux estimer la population de vampires.

9. Dans un premier temps, il faut déterminer le taux de mortalité correspondant à une espérance de vie de 25 ans. En supposant que le taux de mortalité ne dépende pas de l'âge, on peut relier espérance de vie et mortalité. Pour les vivants, seul le processus (2) s'applique. Si on suppose que l'on part d'une population $H(0)$ naissant au temps $t = 0$, donner l'évolution de $H(t)$ en fonction de k_m et du temps, en ne considérant que les décès (hors vampire).
10. Quel est le temps de demi-vie d'un humain (temps nécessaire au décès de 50 % de la population initiale) ?

L'espérance de vie est définie comme l'âge moyen atteint au moment de la mort, c'est-à-dire :

$$E = \int_0^{\infty} tP_m(t)dt, \quad (5)$$

où E est l'espérance de vie, $P_m(t)$ la probabilité de mourir au temps t . Cette probabilité de mourir est définie comme la fraction des humains du stock initial qui meurent entre t et $t + dt$ divisée par dt , soit :

$$P_m(t) = -\frac{dH(t)/H_0}{dt} \quad (6)$$

a. Célèbre pour avoir fait empaler nombre de transsylvaniens durant son règne.

11. Connaissant $H(t)$ dans le cas précédent (naissance à $t = 0$ et mort progressive), exprimer $P_m(t)$ en fonction de k_m et de t uniquement. En déduire le lien entre E et k_m . Comparer espérance de vie et temps de demi-vie.
12. En utilisant le résultat de la question 7, quelle est la population maximale de vampires, en se basant sur une naissance spontanée de tous les vampires en 1476 ?

En réalité, les vampires sont retors, car ils peuvent transformer des humains en vampires :



À nouveau, il est difficile de créer un vampire qui a envie de se faire un ami (état V'), mais une fois cet état atteint, il est très facile pour le vampire de trouver sa proie^b. On suppose toujours que les vampires attaquent en moyenne 25 humains par an, mais une proportion inconnue de ces derniers est transformée en vampire, les autres étant simplement dévorés.

13. D'après la définition de k_{tr} et de k' , écrire l'équation d'évolution de la population de vampires, en faisant une hypothèse sur la cinétique des étapes (7) et (8).
14. En supposant que la population de vampire était de 1 en 1476, quelle serait la population de vampires aujourd'hui, en fonction de k_{tr} ? Au vu de la population maximale de vampire en 2010, estimer la borne maximale de k_{tr} .
15. Conclure sur la sélectivité des vampires pour choisir leurs pairs parmi les candidats potentiels, et comparer au taux de sélection de l'École Polytechnique (400 reçus pour 4260 inscrits en 2010).

b. On rappelle que les vampires courent très vite, sont résistants à la plupart des moyens de défense humains usuels, donc peuvent assez facilement dévorer leur proie.

3 L'incroyable histoire des complexes de WERNER



Bien que de nombreux complexes de coordination aient été connus dès le début du XVIII^e siècle, ce sont les travaux d'Alfred WERNER (1866-1919, prix Nobel de Chimie en 1913) qui ont été à l'origine du développement de la chimie de coordination autour de concepts moléculaires simples.

Ce problème donne un aperçu des raisonnements employés par A. WERNER, et montre comment des études cinétiques, jointes à l'utilisation du modèle de WERNER, permettent d'élucider certains mécanismes réactionnels en chimie inorganique. Dans la première partie, nous analyserons le mode opératoire de la synthèse du composé $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]\text{Cl}_2$. Dans la deuxième partie, nous étudierons la cinétique d'hydrolyse de ce type de composés (cette partie met en jeu de la stéréochimie, de l'analyse mécanistique et de la chimie des solutions, mais pas de cinétique formelle). Enfin, nous examinerons la cinétique d'isomérisation d'un autre complexe de WERNER, $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{ONO})]^{2+}$.

Les trois parties du problème sont totalement indépendantes.

3.1 Synthèse d'un complexe historique de WERNER

Nous allons examiner la synthèse d'un composé qui sera rencontré dans la suite du problème : $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]\text{Cl}_2$ ou, de façon équivalente, $\{[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{2+}, 2 \text{Cl}^-\}$. Le précurseur employé est le chlorure de cobalt (+II) hexahydraté.

Le protocole pour la préparation de $\{[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{2+}, 2 \text{Cl}^-\}$ est le suivant :

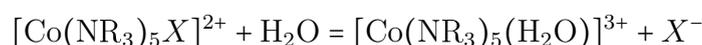
- i) Dissoudre 1,0 g de chlorure d'ammonium (NH_4Cl) dans 9,0 mL d'une solution aqueuse concentrée d'ammoniac (NH_3 en solution aqueuse à environ $15 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Sous agitation, ajouter progressivement 2,0 g de chlorure de cobalt(+II) hexahydraté. Tiédir la solution. Un précipité rose-jaune de $\{[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{2+}, 2 \text{Cl}^-\}$ se forme, pendant que la couleur rougeâtre du chlorure de cobalt disparaît.
- ii) Ajouter lentement et sous agitation 2,0 mL d'une solution concentrée de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Le précipité se dissout progressivement pour conduire à une solution rouge sombre. La réaction est très exothermique.
- iii) Quand l'ébullition a cessé, ajouter 6,0 mL d'acide chlorhydrique à $5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, sous agitation vigoureuse. Un produit pourpre précipite à chaud. Chauffer la suspension pendant 15 minutes à $60 \text{ }^\circ\text{C}$, puis la refroidir à température ambiante. Filtrer le précipité sur entonnoir Büchner, et éliminer le filtrat, de coloration verte. Laver le solide avec 4 mL d'eau glacée, puis 4 mL d'éthanol absolu glacé. Sécher le solide obtenu à $100 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h.

1. Donner l'équation de la première réaction observée (point i) du protocole). On notera que le chlorure de cobalt se trouve, en solution aqueuse, sous la forme $\{[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}, 2 \text{Cl}^-\}$.
2. Au point ii), $\{[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{2+}, 2 \text{Cl}^-\}$ a été transformé en $\{[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}, 3 \text{Cl}^-\}$. Écrire l'équation de la réaction observée (on omettra les ions chlorure). On rappelle que H_2O_2 prend part aux couple redox $\text{O}_2 / \text{H}_2\text{O}_2$ et $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{H}_2\text{O}$.
3. Au point iii), on observe le dégagement d'une fumée blanche de chlorure d'ammonium en poudre fine ; sachant qu'on forme, à l'issue de cette étape, le produit final, quel est le rôle de l'acide chlorhydrique ? L'illustrer par une équation de réaction.

4. Le filtrat contient le produit secondaire principal de la réaction. Celui-ci devient majoritaire si, au lieu d'employer de l'acide chlorhydrique à $5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, on emploie de l'acide chlorhydrique à $12 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Donner la formule de constitution de ce composé.

3.2 Mécanisme d'hydrolyse de complexes de WERNER

Des études cinétiques effectuées dans les années 1960 dans l'équipe de Fred BASOLO et de Ralph PEARSON ont permis d'élucider le mécanisme de multiples réactions fondamentales en chimie de coordination des métaux de transition. On étudie ici le cas des réactions d'hydrolyse du type :



où R est un groupe alkyle.

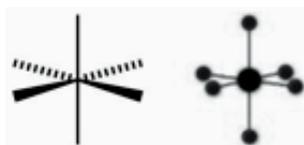
3.2.1 Géométrie de quelques complexes de WERNER

Dans « *Lehrbuch der Stereochemie* », en 1904, WERNER a proposé à partir de résultats expérimentaux une stéréochimie pour six composés distincts de cobalt (+III). L'analyse élémentaire lui a d'abord permis de déterminer la formule de constitution de ces six composés **A-F**. WERNER a ainsi remarqué que certains d'entre eux, bien que différents dans leur apparence (couleur...), avaient la même formule de constitution. Lors de leur mise en solution, ces composés peuvent se dissocier en ions. Un dosage par le nitrate d'argent des ions chlorure libérés lors de cette opération a été effectué. Les résultats de ces dosages sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Composés	Formule	$\frac{n_{\text{AgNO}_3 \text{ introduit}}}{n_{\text{complexe}}}$ fin de titrage
A	$\text{CoCl}_3(\text{NH}_3)_3$	Pas d'ion chlorure libre en solution
B	$\text{CoCl}_3(\text{NH}_3)_3$	Pas d'ion chlorure libre en solution
C	$\text{CoCl}_3(\text{NH}_3)_4$	1
D	$\text{CoCl}_3(\text{NH}_3)_4$	1
E	$\text{CoCl}_3(\text{NH}_3)_5$	2
F	$\text{CoCl}_3(\text{NH}_3)_6$	3

5. Montrer que ces résultats sont en accord avec le fait qu'en solution, un ion cobalt Co^{3+} est entouré, dans chacun de ces complexes, par six ligands Cl^- ou NH_3 , formant ainsi un complexe de coordination. Donner la formule de constitution de ce complexe (neutre ou chargé positivement), pour chacun des composés **A-F**.

