

CHIMIE

Durée : 3 heures

L'usage d'une calculatrice est autorisé pour cette épreuve.

Chaque candidat est responsable de la vérification de son sujet d'épreuve : pagination et impression de chaque page. Ce contrôle doit être fait en début d'épreuve. En cas de doute, le candidat doit alerter au plus tôt le surveillant qui vérifiera et, éventuellement, remplacera le sujet.

Ce sujet comporte 15 pages numérotées de 1 à 15.

Si, au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il le signale sur sa copie et poursuit sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il a été amené à prendre.

AU PLUS PRÈS DE LA FAUNE ET DE LA FLORE SOUS-MARINE

D'abord en apnée, puis à l'aide de dispositifs ingénieux comme le scaphandre à casque et, plus tard, grâce au scaphandre autonome, il a été possible d'évoluer plus longtemps sous l'eau. Ces dispositifs ont servi des causes diverses : la réparation sous-marine (ponts, coques de bateau), les besoins militaires, mais aussi l'archéologie et la biologie marine.

L'observation et la connaissance des espèces sous-marines a donné lieu à d'importantes avancées dans le domaine de la chimie et de la biochimie : on peut par exemple citer le prix Nobel de chimie 2008 attribué à Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Tsien pour leur découverte et le développement de la protéine fluorescente verte, connue sous le sigle anglophone « GFP ». Il reste aujourd'hui d'actualité de s'interroger sur la façon d'approcher au plus près la faune et la flore sous-marine tout en tâchant de minimiser la perturbation de celles-ci, et ainsi poursuivre les recherches visant à s'inspirer des molécules du vivant.

Le sujet comporte **deux parties indépendantes**. La première traite du fonctionnement d'un dispositif subaquatique permettant de plonger sans libération de bulles, appelé recycleur. La deuxième aborde la synthèse d'une toxine dérivant d'une cyanobactérie qui peut être présente sur des coraux, toxine prometteuse pour une utilisation thérapeutique dans le cadre de la lutte contre le cancer. Dans chacune des parties, les **sous-parties sont également indépendantes**.

1. LA PLONGÉE AU RECYCLEUR

Dans le cas du scaphandre traditionnel, le plongeur respire un gaz comprimé situé dans une bouteille par l'intermédiaire d'un détendeur. Le gaz est ensuite expiré et rejeté dans le milieu extérieur, d'où l'appellation scaphandre « en circuit ouvert ».

À l'inverse, le recycleur vise à réutiliser les gaz expirés, et constitue donc un circuit fermé (ou semi-fermé, selon le type de recycleur). Ce faisant, le plongeur n'émet plus de bulles, et est bien plus silencieux. Cela facilite l'approche de la faune, moins gênée par les observateurs sous-marins. Plusieurs

paramètres importants de la plongée sont également modifiés, comme l'équilibre du plongeur sous l'eau, ou encore le temps de plongée – qui est augmenté.

L'enjeu du recycleur est de capter une partie du dioxyde de carbone qui s'accumulerait au fil des expirations dans le circuit grâce à un filtre à chaux sodée, et de contrôler la composition du mélange de gaz que respire le plongeur (Figure 1) ¹.

