

ÉCOLE POLYTECHNIQUE
ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE INDUSTRIELLES

CONCOURS D'ADMISSION 2000

FILIÈRE **PC**

COMPOSITION DE CHIMIE

(Durée : 4 heures)

L'utilisation des calculatrices n'est pas autorisée.
 L'épreuve comporte **deux problèmes indépendants**.

I - Synthèse biomimétique d'un précurseur de la progestérone

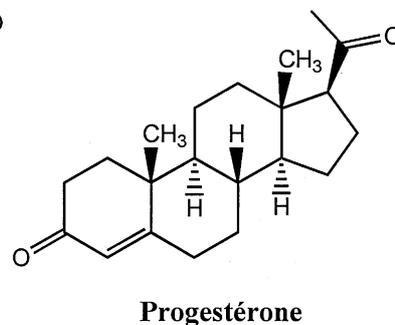
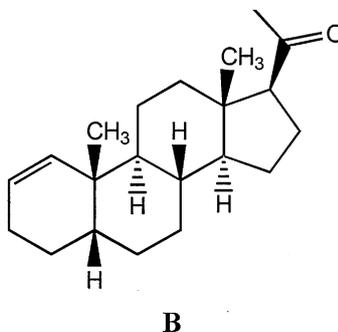
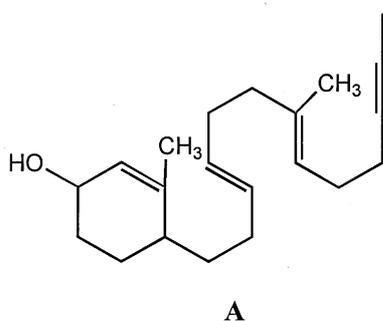
Pour alléger l'écriture, les candidats pourront ne faire figurer dans la représentation des molécules que la partie qui intervient dans la réaction considérée, tout en précisant la lettre qui désigne cette molécule.

Données

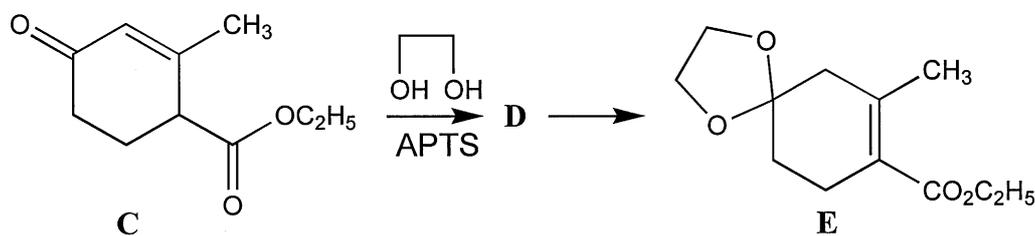
Déplacements chimiques (ppm) en RMN de quelques types de protons de molécules organiques

CH ₃ -C	0,9-1	CH ₂ =C	4,5-6
CH ₃ -C=C	1,6-2,1	-CH=CH-(cyclique)	5,2-6
-CH ₂ -C=O	2,1-2,5	-CH-C=O	2,4-2,8

Les réactions enzymatiques, à la fois par leur ingéniosité et leur grande sélectivité, ont inspiré les chimistes qui ont cherché à les reproduire de manière classique pour synthétiser plus efficacement des molécules jusqu'alors très difficiles à obtenir. Ainsi, des chercheurs ont développé la synthèse d'une hormone, la progestérone, en utilisant comme étape clé la cyclisation électrophile biomimétique du triénynol **A** en Δ^1 -5 β -pregnen-20-one, **B**.