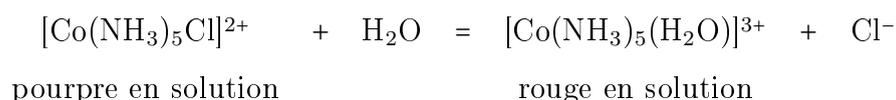
Pour ces complexes à six ligands, très répandus, on peut proposer une géométrie dite « octaédrique », où l'ion cobalt occupe le centre d'un octaèdre, et les six ligands, les six sommets de cet octaèdre.



6. Proposer une représentation stéréochimique pour les complexes issus de la dissolution des composés **E** et **F**.
7. Dans le cas des composés **C** et **D**, deux configurations stéréochimiques sont possibles pour une même formule de constitution. Proposer une représentation pour les deux stéréoisomères correspondant aux complexes.
8. Le même cas intervient pour les composés **A** et **B**. Proposer une représentation pour les deux stéréoisomères correspondant aux complexes.

3.2.2 Suivi de la cinétique d'hydrolyse

On souhaite suivre la cinétique de l'hydrolyse du complexe $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{2+}$ en $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$:



Plusieurs méthodes peuvent être employées : méthodes physico-chimiques et dosages chimiques. Le complexe $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ est un monoacide au sens de Brønsted, noté HA, dont la constante d'acidité dans l'eau à 25 °C est : $K_A = 2,04 \cdot 10^{-6}$.

9. Quel est le pH d'une solution de ce complexe de concentration $c_{\text{HA}} = 1,00 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$?
 Cette propriété peut aussi être utilisée à dessein pour le suivi cinétique de la réaction. On titre ce complexe, à différents temps de réaction, par une solution titrée d'hydroxyde de sodium NaOH (soude) de concentration $c_{\text{NaOH}} = 1,00 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ parfaitement connue. On effectue un suivi pH-métrique de chaque dosage, ce qui donne accès, pour un volume V donné de solution titrante ajouté, au pH de la solution à doser.
10. Donner l'équation de la réaction de dosage.
 Dans le cas de l'hydrolyse du complexe $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{CH}_3\text{COO})]^{2+}$, les ions éthanoate H_3CCOO^- qui sont libérés possèdent des propriétés basiques.
11. La présence de ces ions modifie-t-elle l'équivalence du dosage précédent ? Justifier. Le $\text{p}K_A$ du couple $\text{H}_3\text{CCOOH} / \text{H}_3\text{CCOO}^-$ est $\text{p}K_A = 4,8$.

On souhaite déterminer le volume de fin de titrage par une méthode graphique adaptée au dosage d'un acide faible par une base forte, et proche de la méthode (classique) dite de GRAN, qui donne des résultats d'autant plus approximatifs que l'acide dosé est faible. Pour cela, on cherche à faire apparaître $(V_{\text{eq}} - V)$ (V_{eq} étant le volume équivalent, V le volume de solution titrante ajouté) sous la forme d'une fonction $f(V, \text{pH})$ du pH et de V . La représentation graphique de cette fonction à partir des valeurs expérimentales des couples (V, pH) permet alors de déterminer le volume de fin de titrage.

12. Donner la relation entre la concentration initiale c_{HA} en acide faible $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ et le volume équivalent V_{eq} .
13. 13.1 En supposant qu'à chaque mesure l'équilibre chimique est atteint, exprimer en fonction des concentrations courantes $h = [\text{H}^+]$, $[\text{HA}]$ et $[\text{A}^-]$, la constante d'acidité K_A .
- 13.2 Rappeler la relation entre h et $[\text{HO}^-]$.
- 13.3 Exprimer, en fonction des concentrations courantes des différentes espèces en solution, hormis la concentration $[\text{HO}^-]$, la relation d'électroneutralité.

14. 14.1 Quelle est, en fonction notamment du volume de soude versé V , la concentration en ions Na^+ en solution ? En déduire, en utilisant les questions précédentes, celle en ions A^- , en fonction notamment de V et de h .
- 14.2 En déduire, à l'aide d'une relation de conservation de la matière bien choisie, l'expression de $[\text{HA}]$ en fonction notamment de V , h et du volume équivalent V_{eq} .
15. Démontrer l'identité suivante, valable à tout instant du dosage :

$$V_{eq} - V = \frac{V \cdot h}{K_A} + \frac{V_0 + V}{c_{\text{NaOH}}} \left[\left(1 + \frac{h}{K_A} \right) \left(h - \frac{K_e}{h} \right) \right]$$

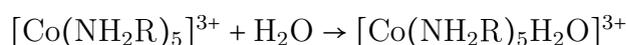
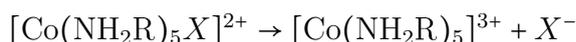
Expliciter la relation entre h et le pH (qui, on le rappelle, est une grandeur mesurée en fonction de V).

3.2.3 Aspects mécanistiques de la réaction d'hydrolyse

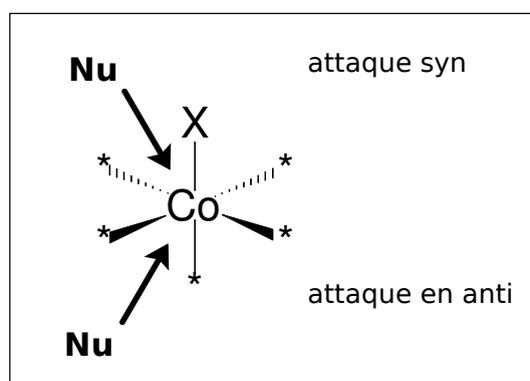
Pour plus de renseignements voir : F. BASOLO, *Chem. Rev.* **1953**, 52(3), 459-527.

Pour la réaction d'hydrolyse des complexes $[\text{Co}(\text{NH}_2\text{R})_5\text{X}]^{2+}$, on peut, par analogie avec les réactions de substitution nucléophile en chimie organique, proposer deux mécanismes limites :

- un mécanisme type S_N1 en deux étapes (**mécanisme I**) :



- un mécanisme type S_N2 en une seule étape : attaque du Co par le nucléophile et départ concerté du nucléofuge. On rappelle que le complexe de départ a une géométrie octaédrique (voir 3.2.1). L'attaque du nucléophile peut se faire :
 - soit facialement, du côté du ligand X (attaque syn, **mécanisme II**) ;
 - soit dorsalement, à l'opposé du ligand X (attaque en anti, **mécanisme III**).



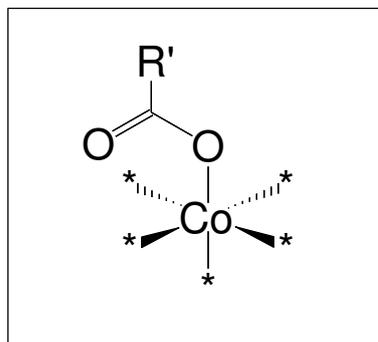
16. Rappeler quelle est l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme limite S_N1 .
17. Quelle est la loi de vitesse de cette réaction dans le cas d'un mécanisme S_N1 ? d'un mécanisme S_N2 ? Peut-on déduire de la forme de la loi de vitesse le mécanisme de la réaction ?

Afin de déterminer le mécanisme limite le plus proche de la réalité, ont été réalisées des études cinétiques de la réaction d'hydrolyse :

- soit en modifiant le ligand X^- ;

– soit en modifiant le groupement R des ligands amine NH_2R .

Toute une variété de ligands $\text{X}^- = \text{R}'\text{COO}^-$ (ion carboxylate) peut être employée.



Les constantes de vitesse associées à la réaction d'hydrolyse menée à $70\text{ }^\circ\text{C}$ ont été mesurées :

Ligand X^-	k (unités arbitraires)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}^-$	1
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOO}^-$	0,84
$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}^-$	1,4

18. Peut-on exclure l'un des mécanismes *a priori* : $S_{\text{N}}1$ (I), $S_{\text{N}}2$ syn (II) ou $S_{\text{N}}2$ anti (III) ? Justifier.

On considère maintenant l'hydrolyse de complexes $[\text{Co}(\text{NH}_2\text{R})_5\text{Cl}]^{2+}$ où le groupe R peut être modifié. On observe que la constante de vitesse de la réaction d'hydrolyse augmente sensiblement si le groupe R est plus encombré.

19. Peut-on exclure l'un des mécanismes *a priori* : $S_{\text{N}}1$ (I), $S_{\text{N}}2$ syn (II) ou $S_{\text{N}}2$ anti (III) ? Justifier et conclure quant au mécanisme limite le plus proche de l'expérience.

