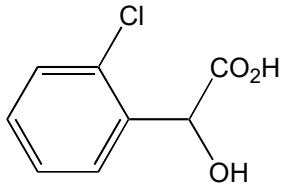
DS n°4
THERMOCHIMIE – CINÉTIQUE – CHIMIE MOLÉCULAIRE – CHIMIE ORGANIQUE

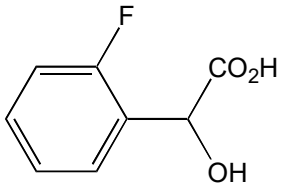
Problème n°1 : Dédoublement par cristallisation directe : utilisation des diagrammes binaires (Centrale-Sup'Elec PC 2012)

On envisage la séparation de deux énantiomères (« dédoublement ») E_d et E_ℓ d'un même couple, à partir d'un mélange liquide de ces deux énantiomères. On note x_d la fraction molaire en énantiomère E_d dans ce mélange, T la température de fusion (commune) des deux énantiomères, T_R la température de fusion du mélange racémique et $\Delta_{fus}H°$ l'enthalpie de fusion (commune) des deux énantiomères, supposée indépendante de la température. On cherche à savoir s'il est possible d'obtenir un solide constitué d'un énantiomère seul, en présence d'un mélange liquide des deux énantiomères E_d et E_ℓ.

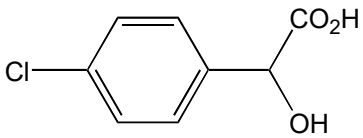
Les dédoublements étudiés concerneront les acides ortho-chloromandélique, ortho-fluoromandélique et parachloromandélique dont les structures sont données ci-après ainsi que les températures de fusion.



acide ortho-chloromandélique



acide ortho-fluoromandélique



acide para-chloromandélique

Températures de fusion d'un énantiomère (T^*) et du mélange racémique (T_R) pour quelques acides.

acide	T^* (K)	T_R (K)
ortho-chloromandélique	393	359
ortho-fluoromandélique	363	390
para-chloromandélique	394	394

Pour un mélange binaire de deux énantiomères E_ℓ et E_d, non miscibles à l'état solide, il existe deux principaux types de diagrammes solide-liquide à pression constante.

- Diagramme type conglomérat : présence d'un eutectique à l'abscisse $x_d = 0{,}50$ et à la température T_R.
- Diagramme type racémique vrai : existence d'un composé défini noté, $E_{d\ell}$, à l'abscisse $x_d = 0{,}50$, de température de fusion T_R et de deux eutectiques, à même température T_E et d'abscisses $x_d = a$ et $x_d = 1 - a$, où a dépend du composé étudié, avec $0 < a < 0{,}50$.

1. Représenter l'allure de ces deux types de diagrammes binaires solide-liquide et identifier les phases présentes dans les différentes zones, en précisant leur composition.

2. Cas du conglomérat

2.1. Lorsque le solide E_d pur est en équilibre avec un mélange liquide de E_d et $E_{d\ell}$ de fraction molaire $0{,}50 \leq x_d \leq 1$, supposé idéal, établir l'équation de la courbe du liquidus en déterminant la relation donnant x_d en fonction de T, R (constante des gaz parfaits), T^* et $\Delta_{fus}H°$. En déduire l'expression de T_R en fonction de T^*, R et $\Delta_{fus}H°$.

2.2. Parmi les trois dérivés de l'acide mandélique étudiés dans cette partie, un seul possède un diagramme binaire du type conglomérat : identifier lequel en justifiant brièvement.

2.3. On dispose d'un mélange liquide contenant une quantité de matière n_d = 0,85 mol d'énantiomère E_d et n_ℓ = 0,15 mol d'énantiomère E_ℓ de l'acide identifié à la question précédente. Justifier si on peut isoler l'énantiomère E_d et/ou l'énantiomère E_ℓ. Dans l'affirmative, déterminer quelle est la quantité de matière maximale qui peut être isolée.