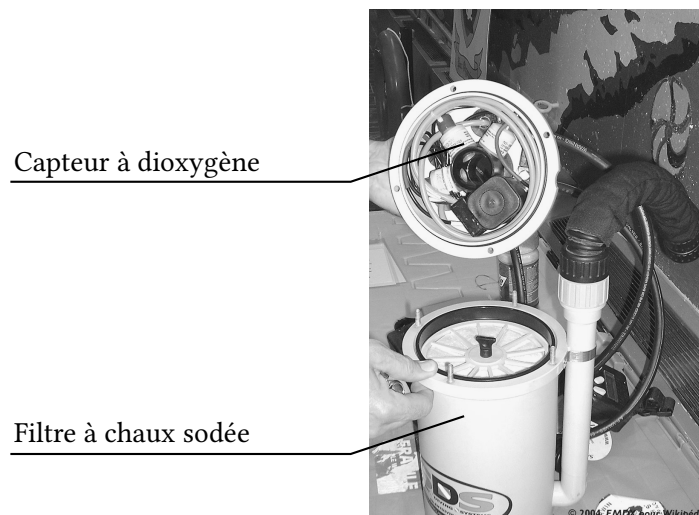


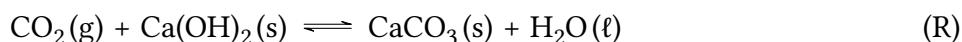
FIGURE 1 – Cartouche-filtrante de dioxyde de carbone (CO₂) d'un scaphandre-recycleur "Inspiration" montrant les trois capteurs de niveau de dioxygène (O₂).

1. A. Principe de la captation du CO₂ au sein d'un recycleur

La captation du dioxyde de carbone au sein du circuit d'air du recycleur peut se faire à l'aide d'un « filtre à chaux sodée ». Il s'agit d'un cylindre contenant de la chaux sodée : des granulats constitués d'hydroxyde de calcium (Ca(OH)₂), d'eau, et d'hydroxyde de sodium (NaOH) – ce dernier faisant office de catalyseur. Les filtres à chaux sodée sont également utilisés dans le milieu médical, notamment pour capter le CO₂ au sein du circuit respiratoire auquel est connecté le patient lors d'une anesthésie générale.

Composition en masse des granulats : hydroxyde de calcium (Ca(OH)₂), environ 80 % ; eau, 10 à 20 % ; hydroxyde de sodium (NaOH), 3 à 4 %.

Le dioxyde de carbone diffuse au travers des porosités des granulats, au sein desquelles on considérera qu'il se produit la réaction (R) suivante :



Cette réaction n'est possible qu'en présence d'eau, d'où le fait que cette dernière apparaisse dans la composition initiale de la chaux sodée.

1. Le calcium se trouve dans la quatrième période et la deuxième colonne du tableau périodique. En déduire la configuration électronique de valence de l'atome de calcium dans son état fondamental, ainsi que la charge de l'ion calcium le plus communément formé.

1. Adapté de la source WIKIPÉDIA :
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Plongee-RecycleurInspiration_20030221-160219-CartoucheFiltrante.jpg

2. Écrire l'équation de formation du dioxyde de carbone aqueux à partir du dioxyde de carbone gazeux.
3. Expliquer la formation des ions carbonate, nécessaires à la précipitation du carbonate de calcium CaCO_3 , à partir du dioxyde de carbone aqueux. Écrire les équations associées en précisant la nature des réactions mises en jeu et le rôle du dioxyde de carbone aqueux.
4. Exprimer puis calculer l'enthalpie standard de la réaction (R) à 298 K.
5. Exprimer puis calculer l'enthalpie libre standard de la réaction (R) à 298 K.
6. En déduire la valeur de la constante d'équilibre associée à la réaction (R), à 298 K. Commenter.
Dans un cours de plongée niveau 4, on trouve la mention suivante : « l'air chaud et humide [du recycleur] est vraiment plus agréable (effet "chaux sodée") comparé à l'air froid et sec du circuit ouvert [plongée en bouteille classique] »
7. À partir des réponses précédentes, justifier chacun des deux points soulignés.
8. Estimer la durée d'utilisation d'un filtre contenant 2,5 kg de granulats (dont la composition correspond à celle donnée en début de partie), dans le cas d'une production de $1,6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ de CO_2 par l'utilisateur, à pression 1,0 bar et à 298 K. *Toute démarche de résolution sera prise en compte.*
9. En pratique, on constate que la durée d'utilisation d'un filtre est plus faible que celle qui a été calculée précédemment. Proposer une explication au fait que le CO_2 entrant dans le filtre à chaux sodée n'ait pas été intégralement fixé à la sortie du filtre. On considérera les mêmes conditions qu'à la question précédente.