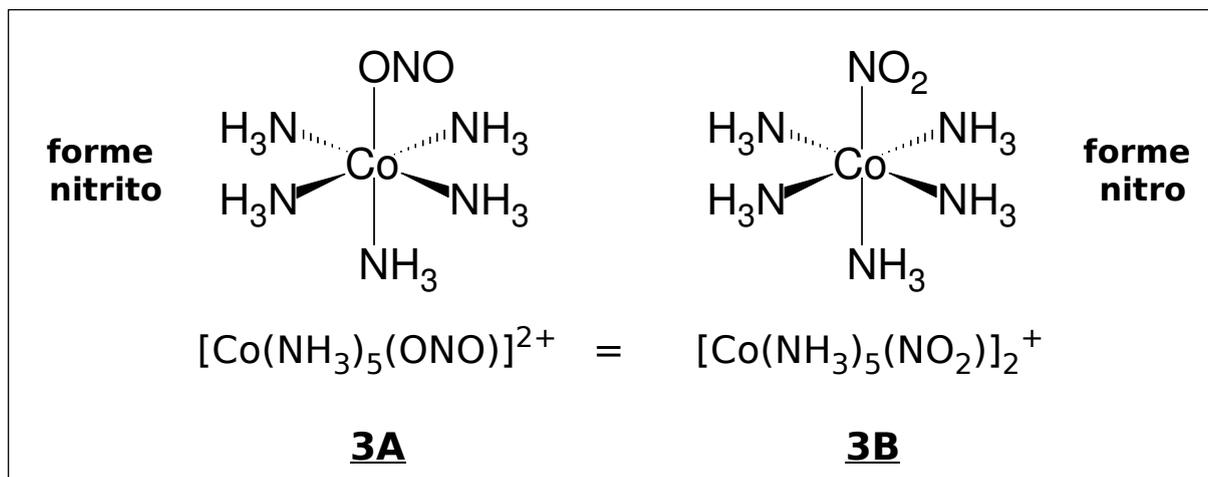
20. L'effet observé sur la constante de vitesse s'appelle « effet de décompression stérique ». Pouvez-vous, en vous appuyant sur le mécanisme retenu pour la réaction, expliquer le sens d'évolution de cette constante de vitesse ?

21. (**difficile**) Dans le cas de l'hydrolyse du complexe $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)]^{2+}$, qui conduit au complexe $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$, on observe que la constante de vitesse k augmente quand le pH augmente. Proposer une explication de ce phénomène en supposant que la réaction procède par un mécanisme $S_{\text{N}}1$. On rappelle que les complexes du type $[\text{CoL}_5(\text{H}_2\text{O})]^{x+}$ exhibent des propriétés acides en solution aqueuse.

3.3 Un exemple d'isomérisation de liaison : le complexe $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{ONO})]^{2+}$

Pour plus de renseignements voir : H. A. AGHABOZORG, H. AGHABOZORG, K. H. GHOLIVAND, *J. Sci. I. R. Iran* **1993**, 4(2), 102

L'étude du composé $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{ONO})]\text{F}_2$ permet de mettre en évidence qu'à l'état solide, autant qu'en solution, le complexe $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{ONO})]^{2+}$ s'isomérisé en $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{NO}_2)]^{2+}$, complexe plus stable où le ligand NO_2^- , initialement coordonné au métal par un atome d'oxygène (forme « nitrito » **3-A**), est désormais coordonné par son atome d'azote (forme « nitro » **3-B**, plus stable) :

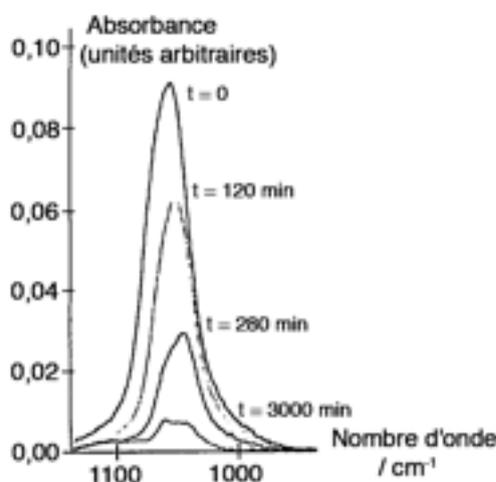


On dit que le ligand NO_2^- est ambidenté, c'est-à-dire qu'il a plusieurs sites de coordination potentiels.

22. Donner, pour l'anion NO_2^- , deux formules de LEWIS de résonance ayant un poids statistique significatif, et justifier que chacun des atomes est un site de coordination potentiel.

On suit, à l'état solide, l'isomérisation de **3-A** en **3-B**. Initialement, on mélange intimement 10 mg de composé **3-B** réduit en poudre fine, avec 500 mg de bromure de potassium KBr également en poudre. On presse le mélange afin d'en faire une pastille, puis on irradie cette dernière avec une lampe UV pendant 2 h. À la fin de cette opération, le complexe est EXCLUSIVEMENT sous sa forme **3-A**. On place alors la pastille dans la cellule d'un spectromètre infrarouge, protégée de la lumière ambiante (temps initial des mesures). L'enregistrement régulier de spectres permet de suivre la cinétique de la réaction d'isomérisation de **3-A** en **3-B**. On précise que KBr est transparent aux rayonnements infrarouge.

Ci-dessous, on a représenté l'évolution dans le temps de la portion de spectre infrarouge rendant compte d'un mode de vibration particulier du ligand NO_2^- dans la forme nitrito du complexe (composé **3-A**). Le composé **3-B** ne donne lieu à aucune absorption dans cette gamme de fréquence.



23. 23.1 Le pic d'absorption de ce mode de vibration se situe à un nombre d'onde $\sigma = 1057 \text{ cm}^{-1}$. Rappeler l'expression de σ en fonction de la fréquence ν du rayonnement, et calculer la valeur de la fréquence du pic d'absorption en Hz.

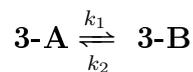
23.2 L'énergie E_{vib} relative à l'absorption est donnée par la formule suivante : $E_{vib} = h\nu$, où h est la constante de PLANCK. Calculer E_{vib} en $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

La mesure de l'absorbance permet d'accéder à la concentration molaire c_A de **3-A** dans la pastille, d'épaisseur e . La loi de BEER-LAMBERT, valable, à une longueur d'onde fixée, pour une espèce absorbante en solution diluée, peut s'étendre dans la situation étudiée ici en phase solide.

24. Rappeler l'expression de la loi de BEER-LAMBERT en notant respectivement A et ε l'absorbance et le coefficient d'extinction molaire de **3-A** au nombre d'onde σ correspondant au pic d'absorption étudié.

25. Au vu du spectre infrarouge, pourquoi peut-on considérer que la réaction d'isomérisation n'est pas totale ?

La réaction met donc en jeu l'équilibre suivant, où les deux processus inverses sont des actes élémentaires de constantes de vitesse respectives k_1 et k_2 :



On pose : $c_{A0} = (c_A)_{t=0}$ et $c_{A\infty} = (c_A)_{t \rightarrow \infty}$. Soit c_B la concentration molaire en **3-B**.

26. Exprimer c_B en fonction de c_A , c_{A0} .

Si l'on résout la cinétique de la réaction, on obtient la loi de vitesse suivante pour la concentration c_A :

$$c_A(t) = c_{A0} \frac{1}{k_1 + k_2} (k_1 \exp(-(k_1 + k_2)t) + k_2)$$

27. Exprimer $c_{A\infty}$ en fonction de c_{A0} et des constantes du problème.

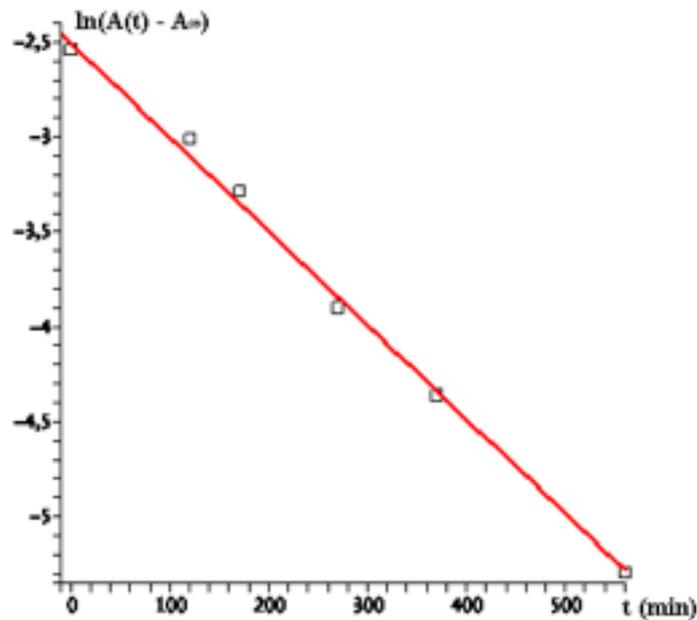
28. Montrer que :

$$\ln \left(\frac{A(t) - A_\infty}{A_0 - A_\infty} \right) = -(k_1 + k_2)t$$

avec $A_0 = A(0)$ et $A_\infty = A(t \rightarrow \infty)$.

Pour une température $\theta = 50 \text{ }^\circ\text{C}$, on a tracé $\ln(A(t) - A_\infty)$ en fonction de t .