3. Cas du racémique vrai

3.1. Pour un des trois dérivés de l'acide mandélique étudiés dans cette partie, on trouve T_E = 383 K et a = 0,19. Identifier cet acide, en justifiant votre choix.
Justifier si on peut isoler l'énantiomère E_d et/ou l'énantiomère E_ℓ à partir d'un mélange contenant n_d = 0,85 mol d'énantiomère E_d et n_ℓ = 0,15 mol d'énantiomère E_ℓ de cet acide. Dans l'affirmative, déterminer quelle est la quantité de matière maximale qui peut être isolée.

3.2. Pour le dernier des trois dérivés de l'acide mandélique étudiés dans cette partie, on trouve T_E = 360 K et a = 0,05.
Justifier si on peut isoler l'énantiomère E_d et/ou l'énantiomère E_ℓ à partir d'un mélange contenant n_d = 0,85 mol d'énantiomère E_d et n_ℓ = 0,15 mol d'énantiomère E_ℓ de cet acide. Dans l'affirmative, déterminer quelle est la quantité de matière maximale qui peut être isolée.

4. Conclure sur la possibilité d'isoler un énantiomère pur par cette méthode et sur le rendement de cette opération, en fonction du type de diagramme binaire formé par le couple d'énantiomères considéré.

Problème n°2 : Cinétique chimique d'oxydation de l'acide ascorbique (CCP PC2 2012)

On étudie la cinétique d'oxydation de l'acide ascorbique (vitamine C) noté H_2Asc en milieu acide par l'ion complexe $Fe(CN)_6^{3-}$.
La réaction globale s'écrit :

$$2\ Fe(CN)_6^{3-} + H_2Asc = 2\ Fe(CN)_6^{4-} + Asc + 2\ H^+ \qquad \text{réaction (1)}$$

Le mécanisme réactionnel proposé est le suivant :

$$H_2Asc \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} H^+ + HAsc^-$$

$$Fe(CN)_6^{3-} + HAsc^- \xrightarrow{k_2} Fe(CN)_6^{4-} + HAsc^\bullet$$

$$HAsc^\bullet \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} H^+ + Asc^{\bullet-}$$

$$Fe(CN)_6^{3-} + Asc^{\bullet-} \xrightarrow{k_4} Fe(CN)_6^{4-} + Asc$$

1. Justifier pourquoi la réaction globale précédente ne peut pas décrire un acte élémentaire.

2. Déterminer l'expression littérale de la constante de première acidité K_a de l'acide ascorbique en fonction des constantes de vitesse du problème.

3. En appliquant l'approximation de l'état quasi-stationnaire (AEQS) à $HAsc^\bullet$ et $Asc^{\bullet-}$, exprimer la loi de vitesse v de la réaction (1) en fonction notamment des espèces $Fe(CN)_6^{3-}$, H_2Asc et H^+.