1. B. Vérification de la cartouche de chaux sodée à l'issue d'une plongée

On trouve dans le mode d'emploi du recycleur SF2 ECCR, les indications suivantes concernant la durée d'utilisation de la chaux :

« La durée de vie de la chaux d'un filtre dépend de nombreux facteurs. La capacité d'absorption dépend principalement du type ou du fabricant, mais aussi du stockage, du remplissage du filtre, des conditions d'immersion, de la température, de l'effort, etc. [...] Un mauvais stockage entraîne un assèchement et donc une perte de réactivité de la chaux. La chaux fraîche, si elle n'est pas stockée de manière étanche, aura séché au plus tard au bout de 4 semaines. En outre, la chaux se lierait au CO_2 de l'air et perdrait ainsi sa capacité d'absorption. Un épurateur rempli ne doit donc pas rester trop longtemps en place. Cela ne pose pas de problème pour une plongée répétitive le week-end, mais il faut le remplacer au plus tard au bout de 2 semaines. »

On s'intéresse dans cette partie à l'analyse de la chaux sodée d'un filtre à l'issue d'une plongée, en particulier à la détermination de la composition en hydroxyde de calcium Ca(OH)_2 et carbonate de calcium CaCO_3 . L'équipe de B. Rogalewicz a publié en 2020 une étude² de même nature dans le contexte médical. Leur procédure inclut notamment :

- des analyses par titrage après dissolution d'un échantillon dans l'eau ;
- une analyse de la décomposition du solide à température élevée.

2. *Investigation and Possibilities of Reuse of Carbon Dioxide Absorbent Used in Anesthesiology*, Rogalewicz B, Czyłkowska A, Anielak P, Samulkiwicz P, Materials (Basel). 2020 Nov 9; 13 (21) : 5052

1. B. 1. Titre alcalimétrique

L'analyse de l'échantillon par titrage est rapportée dans la publication comme suit :

L'échantillon est d'abord broyé à l'aide d'un mortier, puis 1,0 g de poudre est placé dans 1 L d'eau distillée. L'ensemble est laissé sous agitation pendant 24 h. La suspension qui en résulte est ensuite titrée à l'aide d'une burette automatique par une solution d'acide chlorhydrique (H_3O^+ , Cl^-) à $c_a = 2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ en présence d'un indicateur coloré, de sorte à déterminer l'alcalinité P (en présence de Phénolphthaléine) et l'alcalinité M (en présence d'orange de méthyle, « Methylorange » en anglais). Trois portions de poudre ont été analysées pour chaque échantillon, de sorte à garantir la répétabilité des résultats.

Le pH de la suspension avant son titrage est élevé (environ 12).

On considère que l'échantillon de granulats étudié correspond à une chaux sodée à demi-usagée, c'est-à-dire que la moitié de l'hydroxyde de calcium $\text{Ca}(\text{OH})_2$ a été transformée en carbonate de calcium CaCO_3 . On néglige pour les questions suivantes la présence d'autres espèces que le carbonate de calcium CaCO_3 et l'hydroxyde de calcium $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dans la poudre, et l'on cherche à déterminer quelle(s) espèce(s) constitue(nt) le solide de la suspension.

10. Exprimer puis calculer la quantité de matière en chacun des deux solides au sein de la masse $m_0 = 1,0 \text{ g}$ de poudre de granulats broyés. En déduire les concentrations en ions calcium et en ions carbonate prévues dans la solution préparée si la dissolution était totale.
11. Justifier pourquoi à $\text{pH} = 12$, il n'est pas nécessaire de prendre en compte les propriétés acido-basiques des ions carbonate dans le cadre de l'étude de la dissolution de $\text{CaCO}_3(\text{s})$.
12. Démontrer que, dans ces conditions, l'hydroxyde de calcium $\text{Ca}(\text{OH})_2(\text{s})$ ne peut pas exister, à la différence du carbonate de calcium $\text{CaCO}_3(\text{s})$.

Afin de comprendre le principe de la détermination des alcalinités P et M mentionnées dans l'article et les informations que ces données apportent, on s'intéresse maintenant à un système simplifié homogène, où le carbonate de calcium CaCO_3 et l'hydroxyde de calcium $\text{Ca}(\text{OH})_2$ se trouvent intégralement sous forme dissoute.

À l'aide d'un logiciel adapté, on réalise la simulation du suivi pH-métrique du titrage d'un échantillon de chaux sodée demi-usagée selon le protocole de l'article, en négligeant toute présence de solide à l'état initial (Figure 2).