29. Donner la valeur numérique de $(k_1 + k_2)$, tirée de l'expérience.



On désigne par K_{AB} la constante d'équilibre de la réaction d'isomérisation. À l'équilibre :

$$K_{AB} = \frac{c_{B0}}{c_{A0}}$$

30. 30.1 Exprimer K_{AB} en fonction de A_0 et de A_∞ .

30.2 Exprimer K_{AB} en fonction de k_1 et de k_2 .

On obtient ainsi une nouvelle relation entre k_1 et k_2 à partir des données expérimentales, qui jointe à celle obtenue à la question 29, permet de déterminer k_1 et k_2 séparément.

L'étude de la dépendance de k_1 en la température permet d'accéder à l'énergie d'activation E_A de la réaction directe d'isomérisation. On trouve $E_A \approx 79 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

31. Rappeler le nom et l'expression de la loi permettant de relier la constante de vitesse k_1 à E_A .

4 Agatha CHRISTIE et la chimie

« Creuser jusqu'à la vérité, il n'est jamais trop tard »

Agatha CHRISTIE



Agatha CHRISTIE (1890 - 1976), est l'une des écrivaines les plus connues au monde si l'on considère le nombre de langues dans lesquelles son œuvre a été traduite. Elle a publié plus de 80 romans. Son nom est associé à celui de deux héros récurrents : Hercule POIROT, détective professionnel, et Miss MARPLE, détective amateur. On la surnomme la « Reine du crime ».

Durant la première guerre mondiale, Agatha CHRISTIE s'engage comme infirmière bénévole, ce qui lui permet de se familiariser avec les poisons qui apparaissent dans ses romans.

Le sujet est divisé en quatre parties indépendantes :

- Partie I : introduction
- Partie II : synthèse organique
- Partie III : action du cyanure sur un sucre
- Partie IV : synthèse de Kiliani-Fischer

4.1 Partie I

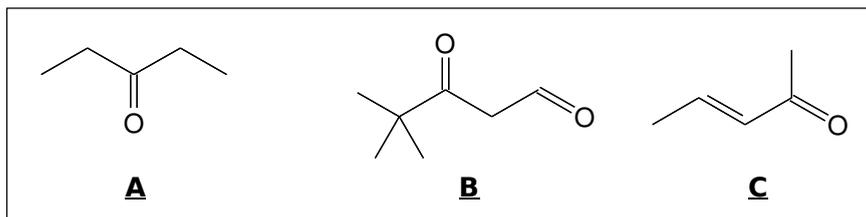
Dans les romans d'Agatha CHRISTIE, il y a plusieurs cas d'empoisonnement par du cyanure de potassium (KCN), comme par exemple dans « Meurtre au champagne », « Iris jaune » ou « Dix petits nègres », où du cyanure de potassium est ajouté dans des coupes de champagne. C'est en fait le cyanure d'hydrogène HCN, composé gazeux très volatil et toxique qui, après ingestion, se forme dans le corps humain par transformation acido-basique du cyanure de potassium ingéré, et qui est responsable de l'empoisonnement pouvant entraîner la mort.

1. Donner la structure de LEWIS de l'ion cyanure CN^- . L'ion cyanure est-il une espèce nucléophile ou électrophile? Justifier.
2. Donner la structure de LEWIS du cyanure d'hydrogène HCN. En déduire la géométrie de la molécule à l'aide de la théorie VSEPR.
3. Est-ce dans HCN ($\text{p}K_{\text{A}} = 9,2$) ou KCN que le caractère nucléophile/électrophile de l'ion cyanure est le plus prononcé? Expliquer votre choix.
4. Expliquer pourquoi les composés organiques appelés nitriles possédant un groupe fonctionnel CN sont beaucoup moins toxiques que le cyanure de potassium (certains d'entre eux sont même utilisés en tant que médicaments).

4.2 Partie II

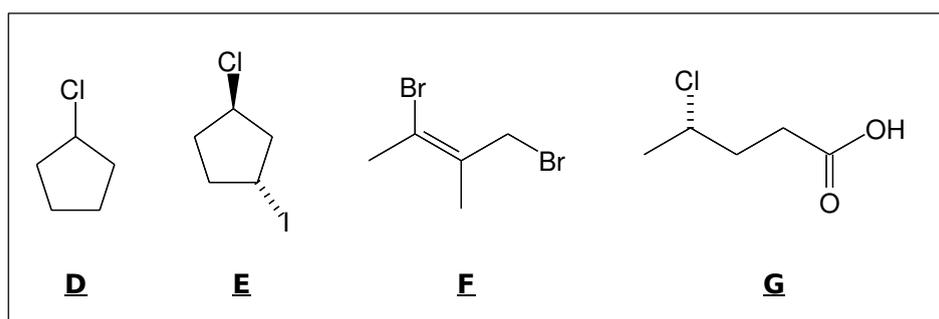
En chimie organique, le cyanure de potassium est souvent utilisé dans la synthèse d'acides aminés, de médicaments, de catalyseurs...

On considère maintenant les produits **A**, **B** et **C** ci-dessous. On ajoute à chacun *un* équivalent molaire de KCN.



1. Écrire les produits obtenus après hydrolyse en milieu acide dans chacun des cas. Le produit de la réaction avec **B** réagit avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine mais pas avec la liqueur de FEHLING. Le produit de la réaction avec **C** ne décolore pas l'eau de brome.
2. Expliquer la chimiosélectivité de la réaction dans le cas de **B**.
3. Ces réactions sont-elles stéréosélectives ?

On ajoute ensuite un équivalent molaire de KCN aux produits **D**, **E** et **F** ci-dessous.



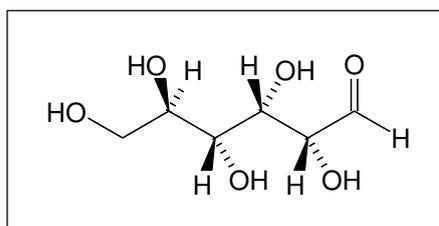
4. Écrire les produits des réactions de KCN avec **D**, **E** et **F**.
5. Expliquer la chimiosélectivité des réactions de KCN avec **E** et **F**.
6. Écrire le mécanisme de la réaction de KCN avec **E** (bien préciser la stéréochimie du produit final). Comment s'appelle la réaction effectuée ?
7. On considère maintenant la réaction entre KCN et **G**. Donner le(s) produit(s) de réaction possible(s), ainsi que le(s) sous-produit(s). Conclure.
8. Proposer alors une méthode alternative permettant de réaliser une réaction similaire à celle effectuée avec **E** et **F**.

4.3 Partie III

Voici un extrait d'un des romans d'Agatha CHRISTIE :

« Le marchand invita son principal concurrent chez lui et lui offrit de prendre un verre, dans lequel il ajouta du cyanure de potassium. L'invité choisit de prendre du vin doux (NDLA : donc sucré). Quelle ne fut pas la surprise du marchand lorsqu'il constata que, même au bout de plusieurs heures, rien ne s'était passé et que son concurrent était en parfaite santé. »

1. Voici la formule du D-glucose :



Combien de stéréoisomères de configuration présente le glucose ? Donner la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique en position 3 (numérotation classique). Le D-glucose est-il optiquement actif ?

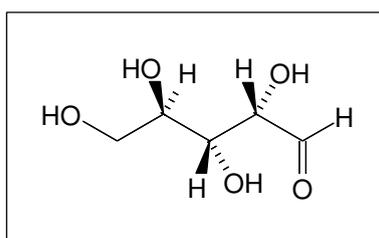
2. Donner l'exemple d'une molécule optiquement active ne présentant aucun atome de carbone asymétrique.
3. Expliquer pourquoi l'invité n'a finalement pas été empoisonné. Préciser la réaction ayant lieu et donner la formule du produit **H** obtenu.
4. Combien de diastéréoisomères obtient-on ? Justifier.

4.4 Partie IV : synthèse de KILIANI-FISCHER

Les différentes étapes de la synthèse de KILIANI-FISCHER sont les suivantes :

- a) Action du cyanure de sodium sur un sucre
- b) Hydrolyse en milieu acide
- c) Chauffage
- d) Réduction en présence de sodium amalgamé (alliage de mercure et de sodium).

Le sucre de départ est le D-arabinose, de formule :



1. Donner la formule du produit **I** obtenu à l'issue de l'étape a).
2. Sachant que les nitriles donnent le même produit par hydrolyse acide que les amides ou esters analogues, donner la formule du produit obtenu **J** à l'issue de l'étape b). Par analogie avec le cas des amides et des esters, proposer un mécanisme pour cette réaction. Quel composé intermédiaire instable dans ces conditions d'hydrolyse obtient-on ?
3. À l'issue de l'étape c), on obtient une lactone **K** (dérivé cyclique d'acide, à 6 chaînons, dans le cas présent). Proposer un mécanisme de formation de **K**. De quelle réaction s'agit-il ?
4. L'étape d) consiste en la réduction de **K** en aldéhyde. Donner la formule du produit **L** obtenu à l'issue de la synthèse de KILIANI-FISCHER. Combien de diastéréoisomères obtient-on ? Les représenter.