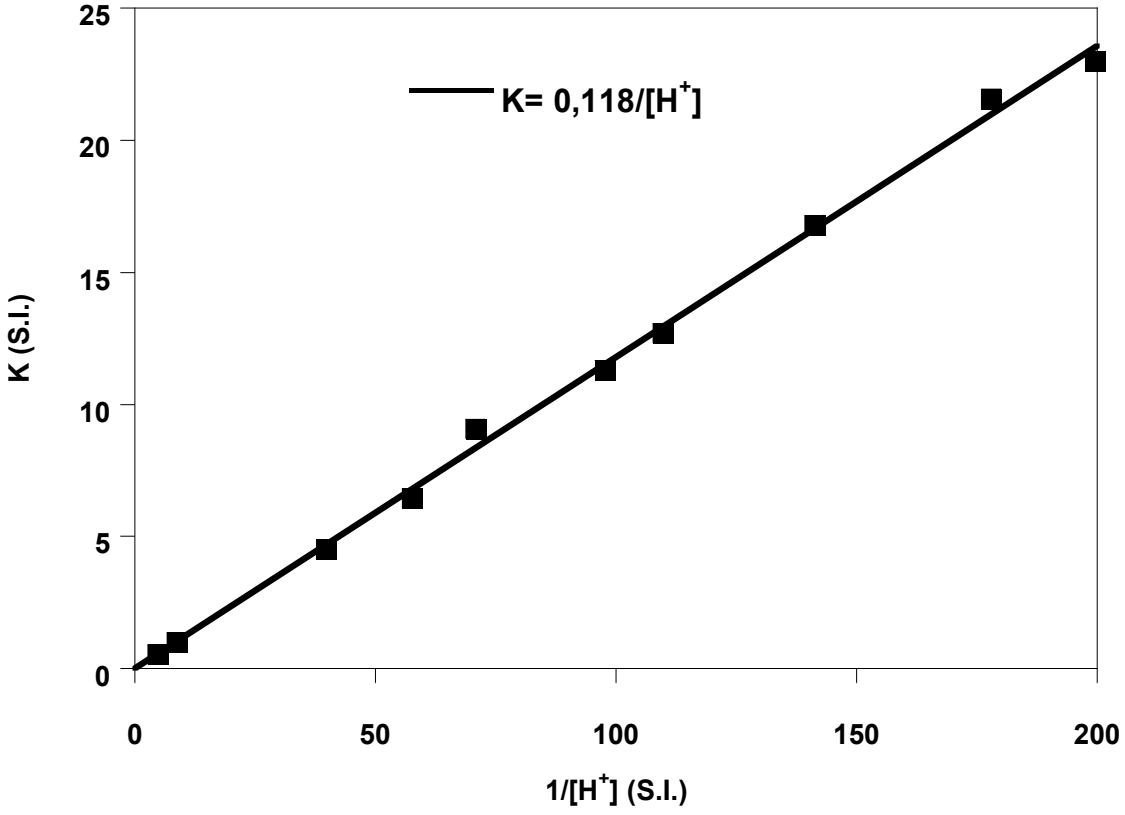
4. Diverses expériences menées à un pH imposé ont conduit à une loi expérimentale du type $v = K.[Fe(CN)_6^{3-}].[H_2Asc]$. Indiquer les conditions opératoires qui permettent d'obtenir une loi expérimentale de cette forme. Dans ces conditions, donner l'expression littérale de K.

5. La constante k_2 a été déterminée à diverses températures. Les valeurs sont reportées dans le tableau ci-dessous.

T (K)	293	298	303
k_2 (S.I.)	$8{,}6.10^2$	$10{,}0.10^2$	$11{,}6.10^2$

Quelle est l'unité de k_2 dans le système international S.I. ? De quelle loi, dont on précisera l'expression générale et les grandeurs caractéristiques, témoignent vraisemblablement les évolutions constatées ?

6. L'oxydation de l'acide ascorbique a été réalisée à température constante T = 298 K dans divers tampons pH. Les résultats sont représentés dans le graphique ci-dessous.



Déduire de ces expériences la valeur de la constante de première acidité K_a de l'acide ascorbique.

Donnée :
R = 8,314 $J.K^{-1}.mol^{-1}$

Problème n°3 : Quelques propriétés de composés de l'arsenic

L'arsenic est un non-métal existant à l'état natif sous deux variétés allotropiques, l'arsenic gris ordinaire (ρ = 5,93 g.cm^{-3}) et l'arsenic jaune métastable (ρ = 1,97 g.cm^{-3}). Il est admis que l'élément fut isolé par Magnus au début du XIIIème siècle. L'arsenic est présent dans plusieurs minerais, notamment : l'orpiment (As_2S_3), le réalgar (As_4S_4) et le mispickel (ou arsénopyrite FeAsS).
L'importance de l'arsenic vient de son rôle physiologique : c'est un constituant systématique de la cellule vivante où il sert de biocatalyseur. De nombreux composés de l'arsenic sont fortement toxiques, les composés minéraux l'étant plus que les composés organiques. Néanmoins, la pharmacologie utilise de nombreux produits arsenicaux.