13. Faire l'inventaire des ions initialement présents dans la solution avant l'ajout de titrant.
14. Justifier le choix des deux indicateurs utilisés par les auteurs.
15. En vous appuyant sur la courbe, identifier les espèces présentes en solution à l'issue du virage de la phénolphthaléine, puis à l'issue de celui de l'orange de méthyle. En déduire, pour le virage de chacun des deux indicateurs colorés, la ou les équation(s) support de titrage correspondante(s).
16. Montrer que la connaissance des deux volumes correspondant aux virages respectifs de la phénolphthaléine et de l'orange de méthyle permet de déterminer la concentration initiale en ions hydroxyde et en ions carbonate. *Seules les expressions littérales sont attendues, sans relevé de valeur ni application numérique.*

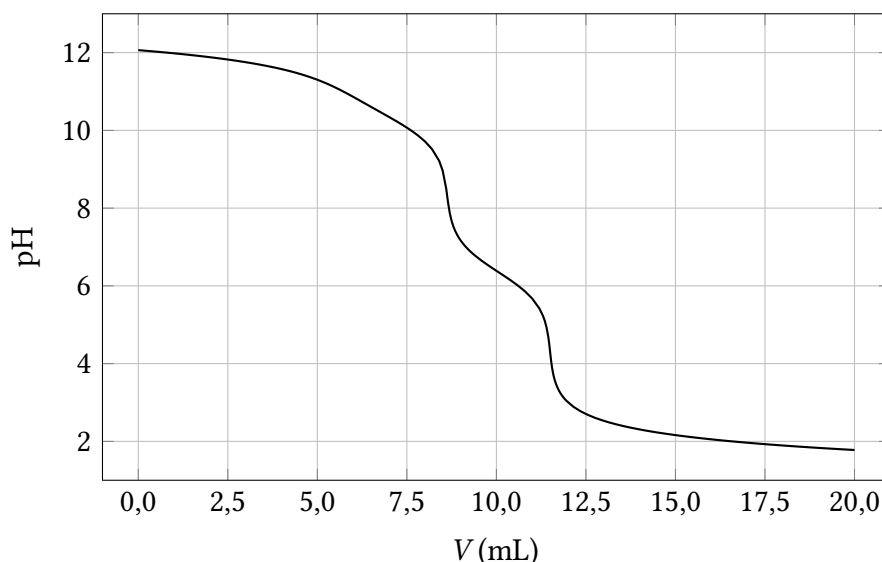


FIGURE 2 – Simulation du titrage correspondant à l’analyse d’une chaux sodée demi-usagée.
Tous les solides sont considérés totalement dissous à l’état initial.

Une autre méthode d’analyse du solide mise en avant par les auteurs de la publication est l’étude de sa décomposition thermique, dont les résultats sont présentés dans la sous-partie suivante.

1. B. 2. Décomposition thermique et comparaison des échantillons

L’analyse de la décomposition thermique des échantillons est faite en plaçant le solide dans une enceinte au sein de laquelle la température est augmentée de manière contrôlée ($4^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$). Un dispositif permet de mesurer la masse du solide au fil de l’expérience. On trace alors le rapport entre la masse m de l’échantillon et la masse initiale m_i , exprimé en pourcentage, en fonction de la température de l’enceinte.

Les auteurs rapportent avoir, dans un premier temps, réalisé les courbes d’analyse pour un échantillon d’hydroxyde de calcium $\text{Ca}(\text{OH})_2(\text{s})$ pur, puis pour le carbonate de calcium $\text{CaCO}_3(\text{s})$ pur (Figure 3).