5 Synthèse partielle d'un produit antitumoral

L'objet de ce problème est un agent antitumoral baptisé EBC-23, isolé en 2007 par P. W. REDDLE et coll. du fruit de *Cinnamomum Laubatii*, un arbre d'une forêt tropicale australienne. La molécule, représentée figure 2 dans sa conformation présumée la plus stable, comporte un squelette spirocétalique complexe et un cycle lactonique insaturé à six chaînons.

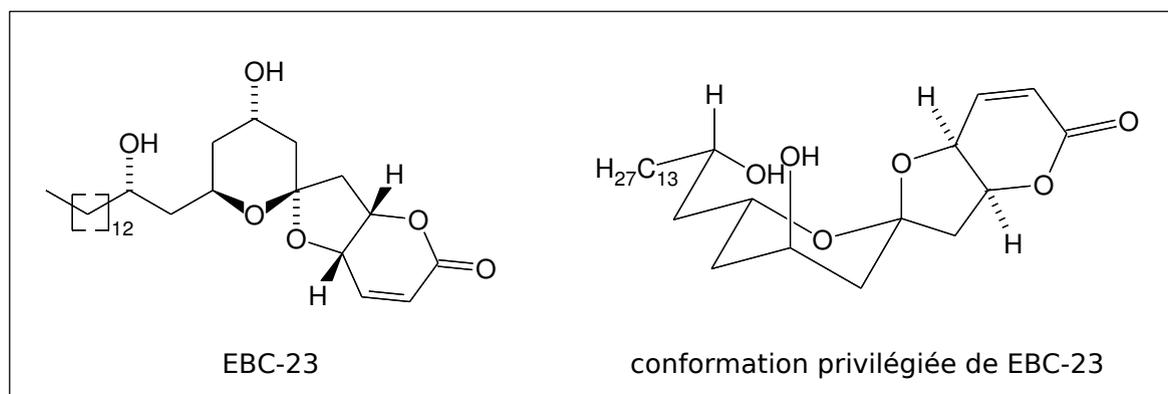


FIGURE 2 – Structure de l'EBC-23 et représentation dans sa conformation la plus stable

Nous nous proposons d'en étudier la synthèse parue très récemment dans la revue *Angewandte Chemie, International Edition in english* (publication sur internet le 8 février 2011 !) et proposée par l'équipe de H. YAMAMOTO et coll., de l'Université de Chicago, USA. Une fois envisagés quelques préliminaires stéréochimiques, nous nous intéresserons à l'élaboration des précurseurs de la molécule. Ensuite, nous analyserons une des étapes-clé de la synthèse, une aldolisation croisée, enfin nous verrons comment s'achève la synthèse.

5.1 Préliminaires stéréochimiques

1. Combien la molécule de EBC-23 possède-t-elle d'atomes de carbone asymétriques ? Les indiquer sur une représentation de la structure.
2. Combien la molécule dessinée de EBC-23 possède-t-elle de stéréoisomères ? Justifier la réponse.
3. L'EBC-23 est-elle une molécule chirale ? Justifier la réponse.
4. Définir avec précision « la liaison hydrogène ».
5. Représenter les conformations privilégiées du *cis*-cyclohexane-1,3-diol. Laquelle est la plus stable ? Justifier la réponse avec soin.
6. La molécule d'EBC-23 peut-elle subir une inversion conformationnelle ? Si oui, représenter le conformère obtenu. Quels facteurs peuvent expliquer sa moindre stabilité ?

5.2 Synthèse des précurseurs

L'analyse rétrosynthétique de l'EBC-23 est présentée figure 3. Elle fait apparaître un premier précurseur ouvert **2** comportant deux groupes hydroxyle libres et un groupe carbonyle cétonique mais, en pratique, cette molécule n'est qu'un *synthon*, produit fantasmagorique dont les auteurs ont trouvé un équivalent réellement synthétisable. Le cycle lactonique insaturé est quant à lui préparé par la réaction dite de « métathèse cyclisante des alcènes » (RCM), qui ne sera pas étudiée, à partir

du précurseur **3** qui, lui, est bien réel. L'analyse de ce dernier fait apparaître un aldéhyde **4** et une cétone **5**, issue elle-même du tétradécane **6** et d'éthers d'énols silylés par des réactions d'aldolisations croisées. Comme le groupe noté *Si* dont la signification est indiquée sur la figure, PMB est un groupe protecteur de groupe hydroxyle dont la nature sera précisée en temps utile.

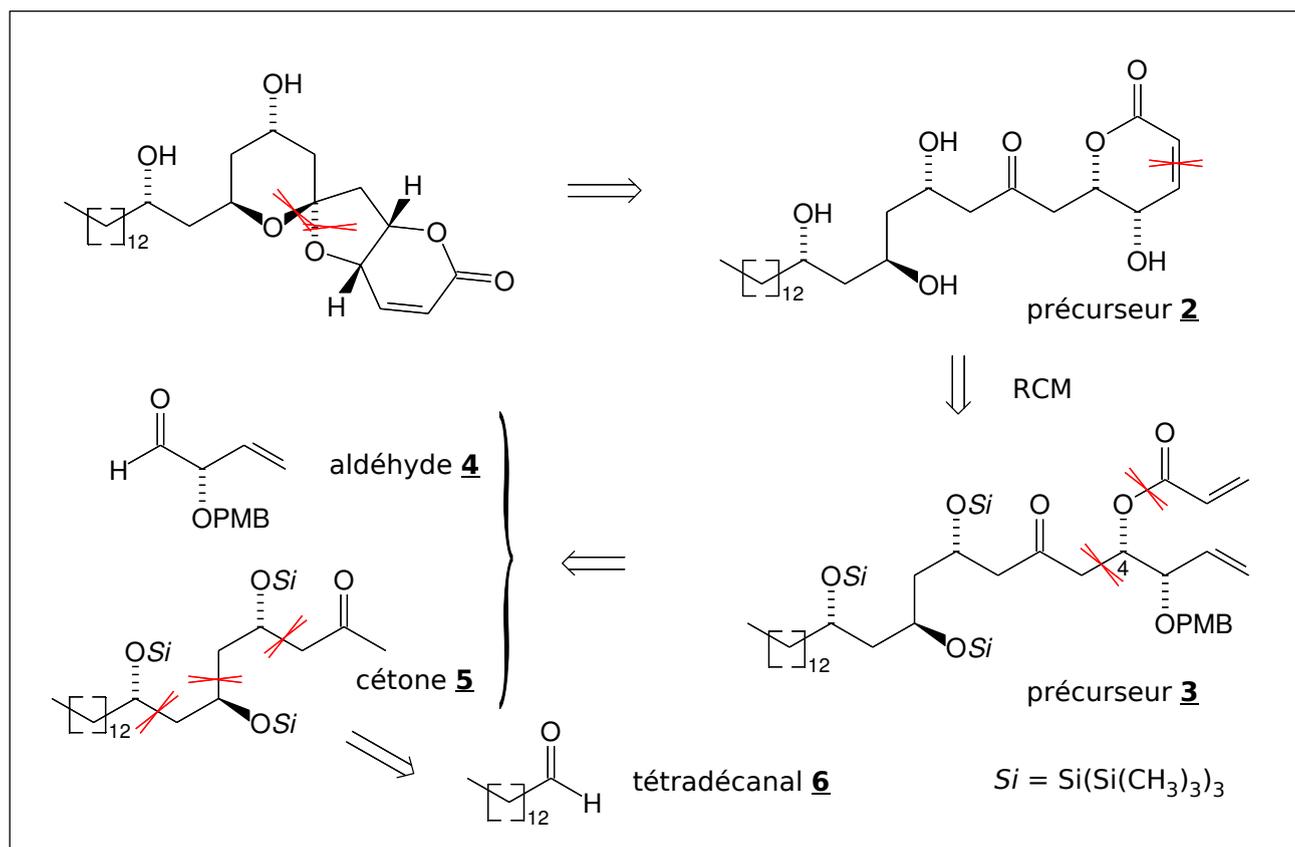


FIGURE 3 – Analyse rétrosynthétique de l'EBC-23

5.2.1 Synthèse du tétradécane **6**

Le tétradécane **6** est préparé à partir du tétradécaneol **7** par la transformation schématisée sur la figure 4. Les réactifs sont mélangés en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et sont laissés sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. Cette durée écoulée, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau froide, un solide est collecté par filtration, partiellement dissous dans du dichlorométhane, le sous-produit insoluble est éliminé par une seconde filtration et le tétradécane brut dissous est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

1. Ajuster l'équation de réaction. De quel type de transformation s'agit-il ?

Le mécanisme supposé de la transformation [J. T. SU and W. A. GODDARD III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146] fait intervenir la formation d'un intermédiaire réactionnel qui subit une évolution intramoléculaire après une modification conformationnelle [figure 4]. Les auteurs ont calculé le chemin réactionnel pour l'évolution d'un système modèle où l'alcool est le méthanol, mais aussi pour d'autres alcools. Leurs résultats s'accordent parfaitement avec les résultats expérimentaux antérieurs.