Données :
Tableau des valeurs du rayon atomique (unités pm, soit 10^{-12} m), de l'énergie de première ionisation (E.I.), pour les éléments suivants :

Élément	*N*	*P*	*As*	*Sb*
Numéro atomique	*7*	*15*	*33*	*51*
Rayon atomique (pm)	*88*	*128*	*139*	*159*
E.I. (eV)	*14,5*	*11,0*	*9,8*	*8,6*

Numéro atomique : Na 11 ; Al 13 ; Ca 20.
Électronégativité : N : 3,04 ; As : 2,18 ; Br : 2,96.

1. Dans la colonne du tableau des éléments comprenant l'azote, on trouve également le phosphore P, l'arsenic As et l'antimoine Sb.

1.1. Donner la configuration électronique de l'atome d'antimoine Sb dans son état fondamental.

1.2. Les quatre atomes, N, P, As et Sb présentent-ils une couche de valence isoélectronique ?

1.3. Combien de liaisons covalentes peuvent être établies par ces quatre éléments en imposant une charge formelle nulle pour N, P, As et Sb ?

1.4. Prévoir et justifier les quatre degrés d'oxydation les plus courants de ces éléments.

1.5. Définir l'énergie de première ionisation d'un élément, en spécifiant les états physiques des espèces mises en jeu.

1.6. Justifier l'évolution observée pour les rayons atomiques et pour l'énergie de première ionisation de cette famille.

2. L'arsenic peut donner les deux bromures $AsBr_3$ et $AsBr_5$.

2.1. Représenter, selon Lewis, la formule de chacun de ces deux bromures.

2.2. Peut-on obtenir les mêmes bromures avec N et P ?

2.3. Donner et nommer la représentation spatiale de ces deux bromures en utilisant la théorie V.S.E.P.R..

2.4. Ces deux bromures sont-ils polaires ? Si oui, indiquer le sens et la direction de leur moment dipolaire permanent $\vec{\mu}_0$.

2.5. Les ions $AsBr_4^+$ et $AsBr_6^-$ existent aussi. Donner leur représentation de Lewis et leur représentation spatiale en la nommant.

3. L'arsenic est susceptible de donner des ions arsénites AsO_3^{3-} et arséniates AsO_4^{3-}.

3.1. Donner une représentation de Lewis de chacun de ces ions, sachant que chacun des atomes d'oxygène n'est lié qu'à l'atome d'arsenic.

3.2. Comparer les longueurs de liaison As/O au sein des deux ions moléculaires puis entre ses deux ions.

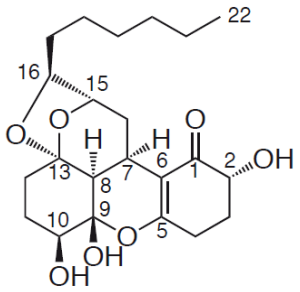
3.3. Proposer une représentation spatiale de ces deux composés. Que peut-on dire des angles de liaison ?

3.4. Donner les formules brutes des arsénites de sodium, de calcium et d'aluminium en justifiant votre raisonnement.

4. La solubilité de l'ammoniac NH_3 dans l'eau est très élevée alors que celle de l'arsine AsH_3 est beaucoup plus faible. Proposer une explication.

Problème n°4 : Synthèse stéréocontrôlée du Trichodermatide A

En 2008, Pei et ses collaborateurs ont identifié dans certains champignons marins (*Trichoderma ressei*) une molécule possédant une importante activité cytotoxique à l'encontre des cellules de mélanomes humqains (tumeurs de la peau). Ce composé, le Trichodermatide A, possède la formule ci-dessous [la numérotation des atomes est celle donnée dans l'article original] :



Cette activité anti-cancéreuse a conduit le chimiste japonais Hiroya et ses collaborateurs à élaborer une voie de synthèse rapide et stéréocontrôlée du Trichodermatide A. La stratégie de synthèse retenue est organisée autour de trois séquences :

- la transformation de l'acide tartrique [**1**] en un aldéhyde chiral [**9**], méthode éprouvée de formation d'une molécule chirale à partir d'un précurseur chiral abondant [partie 1] ;

- la formation du système pentacyclique ; l'étape-clé de cette séquence est une cyclisation acido-catalysée permettant de former en une étape le système pentacyclique avec le contrôle de deux nouveaux centres stéréogènes [partie 2] ;

- la fonctionnalisation du polycycle pour obtenir le Trichodermatide A; trois méthodes d'oxydation sont employées pour ces fonctionnalisations successives [partie 3].