1. La synthèse de **B** débute par le chauffage du cétoester **C**, représenté ci-dessous, avec de l'éthane-1,2-diol dans le toluène, en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique (noté APTS). Le produit **D** obtenu est alors transformé in situ en composé **E** :



a) Donner la formule semi-développée de **D** ; préciser la nature de la réaction correspondant à la formation de **D**, puis détailler son mécanisme.

b) Quelle relation d'isomérisie existe-t-il entre les produits **D** et **E**? Indiquer de manière simple comment l'utilisation de la RMN proton permettrait d'attribuer à **E** sans ambiguïté la structure ci-dessus.

c) Proposer un mécanisme illustrant la formation de **E** à partir de **D**. Pourquoi l'isomère **E** est-il plus stable que **D** ?

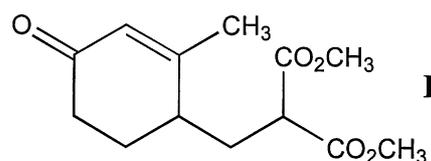
2. **E** est ensuite réduit par un excès d'« aluminohydrure de lithium » (LiAlH_4) dans l'éthoxyéthane anhydre pour fournir **F**, de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$, qui est déshydraté en présence d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 % dans le tétrahydrofurane (noté THF). Le produit **G** alors isolé, de formule brute $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$, présente en infrarouge une bande intense à 1680 cm^{-1} et aucune bande au-delà de 3000 cm^{-1} . En RMN proton, on observe en particulier un pic à 5,4 ppm qui intègre pour deux protons, un pic à 5,9 ppm qui compte pour un proton, et un pic singulet à 2,1 ppm intégrant pour trois hydrogènes.

a) Donner la formule semi-développée de **F**.

b) Montrer que les données fournies sont compatibles avec la formation, après hydrolyse de la fonction acétal de **F** en **F'**, d'une diénone conjuguée (cétone conjuguée avec deux doubles liaisons éthyléniques) dont on précisera la formule semi-développée, ainsi que le mécanisme de formation.

c) Indiquer pourquoi il est nécessaire de protéger la fonction cétone dans la première étape de cette synthèse.

3. L'action d'une quantité équimoléculaire de méthanolate de sodium sur le malonate de diméthyle $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ dans le méthanol donne un réactif **H**, que l'on fait réagir mole à mole avec **G** pour obtenir après neutralisation le composé **I** ci-contre.



a) Justifier le fait que le malonate de diméthyle possède des hydrogènes à caractère acide. Quel est le réactif **H** formé ?

b) Indiquer les autres sites possibles d'addition nucléophile du réactif **H** sur la molécule **G**, et donner les structures des produits qui seraient alors obtenus.

c) Par analogie avec la réaction d'addition d'un nucléophile carboné sur une α -énone, proposer un mécanisme expliquant la formation de **I**.

4. On donne les orbitales moléculaires obtenues par un calcul de Hückel sur **G** modélisé par la 4,5-diméthylhexan-3,5-diène-2-one, de formule brute $C_8H_{12}O$. Chaque substituant méthyle est décrit dans cette modélisation comme un hétéroatome à deux électrons défini par les paramètres $\alpha_{Me} = \alpha + 2\beta$ et $\beta_{C-Me} = 0,7\beta$. L'atome d'oxygène est défini par les paramètres $\alpha_O = \alpha + \beta$ et $\beta_{CO} = \beta$, β étant une grandeur négative. Seuls les coefficients sur l'oxygène et les carbones éthyléniques ont été tabulés ; la numérotation des carbones est celle de la nomenclature.

orbitale n°	1	2	3	4	5	6	7	8
E	$\alpha + 2,52\beta$	$\alpha + 2,36\beta$	$\alpha + 2,18\beta$	$\alpha + 1,56\beta$	$\alpha + 1,18\beta$	$\alpha + 0,64\beta$	$\alpha - 0,35\beta$	$\alpha - 1,23\beta$
O	0,188	0,259	0,036	-0,617	-0,410	0,404	0,319	0,259
C ₂	0,285	0,353	0,042	-0,347	-0,073	-0,147	-0,429	-0,577
C ₃	0,258	0,094	-0,061	-0,314	0,280	-0,550	-0,260	0,362
C ₄	0,364	-0,130	-0,174	-0,143	0,403	-0,202	0,519	0,132
C ₅	0,312	-0,225	0,165	-0,070	0,435	0,349	0,189	-0,504
C ₆	0,124	-0,095	0,076	-0,045	0,370	0,549	-0,545	0,411