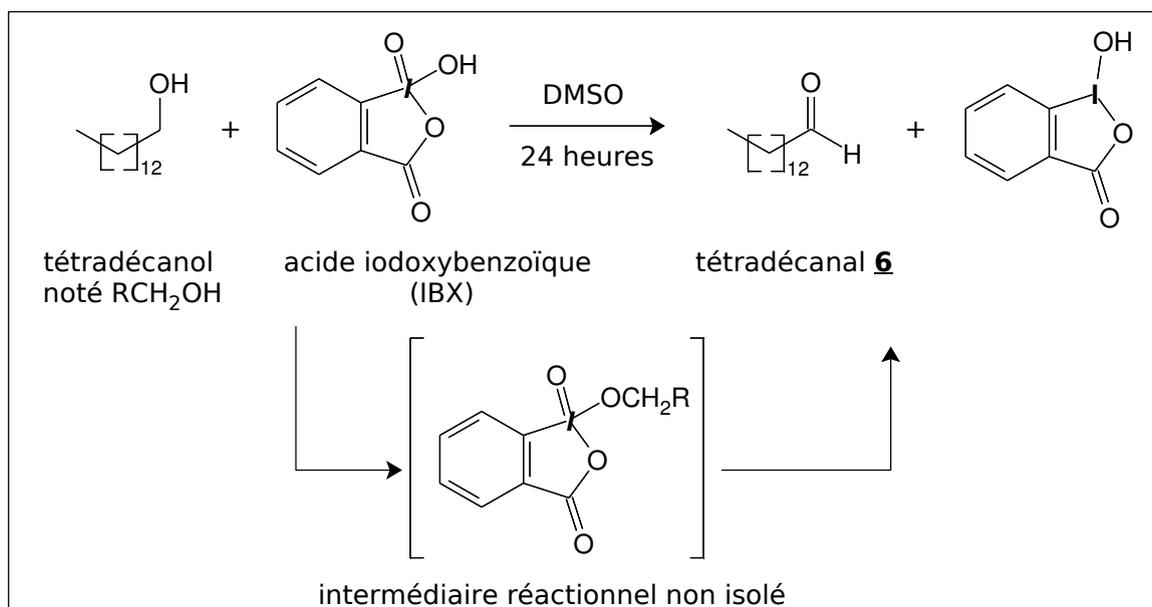


FIGURE 4 – Préparation du tétradécanal

- La formation de l'intermédiaire met en jeu la rupture de la liaison I–OH et la formation d'une liaison I–OCH₂R, en notant le tétradécanol RCH₂OH. Par analogie avec une transformation classique des alcools, et en faisant intervenir une catalyse par un acide noté pour simplifier H⁺ (l'IBX existe sous une forme tautomère acide, fournisseur de protons), proposer un mécanisme pour la formation de cet intermédiaire.
- Toujours avec des notations simplifiées, écrire les transferts d'électrons conduisant à la formation des produits, à partir de l'intermédiaire précédent.
- Qu'aurait-on obtenu si l'on avait traité du tétradécanol par du permanganate de potassium en milieu aqueux acide ?
- Pour expliquer ce résultat, on admet que le tétradécanol est d'abord transformé en tétradécanal et que ce dernier est en équilibre avec un diol-1,1. Proposer, par analogie avec l'acétalisation, un mécanisme de formation de ce diol-1,1.
- Justifier alors les évolutions différentes de la transformation du tétradécanol en milieux aqueux et non aqueux.

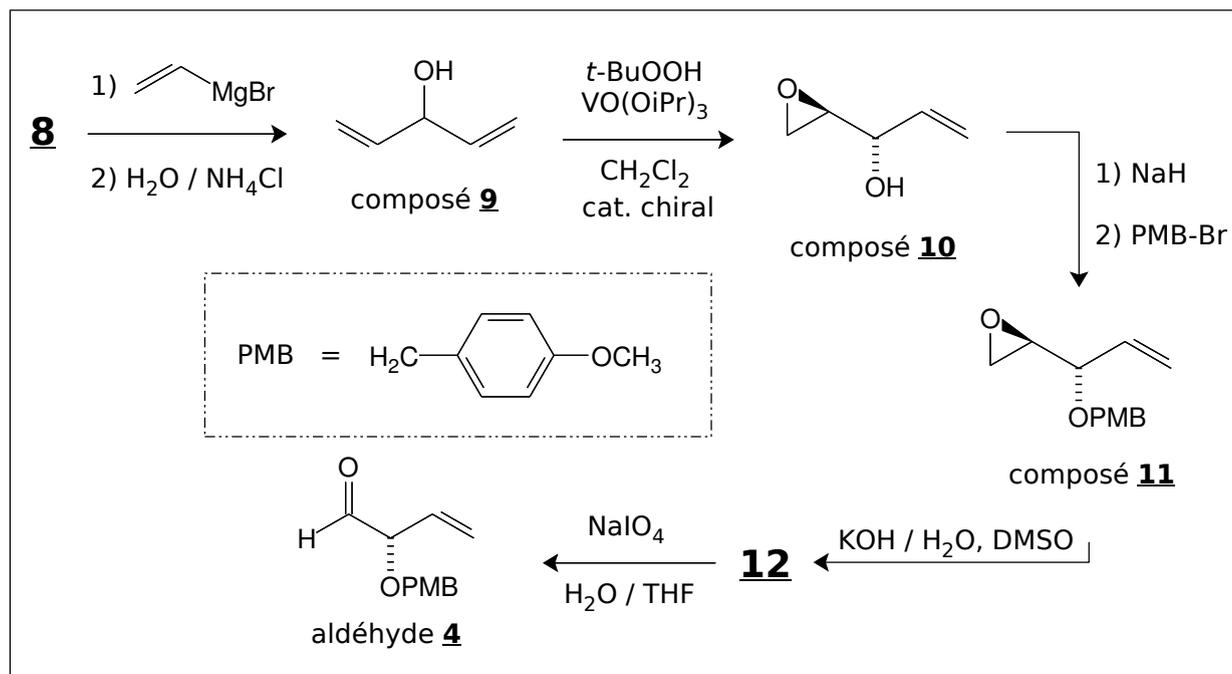
5.2.2 Préparation de l'aldéhyde **4**

L'aldéhyde **4** est préparé à partir du composé **8**, de formule brute C₃H₆O₂, selon la séquence représentée figure 5.

Le spectre de RMN de la molécule **8**, enregistré à la fréquence de 300 MHz en solution dans CDCl₃, est présenté figure 6 page 27. Le spectre d'absorption IR de cette molécule fait apparaître deux bandes peu intenses à $\sigma = 2986\text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 2940\text{ cm}^{-1}$ et une bande intense à $\sigma = 1730\text{ cm}^{-1}$.

- En expliquant la démarche adoptée, donner la formule semi développée de la molécule **8**. Attribuer les signaux de RMN en en justifiant la multiplicité et les bandes d'absorption IR.

Le traitement du composé **8** par le bromure d'éthénylmagnésium conduit, après hydrolyse par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, au composé **9**.

FIGURE 5 – Préparation de l'aldéhyde 4

- Indiquer les conditions de préparation du bromure d'éthénylmagnésium. Préciser les réactifs et le solvant choisis, en justifiant le choix de ce dernier. Représenter avec soin le montage permettant d'effectuer la synthèse de ce produit et indiquer le rôle de chaque pièce de verrerie.
- Donner un mécanisme schématisé permettant d'expliquer la formation du composé 9. Pourquoi une unique addition n'est-elle pas observée ?
- Si l'hydrolyse était effectuée par une solution aqueuse d'acide sulfurique, il risquerait de se former un composé isomère de 9. Donner sa formule semi développée et expliquer sa formation.

La mono-époxydation énantiosélective et diastéréosélective du diène 9, menée sous l'action de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle *t*-BuOOH en présence d'un catalyseur à base de vanadium et d'un ligand chiral (noté « cat. chiral » sur la figure 5), conduit au composé 10 avec un excès énantiomérique de 95 % et un excès diastéréoisomérique de 96 %. Il est finalement isolé avec un rendement de 52 % après chromatographie. **Cette étape n'est pas étudiée.**

Le composé 10 est ensuite dissous dans du THF en présence de 1,4 équivalent molaire de bromure de 4-méthoxybenzyle (ou bromure de 4-méthoxyphénylméthyle, noté PMB-Br) et de 0,02 équivalent molaire d'iodure de tétrabutylammonium ($\text{Bu}_4\text{N}^+, \text{I}^-$). Sous agitation magnétique, le mélange est refroidi à $\theta = 0^\circ\text{C}$ et de l'hydrure de sodium NaH est ajouté par petites fractions (1,1 équivalent molaire). À chaque ajout d'hydrure de sodium, on observe un dégagement gazeux et on attend pour ajouter la fraction suivante que celui-ci cesse. Une fois la totalité de l'hydrure de sodium introduit, le mélange est laissé toute la nuit sous agitation magnétique à température ambiante. Après dilution par de l'éthoxyéthane, ajout prudent d'eau, un traitement *ad hoc* permet d'isoler le composé 11 avec un rendement de 90 %.