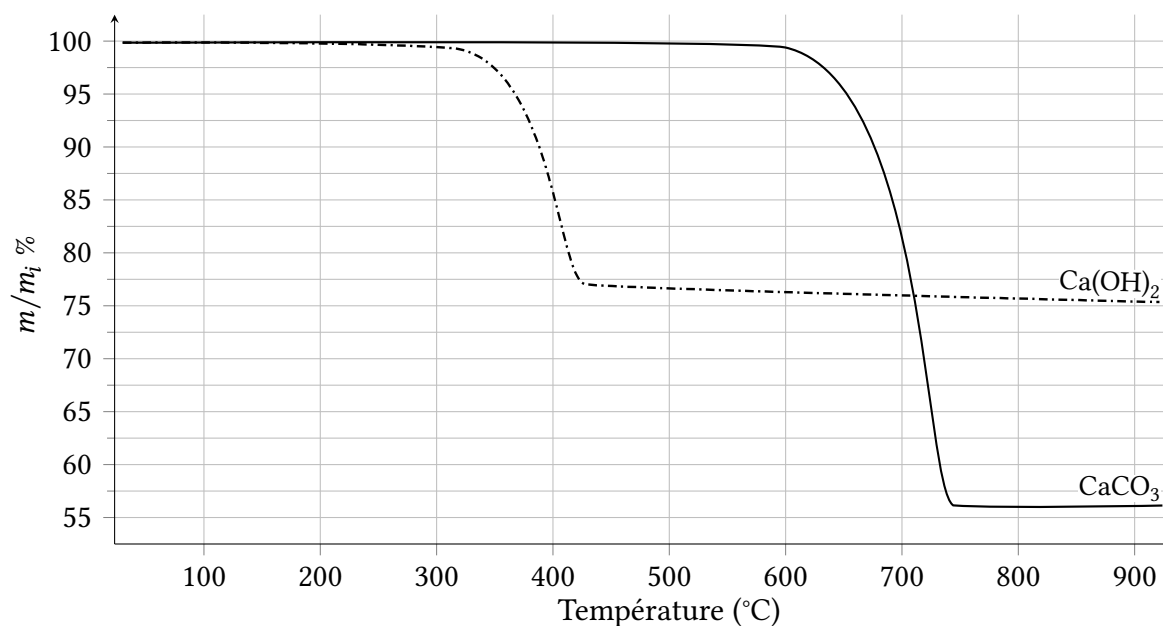


FIGURE 3 – Courbes d’analyse de la décomposition thermique de l’hydroxyde de calcium $\text{Ca}(\text{OH})_2$ et du carbonate de calcium CaCO_3 . En ordonnée, on reporte le rapport entre la masse m de l’échantillon et la masse initiale m_i , exprimé en pourcentage.

La décomposition thermique de chacun de ces deux solides conduit à l'oxyde de calcium CaO(s) et à la libération d'une petite molécule dont la formule dépend du solide considéré.

17. Mettre en évidence la molécule libérée lorsque l'hydroxyde de calcium Ca(OH)_2 se décompose en oxyde de calcium en écrivant l'équation de la réaction correspondante. Même question pour la décomposition du carbonate de calcium CaCO_3 .
18. Vérifier, pour un solide au choix entre Ca(OH)_2 et CaCO_3 , que l'équation de sa décomposition est en accord avec la variation de masse lue sur le graphique (Figure 3).

Les auteurs ont ensuite appliqué cette même technique à une chaux sodée « fraîche », non utilisée, et à des échantillons de chaux sodée usagée, pour des durées d'utilisation différentes (Figure 4).