Énergies et coefficients des orbitales moléculaires π de la 4,5-diméthylhexan-3,5-diène-2-one

a) Après avoir précisé la formule semi-développée de la 4,5-diméthylhexan-3,5-diène-2-one, identifier ses orbitales frontières.

b) Quelle est l'orbitale à considérer pour étudier la réactivité de cette molécule avec un nucléophile comme l'anion du malonate de diméthyle ? Sur quel carbone se fera préférentiellement l'addition d'un tel nucléophile ? Justifier.

c) D'après cette analyse, **I** est-il le produit majoritaire attendu ? Quel autre facteur peut orienter la réaction vers la formation de ce produit ?

5. Le composé **I**, d'abord saponifié par une solution de soude, est ensuite chauffé en présence d'acide chlorhydrique. Cette réaction qui s'accompagne d'un dégagement gazeux donne naissance au produit **J** de formule brute $C_{10}H_{14}O_3$. **J** chauffé dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS engendre la formation de **K**.

a) Schématiser la séquence de réactions qui mène à **K**. Quelle est la nature du gaz dégagé ?

b) Détailler le mécanisme de l'étape au cours de laquelle se produit ce dégagement gazeux.

6. Le groupement cétone de **K** est ensuite protégé par réaction avec un excès d'éthane-1,2-dithiol ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$) dans le méthanol, en présence de trifluorure de bore complexé par l'éthoxyéthane : $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$. Le composé **L** obtenu (de formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$), possède une grande stabilité à la fois en milieu basique et en milieu acide. Son spectre de RMN du proton présente notamment des déplacements chimiques caractéristiques à 1,7 ppm et 5,6 ppm qui correspondent à deux singulets intégrant dans un rapport 3 : 1.

a) Sachant que l'éthane-1,2-dithiol donne avec un groupement carbonyle une réaction équivalente à celle de l'éthane-1,2-diol (cf. question 1.a)), en déduire la formule semi-développée du produit **L**, en accord avec les données RMN ci-dessus.

b) Rappeler les structures électroniques des atomes de bore et de fluor. En déduire la formule de Lewis de BF_3 , ainsi que sa géométrie. Quelle propriété cela met-il en évidence, permettant notamment d'expliquer le type de complexe que BF_3 donne avec l'éthoxyéthane ?

c) En déduire le rôle de BF_3 dans la réaction de protection du groupement cétone de **K**.

d) Quel composé **L'** obtiendrait-on par action de l'éthane-1,2-diol en présence d'APTS sur **K** ?

7. **L**, après hydrolyse basique à température ambiante, conduit à **M** qui est chauffé dans l'acétate d'éthyle avec une quantité équimoléculaire de (*R*)-(+)-1-phényléthanamine. Par refroidissement, il cristallise un sel **N**, qui est purifié par trois recristallisations successives. **N**, dont la configuration absolue des carbones asymétriques est (*R*, *R*), est ensuite traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique pour conduire, après extraction avec de l'acétate d'éthyle, à **O** qui présente un pouvoir rotatoire spécifique positif.

a) Rappeler la signification des préfixes (*R*) et (+). Donner la formule topologique de la (*R*)-(+)-1-phényléthanamine.

b) Donner la formule semi-développée de **M**. Possède-t-il des carbones asymétriques ? Préciser, en justifiant, si ce composé est optiquement pur.

c) Expliquer pourquoi il est possible d'isoler **N** cristallisé. Quelle est sa formule topologique ? Pourquoi faut-il purifier **N** par recristallisation ?

d) Quelle est la formule topologique de **O** ? Comment s'appelle l'opération qui permet d'obtenir **O** à partir de **M** ?