- Quelle est la nature du gaz dégagé ? Quel est le rôle de l'hydrure de sodium ? Écrire l'équation ajustée de la réaction qu'il induit.
- La présence des ions iodure augmente la vitesse de la transformation. Qu'est-il possible d'en déduire concernant le type de mécanisme de formation du composé 11 ? Justifier la réponse et détailler ce mécanisme, faisant intervenir les ions iodure.

7. Pourquoi utilise-t-on ici de l'iodure de tétrabutylammonium et non de l'iodure de potassium ?
8. Le mode opératoire usuel pour la formation d'un composé comme **11** consiste à faire d'abord réagir l'hydrure de sodium avec l'alcool et seulement ensuite, à additionner au produit obtenu le bromure de 4-méthoxybenzyle. Ce protocole ne peut pas être suivi ici car une réaction parasite pourrait avoir lieu, la transposition de PAYNE, qui consiste en une isomérisation *in situ* du produit obtenu par réaction de **10** avec l'hydrure de sodium. Proposer une structure pour le produit isomérisé et un mécanisme pour sa formation.
9. En solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), le composé **11** est traité par une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium pendant trois heures à $\theta = 75^\circ\text{C}$. Cette durée écoulée, le milieu est acidifié et on isole après traitement le composé **12**. Donner la structure de la molécule **12** (formule plane et tridimensionnelle) et proposer un mécanisme pour sa formation.
10. Justifier la régiosélectivité de la transformation.

L'oxydation du composé **12** par une solution aqueuse de periodate de sodium conduit à l'aldéhyde **4** par une transformation qui n'est pas étudiée. Le spectre de RMN de l'aldéhyde **4**, enregistré à la fréquence de 500 MHz en solution dans CDCl_3 , est détaillé dans le tableau 2. L'abréviation « app. » signifie « apparent », ce qui indique que le signal résulte de la superposition de plusieurs raies, du fait de l'égalité fortuite de certaines constantes de couplages. On précise aussi que, du fait de la présence d'un atome de carbone asymétrique dans la molécule, les protons du groupe CH_2 dans le groupe PMB deviennent anisochrones et que leur couplage habituellement invisible réapparaît sur le spectre (ils sont diastéréotopiques au lieu d'être énantiotopiques comme dans les cas que l'on peut souvent rencontrer).

TABLE 2 – Spectre de RMN de **4**

Index	déplacement chimique δ/ppm	multiplicité	intégration	constantes de couplage J/Hz
1	9,53	d	1	1,0
2	7,29	m	2	
3	6,90	m	2	
4	5,76	ddd	1	17,5 ; 10,5 ; 6,5
5	5,49	app. dt	1	17,5 ; 1,5
6	5,45	app. dt	1	10,5 ; 1,5
7	4,63	d	1	11,5
8	4,52	d	1	11,5
9	4,27	dq déformé	1	6,5 ; 1,5
10	3,81	s	3	

11. Attribuer les signaux aux protons qui en sont responsables (les attributions de deux signaux peuvent être inversées) et justifier avec soin leur multiplicité. Pour faciliter le travail du correcteur, on complètera de préférence le schéma de la feuille-réponse et on indiquera les justifications dans le cadre.

12. Dessiner à l'échelle quelle devrait être la forme du signal 9, dans une analyse au premier ordre. On rappelle qu'à la fréquence de 500 MHz, un ppm correspond à 500 Hz. On utilisera l'échelle fournie de 1 cm pour 1 Hz.

5.3 Réaction d'aldolisation croisée

Les réactions d'aldolisation permettent de construire des structures complexes et on sait actuellement maîtriser de manière presque parfaite la sélectivité de ces transformations, tant sur le plan de la régio- que de l'énantio- et de la diastéréosélectivité. La synthèse de l'EBC-23 fait appel à plusieurs réactions de ce type et nous allons nous pencher sur l'une d'elles, une réaction d'**aldolisation croisée** entre l'aldéhyde **4** et la cétone **5** pour conduire à la formation des aldols **14** et **15**.

Le protocole retenu par les auteurs consiste :

- dans un premier temps, à traiter la cétone **5** par une base forte ($\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$, notée LiNR_2 sur la figure, ou LiHMDS plus loin dans le texte, de force comparable au diisopropylamide de lithium mais encore plus encombrée) à basse température ($\theta = -78^\circ\text{C}$), dans un mélange de toluène et de *N,N*-diméthylméthanamide (DMF) ;
- dans un deuxième temps, à ajouter au produit obtenu l'aldéhyde **4**, en solution dans le toluène, toujours à basse température ;
- à hydrolyser le milieu réactionnel par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Il se forme ainsi un mélange quasi équimolaire de deux stéréoisomères représentés sur la figure 7 page 28 (le trait en zig-zag sur l'atome de carbone 4-C signifie que la configuration de celui-ci n'est pas précisée).

Le DMF est introduit en très faible quantité (5% de la quantité de toluène) pour augmenter la solubilité des réactifs car sa présence est préjudiciable au rendement.

1. Quel est le produit obtenu lorsque l'on chauffe à reflux une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium contenant du 2-méthylpropanal ? La transformation est-elle thermodynamiquement favorable ? Quel est l'ordre de grandeur du rendement (10 %, 50 %, 80 %) ?
2. Proposer un mécanisme pour la transformation. Quel est le rôle des ions hydroxyde ?
3. Que se passe-t-il si l'on remplace le 2-méthylpropanal par de la propanone ? Justifier la réponse.
4. On chauffe à reflux une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, de propanone et de 2-méthylpropanal. Peut-on espérer obtenir un produit d'aldolisation croisée ? Pourquoi ? Donner un exemple **précis** de situation où l'aldolisation croisée donnerait un bon rendement dans les conditions utilisées habituellement.

Revenons à la préparation des aldols **14** et **15**. Au vu de ce qui précède, une aldolisation croisée où « on laisserait le système vivre sa vie » n'est pas envisageable.

5. Sous contrôle cinétique de l'évolution du système, quelle est l'espèce **13** obtenue une fois mélangés la base forte (notée $(\text{Li}^+, \text{R}_2\text{N}^-)$) et la cétone en proportions stœchiométriques ? Justifier simplement sa formation préférentielle. On pourra utiliser des notations simplifiées, suggérées sur la figure 7.
6. Écrire le mécanisme de la réaction entre l'espèce **13** et l'aldéhyde **4**.
7. Expliquer pourquoi on obtient deux composés. Quelle est la relation de stéréoisomérisie qui les lie ? Leurs proportions relatives étaient-elles prévisibles ? Justifier la réponse.

Le milieu étant peu dissociant (très riche en toluène), on peut considérer que les ions sont associés sous forme de paires d'ions intimes et on prendra l'approximation limite mais raisonnable

qu'une paire d'ions (RO^- , Li^+) peut, compte tenu de la très grande oxophilie du cation lithium, s'écrire sous la forme d'une espèce quasi moléculaire RO-Li .

- Proposer alors un état de transition cyclique pour la deuxième étape de la réaction d'aldolisation faisant intervenir **13** et l'aldéhyde **4** (voir question 2). Représenter clairement la (les) conformations la (les) plus stable(s) pour cet (ces) état(s) de transition et justifier la formation des deux aldols stéréoisomères obtenus **14** et **15**.

5.4 Fin de la synthèse

Le mélange des deux aldols est dissous dans du THF et une solution de la base forte LiHMDS précédemment rencontrée est ajoutée (1,1 équivalent molaire) à basse température. Après agitation pendant trente minutes, du chlorure de propénoyle **16** pur (1,5 équivalent molaire, figure 8) page 29 est ajouté. Après agitation pendant trente minutes à basse température, le milieu est ramené à température ambiante et tous les produits volatils sont éliminés sous pression réduite. On obtient ainsi le précurseur **3** sous forme d'un mélange de stéréoisomères au niveau de l'atome de carbone 4-C.

- Proposer un mécanisme pour la formation de l'un des stéréoisomères de configuration obtenus. L'aldol **14** ou **15** sera noté ROH.

Une série de transformations non étudiée (métathèse cyclisante (RCM) et déprotection des groupes hydroxyle protégés sous forme OSi) permet d'obtenir, après séparation partielle, le mélange d'hémicétals **18** ne différant que par la configuration de l'atome portant le groupe hydroxyle libre, avec un rendement de 32%. Le traitement du mélange **18** par la DDQ **19**, dans un mélange biphasique dichlorométhane / eau, permet de réaliser la déprotection du dernier groupe hydroxyle protégé ($\text{ROPMB} \rightarrow \text{ROH}$). Il se forme alors *in situ*, **en milieu acide**, la molécule-cible (l'EBC-23) avec un rendement de 72% pour cette dernière étape.

- Proposer un mécanisme de formation de la molécule EBC-23 en justifiant la réponse.