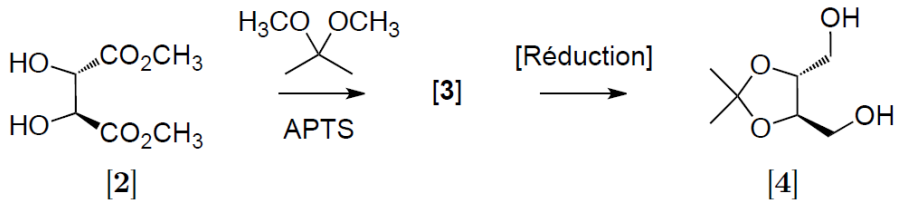
L'objet de ce problème est l'étude des deux premières séquences. Le travail de ce groupe est paru dans la revue *Angewandte Chemie*, 2013, **52**, 3646-3649.

Partie 1 : Transformation de l'acide tartrique en aldéhyde chiral

L'acide tartrique [**1**] (de formule semi-développée : HOOC–CHOH–CHOH–COOH) possède 3 stéréoisomères, dont deux seulement présentent une activité optique (déviation du plan d'une lumière polarisée plane).

1.1. Expliquer en une demi-page ces faits en s'attachant à mettre en relation la structure des espèces et leur propriété optique.

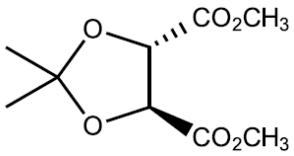
La première étape de la séquence, indiquée dans le dessin ci-dessous, est la formation d'un cétal [**3**] avec le 2,2-diméthoxypropane à partir de l'ester diméthylique de l'acide tartrique [**2**], en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS = CH_3–C_6H_4–SO_3H).



Le mode opératoire de cette réaction indique les quantités suivantes :

- ester diméthylique de l'acide tartrique [**2**] : 112.10^{-3} mol ;
- acide *para*-toluènesulfonique : $0{,}53.10^{-3}$ mol ;
- 2,2-diméthoxypropane : 340.10^{-3} mol ;

Le cétal [**3**] a pour structure :



1.2. Quel est le rôle de l'acide *para*-toluènesulfonique ? La réaction pourrait-elle se produire en l'absence de cet acide ?

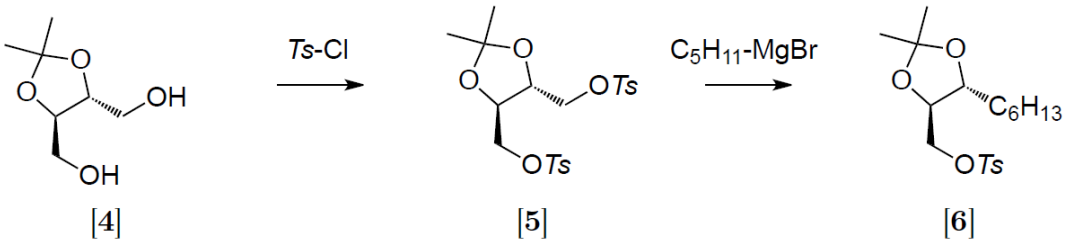
1.3. Écrire l'équation-bilan de la réaction [**2**] → [**3**] puis proposer un mécanisme réactionnel.

1.4. Les réactifs ont-ils été introduits dans les proportions stœchiométriques ? Pour quelle raison les auteurs ont-ils choisi ces conditions ?

1.5. Quel est le rôle de la transformation [**2**] → [**3**] ?

Le diester méthylique [**3**] est ensuite transformé en diol [**4**] par action du tétrahydruroaluminate de lithium ($LiAlH_4$).