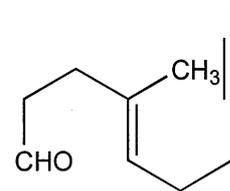
8. **O** est maintenant réduit avec un excès de LiAlH_4 dans le THF pour donner **P** qui est traité par un équivalent de TsCl (chlorure de l'APTS) dans la pyridine pour fournir **Q**. L'action d'une solution saturée d'iodure de sodium dans la propanone sur **Q** conduit à **R** qui, après extraction, est opposé à la triphénylphosphine pour donner naissance à **S**, de formule brute $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{IPS}_2$.

a) Donner les structures des composés **P** à **S**.

b) Préciser les mécanismes permettant la transformation de **P** en **Q**, et de **Q** en **R**.

c) Quelle est la nature de la réaction conduisant à **S**? Justifier.

9. A une suspension de **S** dans le THF à basse température est ajouté un léger excès de phényllithium en solution dans le THF, puis une quantité équimoléculaire de l'aldéhyde représenté ci-contre. Un traitement ultérieur (appelé modification de Schlosser) permet d'obtenir, au lieu du mélange **T** + **T'** attendu, le composé **T** très majoritaire, de formule brute $C_{23}H_{34}S_2$, qui possède deux doubles liaisons de configuration *E*, et qui est le précurseur direct de la molécule **A**. Rappeler le nom de la réaction qui conduit à **T**, puis écrire les équations-bilan correspondant à la formation de **T**.

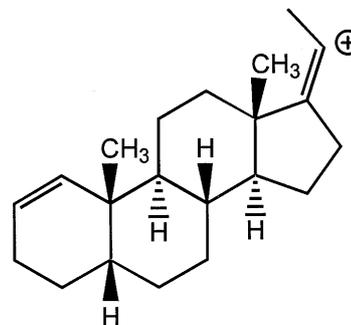


10. Après déprotection de la fonction cétone de **T**, puis réduction, l'alcool **A** obtenu est agité en milieu acide dans un solvant ionisant pour fournir **B** optiquement pur avec un bon rendement.

a) Imaginer un mécanisme, faisant intervenir le carbocation ci-après, qui permette d'expliquer la formation de **B** par cyclisation concertée de **A** (on ne tiendra pas compte de la stéréochimie).

b) Combien de centres asymétriques sont créés et contrôlés au cours de cette étape?

c) Quel composé obtiendrait-on si la synthèse avait été poursuivie avec **M** à la place de **O**?



* *

II - Dosages par spectrophotométrie UV-Visible

Les parties 3 et 4 de ce problème peuvent être traitées dans un ordre quelconque. Dans l'écriture symbolique des différentes formes acido-basiques, les charges éventuelles sont omises pour simplifier l'écriture.

Les indicateurs colorés acido-basiques, appelés aussi molécules sondes de pH, sont des molécules dont les propriétés spectroscopiques, en général l'absorption dans l'UV-visible, dépendent du pH de la solution. Elles présentent l'avantage d'être efficaces à des concentrations très faibles. Cette technique est l'une des rares permettant une mesure de pH dans des volumes inférieurs aux mm^3 et allant jusqu'au μm^3 . Le problème montrera comment de telles sondes sont étudiées, puis comment elles peuvent être utilisées pour une étude cinétique.

Dans tout le problème, la longueur de la cuve l est prise égale à 1 cm, et le solvant est l'eau.

Première partie : généralités

Une solution de colorant de concentration c , absorbant à une longueur d'onde λ , avec un coefficient d'absorption molaire ε , est placée dans une cuve de longueur l à l'intérieur d'un spectromètre UV-visible. A partir du rapport de l'intensité mesurée I sur l'intensité initiale I_0 , on peut définir l'absorbance A , ou densité optique.