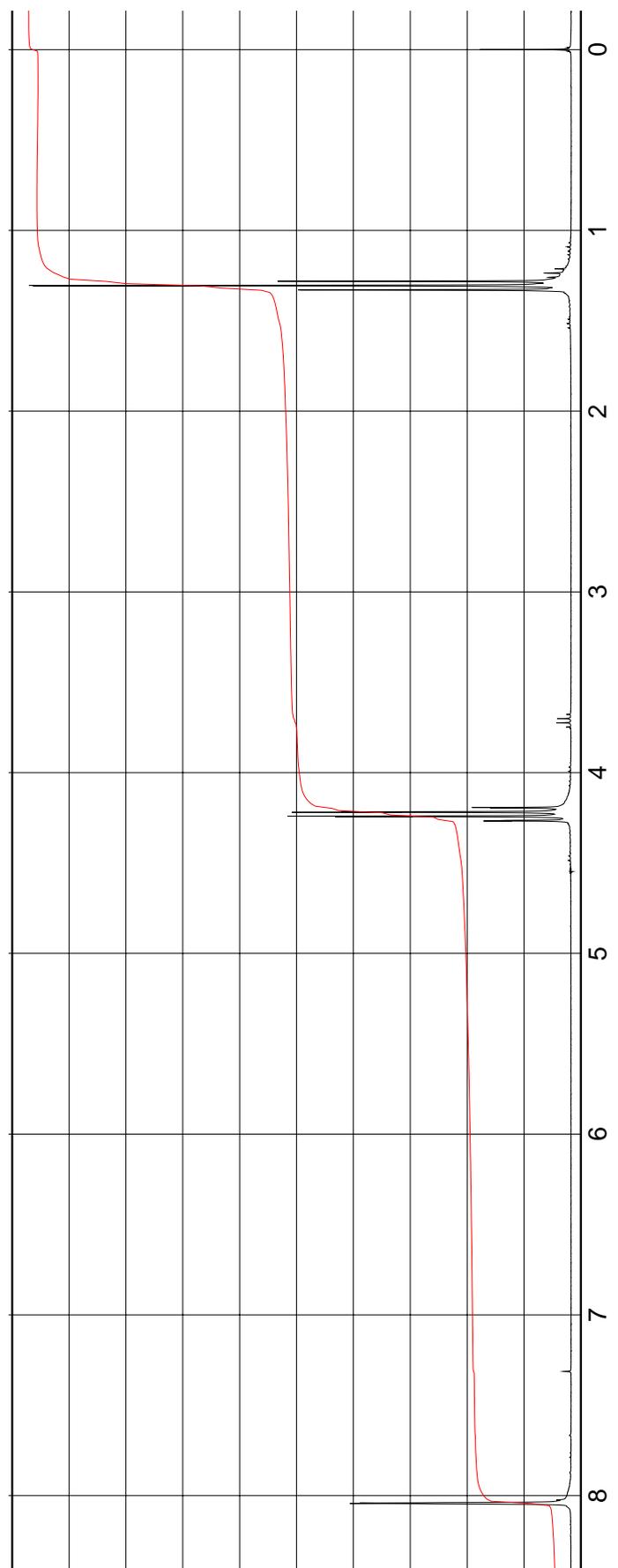


FIGURE 6 – Spectre de RMN de la molécule 8

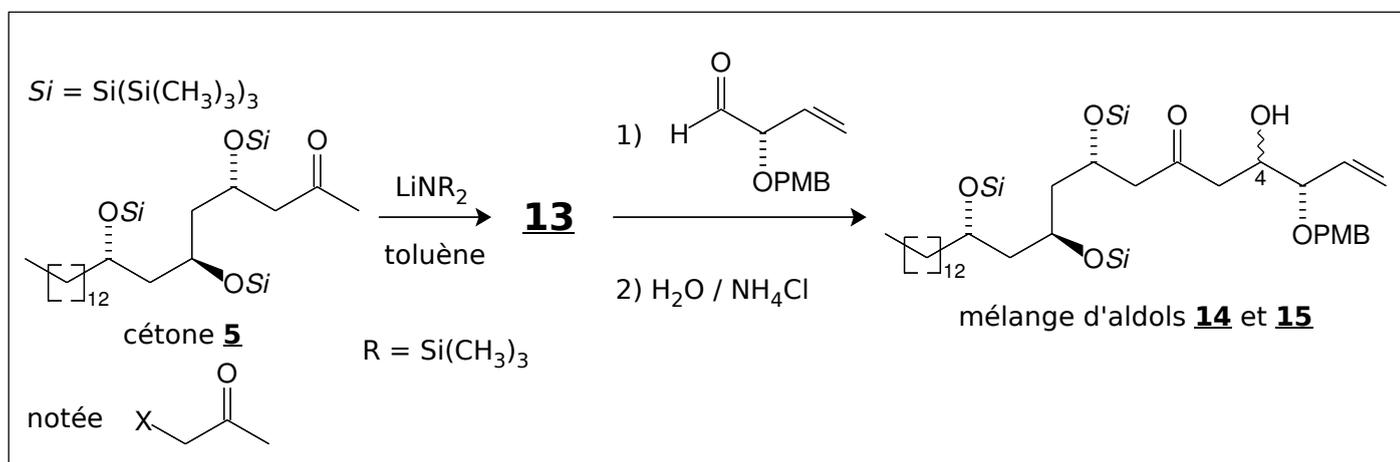


FIGURE 7 – Aldolisation croisée

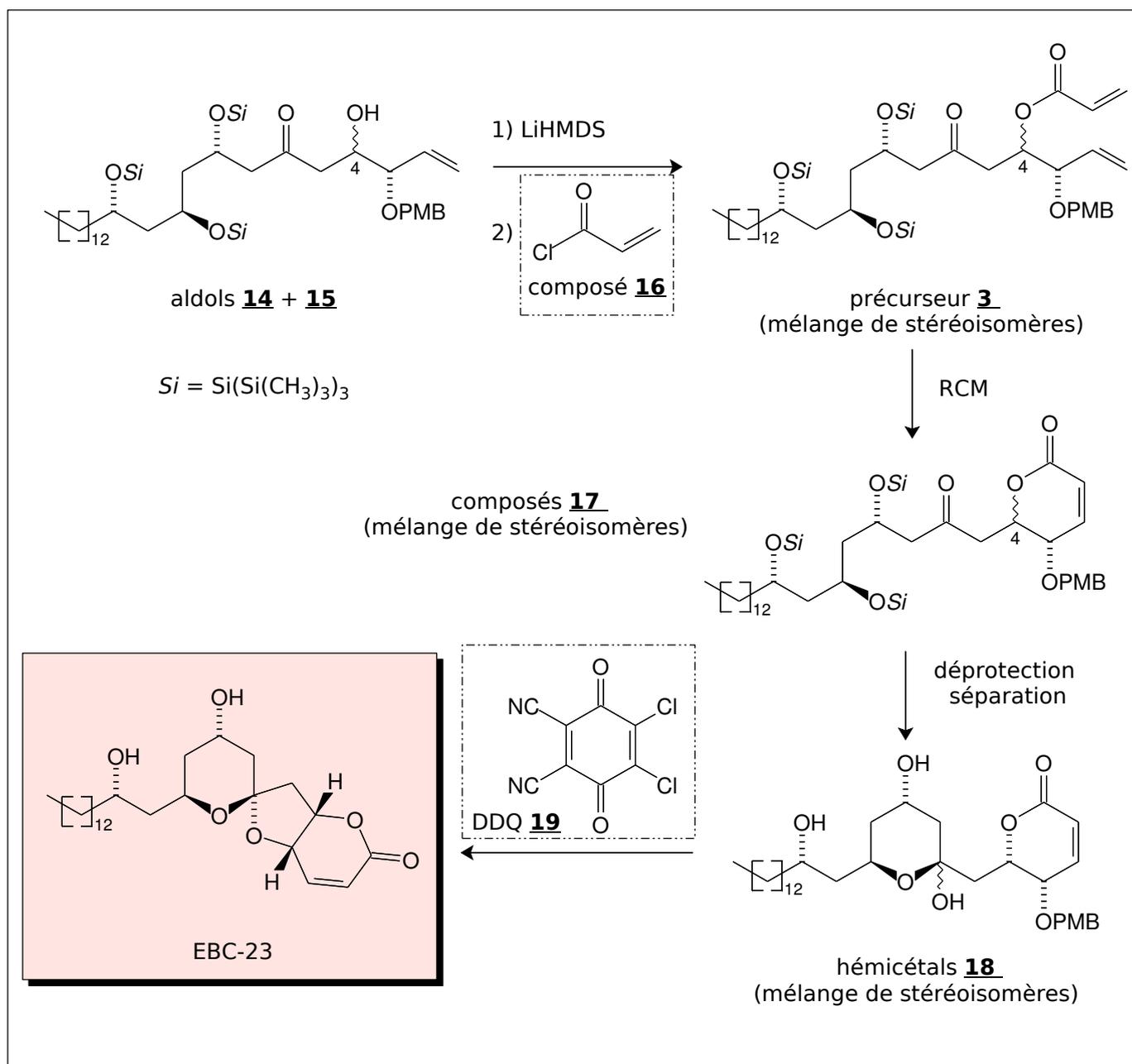


FIGURE 8 – Fin de la synthèse