La fixation de la chaîne carbonée est alors réalisée en deux étapes à partir du diol [**4**].



La première étape est une ditosylation du diol [**4**]. La deuxième étape est la réaction du ditosylate [**5**] avec un réactif de GRIGNARD (organomagnésien mixte) en présence d'un catalyseur au cuivre.

1.6. Proposer en une demi-page une méthode de préparation du réactif de GRIGNARD utilisé par les auteurs de la publication. Préciser les réactifs et solvant employé, et les précautions à prendre pour la préparation. Dessiner le montage à réaliser.

Le mode opératoire de cette réaction indique les quantités suivantes pour les deux réactifs :
10 mmol de ditosylate [**5**] et 2 mmol de réactif de GRIGNARD. Le rendement en [**6**] est de 51 % par rapport au réactif limitant.

1.7. Quelle raison peut-on avancer expliquant le choix des auteurs sur les proportions des réactifs ? Représenter le sous-produit qui peut être obtenu.

1.8. Déterminer les stéréodescripteurs des atomes asymétriques de [**6**].

1.9. Proposer un mécanisme pour le passage de [**5**] à [**6**] en le justifiant et en le nommant.

1.10. Quel est l'intérêt du passage de [**4**] à [**5**] ?

1.11. Peut-on envisager la formation d'un autre stéréoisomère de [**6**] ?

La transformation du monotosylate [**6**] en [**9**] s'effectue en 3 étapes :

[**6**] [**7**] [**8**] [**9**]

Le mode opératoire de la première étape ([**6**] → [**7**]) est donné ci-dessous :
2,7 g (7,3 mmol) de [**6**] sont additionnés lentement sous agitation vigoureuse à une solution de 3 g d'iodure de sodium dans le DMF (diméthylformamide : H–CO–N(CH_3)$_2$) à une température de 80-90°C. Le mélange est agité 2 h à cette température puis versé dans l'éther (100 mL), après refroidissement. La solution éthérée est lavée avec de l'eau, de la saumure (solution Na^+ ; Cl^-) et séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie pour donner un liquide incolore [**7**] (2,25 g, 95%) dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- $[\alpha]_D^{20} = -20{,}4°$ ($c = 1{,}125$ g.mL^{-1}, $CHCl_3$) [valeur de la littérature : $[\alpha]_D^{15} = -19{,}8°$ ($c = 3{,}6$ g.mL^{-1}, $CHCl_3$)].
- ^{1}H RMN (solvant $CDCl_3$) : $\delta = 3{,}76$ (m, 1H), 3,61 (dd, 1H, $J = 1{,}8$ Hz ; 7,14 Hz), 3,28 (dd, 2H, $J = 5{,}4$ Hz ; 9,14 Hz), 1,63 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (m, 8H), 0,87 (t, 3H, $J = 6{,}5$ Hz).

1.12 Quelle est la signification des indice et exposant de la grandeur [α] ? Quelle unité les auteurs auraient-ils dû employer pour [α] ?

La valeur de $[\alpha]_D$ reportée de la littérature (entre crochets) est différente de celle trouvée par les auteurs de la publication.

1.13 Quelles raisons peut-on avancer pour expliquer cette différence ?

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton fait apparaître deux signaux sous forme de singulet d'intégration 3H, à 1,43 ppm et 1,39 ppm.

1.14. Comment expliquer l'existence de ces deux signaux ?

1.15. Écrire l'équation-bilan de la transformation : [**6**] → [**7**]. Quelle est la nature de la réaction de formation de [**7**] à partir du tosylate [**6**] ?

1.16. Écrire le mécanisme de cette réaction. Quel est l'intérêt d'utiliser le DMF, solvant polaire, dispersant ($\varepsilon = 38$) et aprotique ?