1. Quelle relation existe-t-il entre I , I_0 et A ? Rappeler la loi de Beer-Lambert.

2. Une solution de concentration $c = 1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ présente une absorbance de 0,020 dans une cuve de trajet optique 1 cm. Quel est le coefficient d'absorption molaire ε de la molécule, exprimé en $\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$? Sachant qu'il n'est pas possible de mesurer des absorbances supérieures à 2, quelle est la concentration maximale que l'on puisse mesurer? Commenter cette valeur.

3. Montrer que pour une solution contenant n espèces X_i , de concentrations respectives c_i , et de coefficients d'absorption molaire respectifs ε_i , l'absorbance de la solution est $l(\sum c_i \varepsilon_i)$. En déduire l'absorbance A pour une solution de deux composés en fonction de l , ε_1 , ε_2 , la concentration totale c_0 et de x_1 , la fraction molaire en X_1 , définie comme le rapport du nombre de moles de X_1 au nombre total de moles $X_1 + X_2$.

4. Les dérivés des phénols sont utilisés comme sondes de pH grâce à leurs propriétés spectroscopiques et acido-basiques. Quelle caractéristique possèdent les molécules qui présentent une bande d'absorption dans l'UV-visible? Quel est le phénomène à l'origine de cette absorption? Les composés aromatiques font-ils partie de cette famille? Pourquoi?

Deuxième partie : dosage d'un acide faible

Le *p*-nitrophénol est un acide faible. Son pK_a , voisin de 7, peut être déterminé par dosage pHmétrique et par dosage spectrophotométrique. La figure 1 montre la courbe de titrage de 10 mL d'une solution de *p*-nitrophénol de concentration $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ par de la soude $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$. Les courbes de répartition des deux formes acide-base conjuguées, obtenues par simulation, sont également représentées (pourcentages rapportés à l'échelle de droite).

1. Comment expliquez vous la très faible amplitude du saut de pH autour du point d'équivalence?

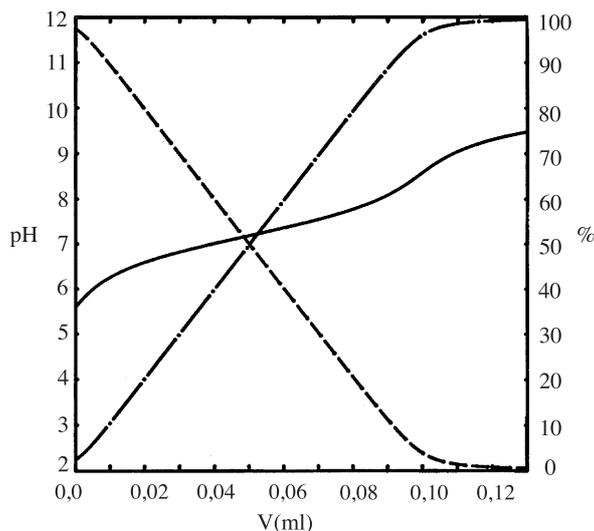


Figure 1

2. Quelles sont les conditions, satisfaites ici, faisant que l'on ait $\text{pH} = \text{pKa}$ à la demi-équivalence? Quelle difficulté expérimentale voyez-vous néanmoins à l'utilisation de cette méthode pour la détermination du pKa , dans le cas où la concentration du *p*-nitrophénol ne serait pas connue avec une grande précision? On désigne par x le rapport du nombre de moles de soude ajouté au nombre de moles de *p*-nitrophénol initial. Que vaut $d(\text{pH})/dx$ pour $x = 0,5$? Si l'on admet que x ne peut être déterminé qu'à 10% près, quelle sera l'incertitude résultante sur la détermination de pKa ? On prendra $\ln(10) = 2,30 = 1/0,435$.

Le titrage précédent est suivi par spectrophotométrie UV-visible. On obtient les courbes de la figure 2.

3. Les longueurs d'onde des deux maximums observés sur la figure 2 sont respectivement 310 et 390 nm. Identifier les deux formes du *p*-nitrophénol correspondantes.