19. Interpréter l'évolution de l'allure des courbes selon la durée d'utilisation de la chaux sodée.

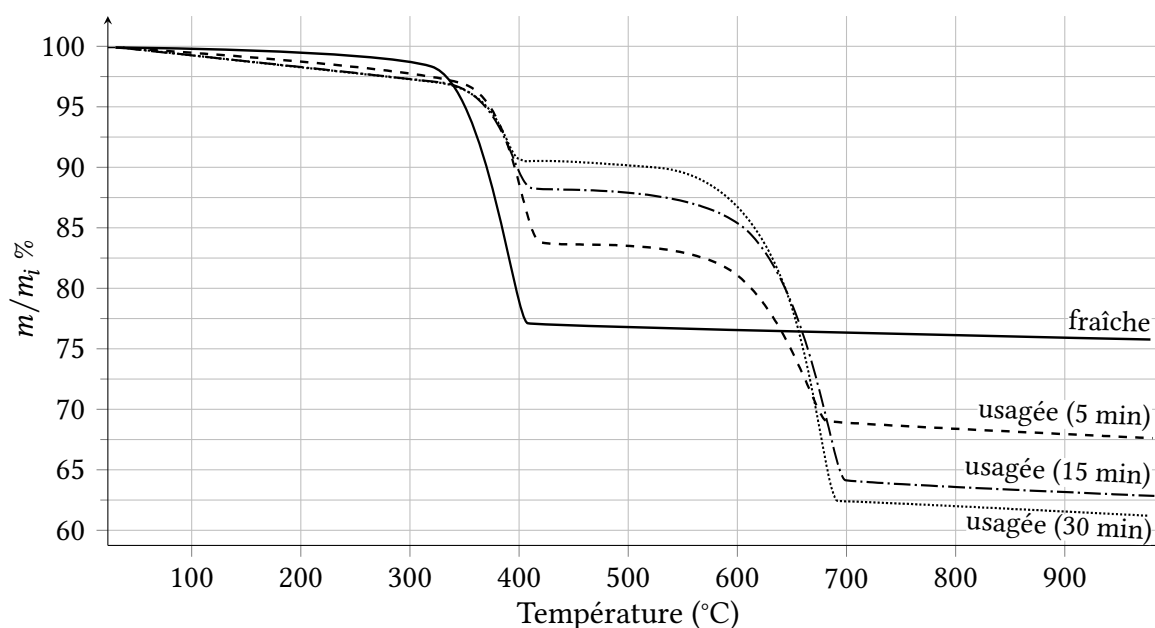


FIGURE 4 – Courbes d'analyse de la décomposition thermique d'échantillons de chaux sodée après une durée d'utilisation variable.

1. C. Fonctionnement des capteurs à dioxygène

Un scaphandre-recycleur est équipé de capteurs à dioxygène (Figure 1), qui jouent un rôle crucial en matière de sécurité du plongeur. Le plus souvent, il s'agit de capteurs électrochimiques à base de plomb. Moins utilisés actuellement pour les recycleurs mais en constant développement – et d'ores et déjà utilisés dans d'autres domaines, comme le domaine médical – on rencontre également des capteurs optiques.

Ce type de capteur est basé sur l'extinction de la luminescence (par exemple de la fluorescence) d'un luminophore (comme un fluorophore) par le dioxygène du milieu, qui joue le rôle d'inhibiteur de luminescence. Le principe est applicable à des mesures en phase gaz, toutefois, dans un premier temps, on s'intéresse au principe en phase aqueuse pour plus de facilité.

L'échantillon contenant le luminophore est initialement exposé à une impulsion lumineuse de longueur d'onde donnée. Le luminophore, noté A, préalablement excité suite à l'absorption d'un photon (on notera cet état A^*), peut revenir à l'état fondamental de diverses manières, radiatives ou non. Les différents actes élémentaires que l'on considérera, ainsi que leurs constantes de vitesse respectives, sont indiqués dans le tableau de la page suivante.

	En l'absence d'inhibiteur	En présence d'inhibiteur (Q)
Désexcitation radiative	$A^* \xrightarrow{k_r} A + h\nu$	$A^* \xrightarrow{k_r} A + h\nu$
Désexcitation non radiative	$A^* \xrightarrow{k_{nr}} A$	$A^* \xrightarrow{k_{nr}} A$
Inhibition		$A^* + Q \xrightarrow{k_q} A + Q^*$

20. En l'absence d'inhibiteur, exprimer la vitesse de disparition de A^* en fonction des vitesses de désexcitation radiative et non radiative. En déduire une équation différentielle sur $[A^*]$.
21. Établir l'expression de la concentration $[A^*]$ en fonction du temps. On notera $[A^*]_0$ la concentration initiale en A^* . On posera τ_0 , le temps caractéristique :

$$\tau_0 = \frac{1}{k_r + k_{nr}}$$

22. Préciser comment l'équation différentielle obtenue à la question 20 est modifiée en présence d'inhibiteur. En déduire la nouvelle expression de la concentration $[A^*]_Q$ en fonction du temps, en précisant l'expression d'un nouveau temps caractéristique τ associé. *La concentration en inhibiteur $[Q]$ est considérée indépendante du temps.*
23. Montrer que le rapport τ_0/τ peut se mettre sous la forme (1) ci-dessous, appelée « relation de Stern-Volmer ».

$$\frac{\tau_0}{\tau} = 1 + K[Q] \quad (1)$$

où K est une constante dont on donnera l'expression.