1.17. Proposer un réactif permettant le passage de [**7**] à [**8**].

Les caractéristiques spectrales de [**8**] sont les suivantes :

- $[\alpha]_D^{20} = -30{,}4°$ ($c = 0{,}78$ g.mL^{-1}, $CHCl_3$) [valeur de la littérature : $[\alpha]_D^{15} = -31{,}0°$ ($c = 2{,}9$ g.mL^{-1}, $CHCl_3$)].
- ^{1}H RMN (solvant $CDCl_3$) : $\delta = 5{,}84$ (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,52(m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,28 (m, 8H), 0,88 (t, 3H, $J = 6{,}2$ Hz).

1.18 Attribuer les différents signaux du spectre de RMN de [**8**] (voir la table fournie en fin de partie).

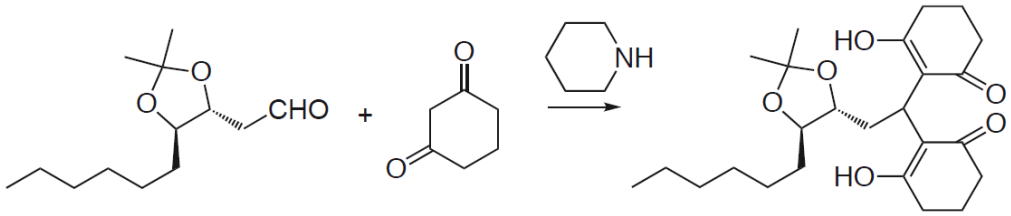
[**8**] est transformé en [**9**] au moyen d'une ozonolyse.

1.19 Donner la structure de Lewis de la molécule d'ozone (O_3), préciser les formes limites possibles de la molécule. Cette molécule possède un moment dipolaire de 0,49 D. Expliquer.

1.20. Développée la fonction créée dans [**9**] et la nommant. Quelle technique permettrait de prouver sa formation.

Partie 2 : Formation du système pentacyclique

La formation du système pentacyclique commence par la réaction de [**9**] préparé dans la partie précédente avec la cyclohexane-1,3-dione [**10**] selon le schéma suivant :



[**9**] [**10**] [**11**]

La réaction entre [**9**] et [**10**] est effectuée dans l'éthanol pendant 6 h à température ambiante en présence de pipéridine, une amine secondaire dont le pK_A vaut 11,2. Le rendement est de 89% en produit [**11**].

2.1 La cyclohexane-1,3-dione [**10**] a un pK_a de 5,3. Écrire la structure de sa base conjuguée et expliquer l'origine de sa remarquable stabilité.

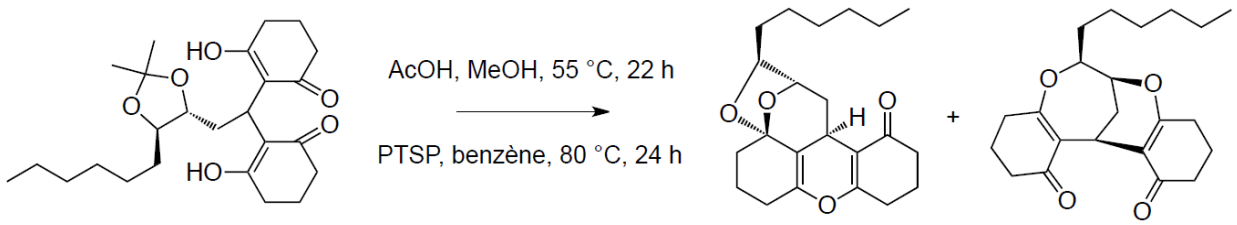
2.2. Écrire l'équation-bilan de la réaction entre la pipéridine et la cyclohexane-1,3-dione [**10**].

La base conjuguée de la cyclohexane-1,3-dione ainsi générée réagit avec [**9**] pour donner [**11**] selon une séquence complexe d'étapes élémentaires, dont la première est une addition nucléophile, conduisant à la formation d'un intermédiaire [**Int1**].

2.3. Donner la structure de l'intermédiaire [**Int1**] issu de la réaction de [**9**] avec la base conjuguée de la cyclohexane-1,3-dione et le mécanisme de sa formation. On ne demande pas la suite du mécanisme passant de [**Int1**] à [**11**].