4. Lorsque, à une longueur d'onde λ_{iso} , les deux espèces ont le même coefficient d'absorption molaire ϵ_{iso} , on observe sur les différents spectres un point particulier appelé point isobestique. Identifier ce point sur la figure 2. Justifier votre réponse.

5. La figure 3 donne les points représentant la variation de l'absorbance A_1 à 310 nm en fonction de l'absorbance A_2 à 390 nm. Soit $\epsilon_{i,\text{BH}}$ et $\epsilon_{i,\text{B}}$ les coefficients d'absorption molaire du *p*-nitrophénol (BH) et du phénate (B) à une longueur d'onde λ_i , calculer A_i , l'absorbance à cette longueur d'onde. En déduire que la relation suivante est vraie quel que soit le pH :

$$A_1(\epsilon_{2,\text{B}} - \epsilon_{2,\text{BH}}) = A_2(\epsilon_{1,\text{B}} - \epsilon_{1,\text{BH}}) - l c_0 (\epsilon_{1,\text{B}} \epsilon_{2,\text{BH}} - \epsilon_{1,\text{BH}} \epsilon_{2,\text{B}})$$

Comparer avec les données expérimentales.

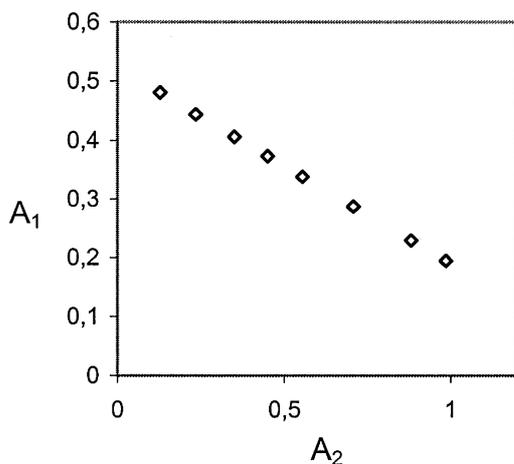


Figure 3

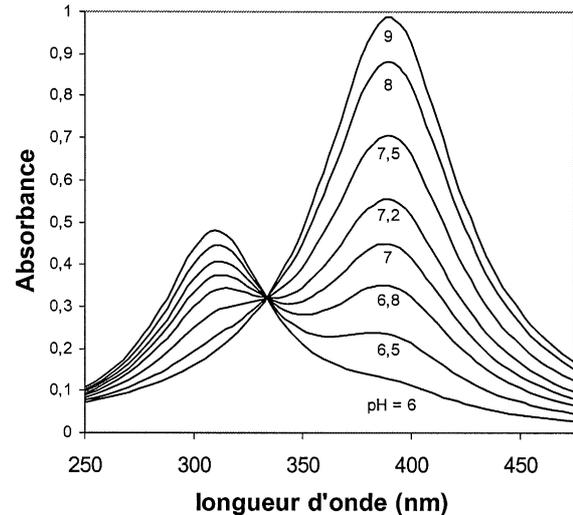


Figure 2

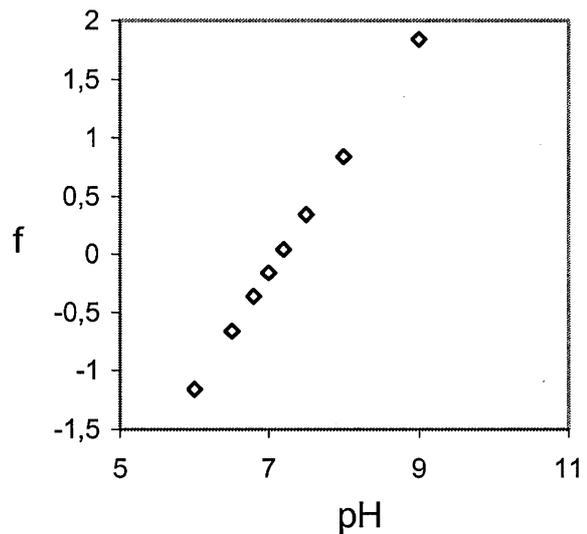


Figure 4

6. Montrer qu'il existe une relation linéaire entre la fonction

$$f = \log[(A_1 - l \varepsilon_{1,BH} c_0) / (l \varepsilon_{1,B} c_0 - A_1)]$$

et le pH. On donne sur la figure 4 les variations de f en fonction du pH. En déduire le pKa du *p*-nitrophénol. Comparer la précision de cette méthode avec celle résultant d'un dosage simple pHmétrique.