La relation de Stern-Volmer est transposable en phase gaz, où elle prend la forme (2) :

$$\frac{\tau_0}{\tau} = 1 + K_{SV} p(O_2) \quad (2)$$

K_{SV} étant la constante de Stern-Volmer et $p(O_2)$ la pression partielle en dioxygène.

Dans leur publication³, S. Borisov et un ensemble de collègues font état du développement d'un capteur basé sur ce principe d'extinction de la luminescence d'un complexe métallique dispersé sur des particules de silice en présence de dioxygène. Ce capteur permet de détecter et mesurer des pressions partielles très faibles de dioxygène.

Le spectre d'absorbance d'un des complexes métalliques utilisés et celui de la lumière qu'il émet suite à son excitation sont donnés ci-après (Figure 5).

24. Rappeler, dans le cadre du phénomène de fluorescence, comment s'interprète la différence d'énergie entre les photons absorbés par le fluorophore et ceux qu'il émet.
25. Déduire des spectres fournis la longueur d'onde optimale d'excitation du complexe métallique utilisé comme luminophore.

3. *Novel optical trace oxygen sensors based on platinum (II) and palladium (II) complexes with 5,10,15,20-meso-tetrakis-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-porphyrin covalently immobilized on silica-gel particles*, Sergey M. Borisov, Philipp Lehner, Ingo Klimant, *Analytica Chimica Acta* 690 (2011) 108-115

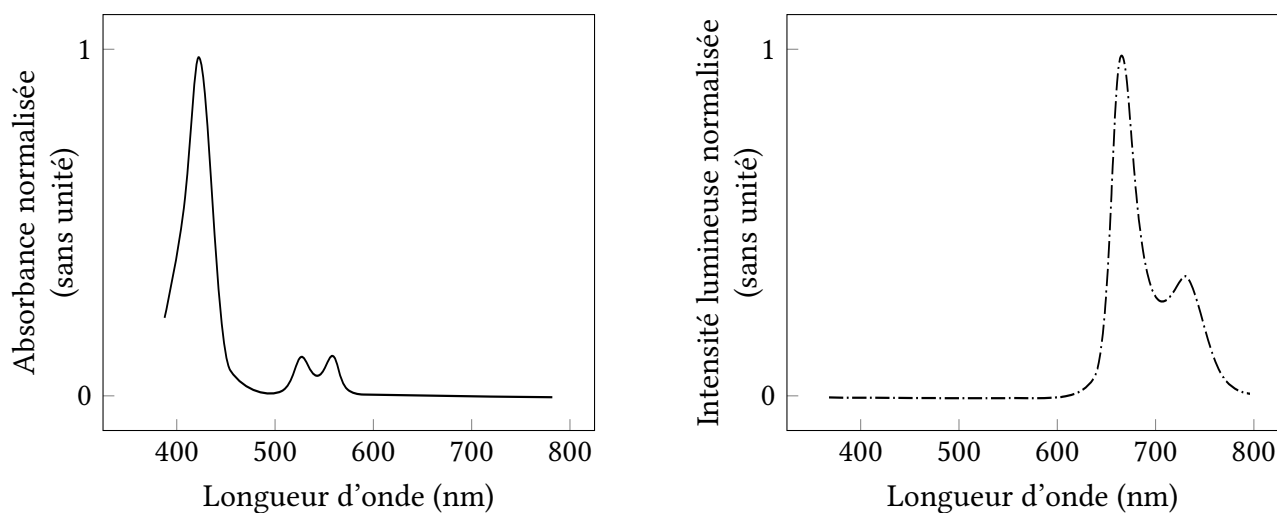


FIGURE 5 – Spectres d'absorbance (à gauche) et d'émission (à droite) d'un des complexes métalliques utilisés comme luminophore dans la publication.