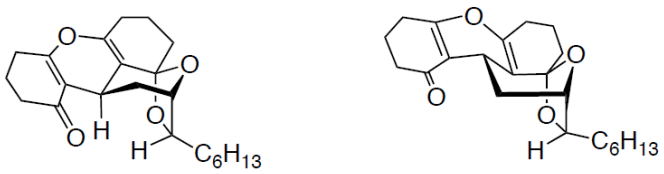
Les auteurs ont ensuite mis à réagir le produit [**11**] dans différents milieux acides dans le but d'obtenir le polycycle désiré. Trois modes opératoires utilisant un milieu acide ont été essayés par les auteurs , dont celui-ci :

[**11**] traité par l'acide acétique dans le méthanol suivi de l'ajout de para-toluènesulfonate de pyridinium conduit au produit attendu [**13**] (74%) avec un peu d'un produit polycyclique non désiré [**12b**] (16%).



[**11**] [**13**] [**12b**]

Dans la publication, les auteurs commentent la stéréochimie du produit [**13**] obtenu, par rapport à un autre produit qu'on aurait pu envisager :



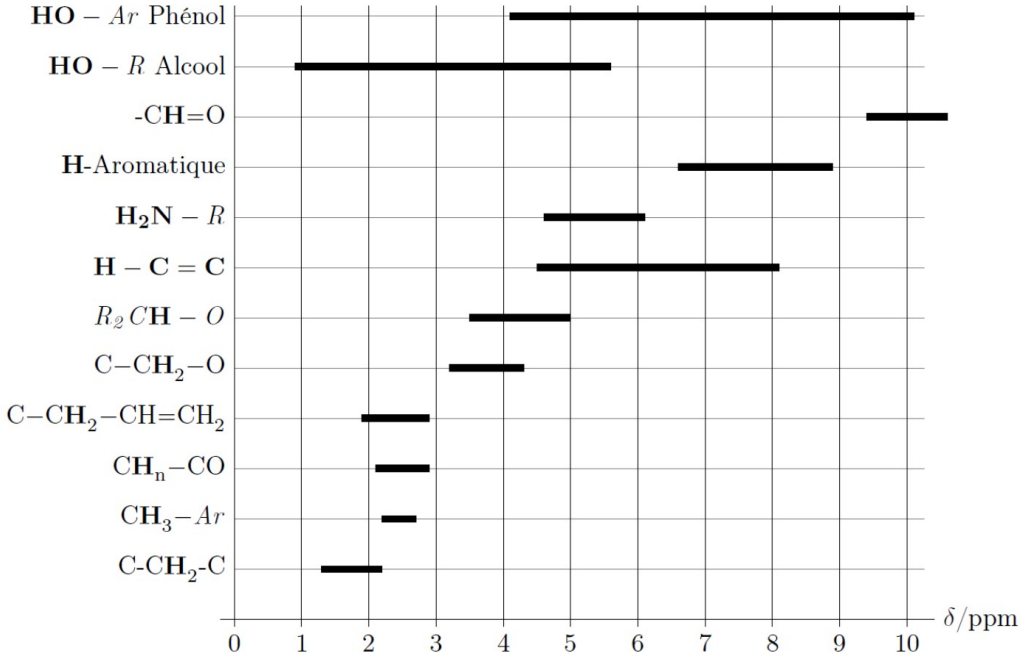
[**13**] [**13b**]

« The production of [13] is presumably due to its greater thermodynamic stability compared to [13b]. »

2.4. Les conformations de [**13**] et [**13b**] sont pratiquement figées. Comment peut-on expliquer ce manque de flexibilité des molécules ?

2.5. Quelle relation d'isomérie existe-t-il entre [**13**] et [**13b**] ? Justifier très soigneusement.

2.6. Pourquoi, selon vous, les auteurs signalent-ils que la molécule [**13**] est probablement plus stable que [**13b**] ?

2.7. D'après le commentaire des auteurs, le passage de [**11**] à [**13**] constitue-t-il une réaction renversable ? Expliquer.

Déplacements chimiques en RMN du proton