Troisième partie : application au dosage d'un diacide faible

Sous sa forme neutre de formule ci-contre symbolisée ensuite par HA, la 4-deoxypyridoxine est un ampholyte (composé amphotère).

On considère le titrage de 10 mL d'une solution de la forme acide de la 4-deoxypyridoxine ($c_1 = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), isolée sous forme de son chlorhydrate, par de la soude $0,01 \text{ mol L}^{-1}$. La courbe de titrage est représentée sur la figure 5, de même que les courbes de répartition des différentes formes acido-basiques.

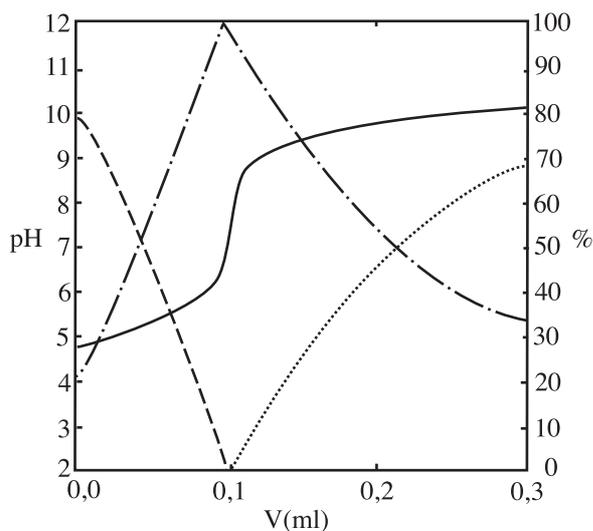
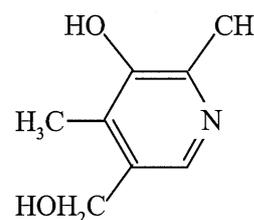


Figure 5

1. Sachant que le pK_A du couple pyridinium/pyridine RNH^+/RN est voisin de 5 et le pK_A du phénol/phénolate est voisin de 10, établir un diagramme de prédominance des différentes formes en fonction du pH, en faisant figurer les formules semi-développées.

2. En considérant la figure 5, interpréter :

a) la composition réelle de la solution au point de départ ;

b) la présence d'un seul saut de pH visible, lequel permet néanmoins de déterminer la concentration c si elle n'est pas connue avec précision ;

c) le non-passage de la courbe de titrage par les points $pH = pK_i$ aux deux points de demi-équivalence.

3. Que peut-on conclure de la détermination des pK_i par cette méthode ?

4. Ce dosage est suivi en même temps par spectrophotométrie UV-visible. On observe expérimentalement que toutes les courbes d'absorption ne passent pas par un point répondant à la définition précédente d'un point isobestique. Proposer une interprétation.

5. La figure 6 montre la variation de l'absorbance A_4 à 316 nm en fonction de l'absorbance A_3 à 247 nm.

Quelques valeurs sont regroupées dans le tableau I. Chaque branche de la figure 6 est imputable à la présence de deux formes acido-basiques conjuguées. Préciser lesquelles en justifiant votre réponse.

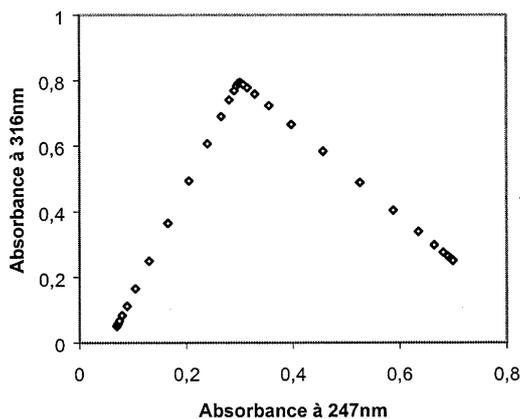


Figure 6

pH	A_3	A_4	f_1	f_2
5	0.152	0.316	-0.260	
5.2	0.177	0.399	-0.060	
5.4	0.203	0.485	0.140	
5.6	0.228	0.565	0.340	
6	0.265	0.684	0.741	
9	0.353	0.728		-0.820
9.5	0.429	0.622		-0.320
9.7	0.473	0.563		-0.120
9.9	0.518	0.500		0.080
10.1	0.562	0.439		0.280
10.3	0.600	0.387		0.480

Tableau I

6. On peut définir deux fonctions

$$f_1 = \log[(A_3 - l\varepsilon_{3,AH_2}c_1)/(l\varepsilon_{3,AH}c_1 - A_3)]$$

et

$$f_2 = \log[(A_3 - l\varepsilon_{3,AH}c_1)/(l\varepsilon_{3,A}c_1 - A_3)]$$

où ε_{3,AH_2} , $\varepsilon_{3,AH}$ et $\varepsilon_{3,A}$ désignent respectivement les coefficients d'absorption molaire de la forme acide, amphotère et basique à 247nm. Expliquer pourquoi f_1 est nulle pour $\text{pH} = \text{pK}_1$ et f_2 est nulle pour $\text{pH} = \text{pK}_2$. En déduire les pKa de la 4-deoxyribose. Quelle est la précision de cette méthode ?

Quatrième partie : étude cinétique de la diffusion membranaire

Les vésicules ou liposomes sont des assemblées de molécules qui s'organisent en bicouches formant elles mêmes une enveloppe fermée de forme sphérique. Le compartiment intérieur d'une vésicule est donc séparé de l'extérieur, c'est-à-dire de la solution, par la bicouche lipidique, et

la vésicule se comporte donc comme un micro réservoir dont la taille est inférieure au micron. Ces vésicules sont utilisées pour encapsuler et transporter des principes actifs dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques. La diffusion des molécules au travers de la membrane permet une libération lente et contrôlée de ces molécules.

Le compartiment interne des vésicules est rempli d'une solution de pH initial pH_i et d'une sonde indicatrice de pH dont la constante d'acidité est K_A . Le pH extérieur des vésicules est initialement identique à celui à l'intérieur, mais la solution extérieure ne contient pas d'indicateur coloré. A un instant $t = 0$, on acidifie brusquement le milieu à un pH final pH_f .

1. Quels sont les pH mesurés respectivement par le pH-mètre et par absorptiométrie ? Sont-ce les mêmes ? La diffusion des protons au travers de la membrane est lente. Le volume extérieur étant très grand devant le volume intérieur des vésicules, comment la mesure de pH par spectrophotométrie permet-elle d'étudier cette diffusion ? On pourra s'appuyer sur un schéma.

2. Soient c_0 la concentration totale de sonde et $h = [\text{H}^+]$. Etablir la relation suivante :

$$g = (A - lc_0\varepsilon_B)/(lc_0\varepsilon_{BH} - A) = \alpha h$$

et déterminer la constante α .

3. Le graphe de g en fonction du temps donne une droite. La concentration en protons à l'intérieur de la vésicule varie-t-elle linéairement ou exponentiellement ?

4. La pente de cette droite est 10 s^{-1} . Sachant que $\text{pK}_a = 7$, quelle est la vitesse d'augmentation de la concentration des protons à l'intérieur des vésicules en $\text{mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$? Combien de temps faut-il pour que la concentration en protons augmente de $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$?

* *
*