La calibration du capteur est basée sur la relation de Stern-Volmer (2) donnée plus haut. La courbe de Stern-Volmer ci-dessous (Figure 6) montre l'évolution de τ_0/τ en fonction de la pression partielle en dioxygène, pour un des complexes métalliques utilisés dans cette étude.

26. Expliquer en quoi ce graphique est compatible avec le modèle de Stern-Volmer, puis estimer la valeur de la constante de Stern-Volmer K_{SV} pour le système à 5 °C.
27. Expliquer en quoi la courbe obtenue permet effectivement d'envisager le dispositif comme un capteur de dioxygène.

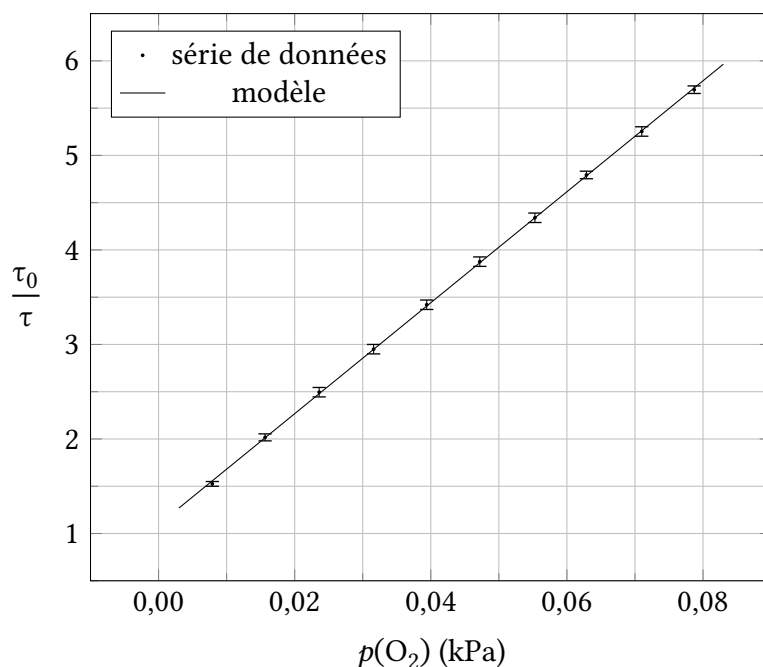


FIGURE 6 – Courbe de Stern-Volmer obtenue pour un des complexes métalliques (à $T = 5\text{ °C}$), faisant figurer pour chaque point la barre d'incertitude sur τ_0/τ .

2. SYNTHÈSE DE LA (+)-KALKITOXINE

Lyngbya majuscula, une cyanobactérie identifiée dans les Caraïbes, a démontré une toxicité envers certains poissons et crustacés. Plusieurs toxines qu'elle libère ont été identifiées et leur étude a montré qu'elles étaient prometteuses en vue d'applications dans le domaine médical⁴. Parmi ces toxines intéressantes figure la (+)-kalkitoxine. Sa structure a été élucidée, et il a été montré qu'elle présentait une toxicité envers certaines cellules neuronales du rat, en lien avec un récepteur de ces cellules. La (+)-kalkitoxine a donc été envisagée comme potentiel agent anti-tumoral ; plusieurs voies de synthèse ont été proposées, dont celle de l'équipe de J. D. White⁵ en 2003, à laquelle on s'intéresse ici.

L'enjeu de la synthèse de White (Figure 7) réside en l'obtention de la stéréochimie souhaitée pour la (+)-kalkitoxine, et ce de la manière la plus efficace possible. Dans un premier temps, on étudiera l'étape-clef mise en avant dans la publication : l'obtention du composé **H**, où une partie importante de la stéréochimie de la (+)-kalkitoxine a été fixée. On s'intéressera ensuite à la préparation préalable du produit **E** avec la stéréochimie désirée, en vue de son utilisation dans la séquence-clef. Enfin, on étudiera deux étapes ultérieures de la synthèse (faisant intervenir respectivement les composés **I** et **L**) où les derniers centres stéréogènes doivent être introduits, et ce sans être altérés.

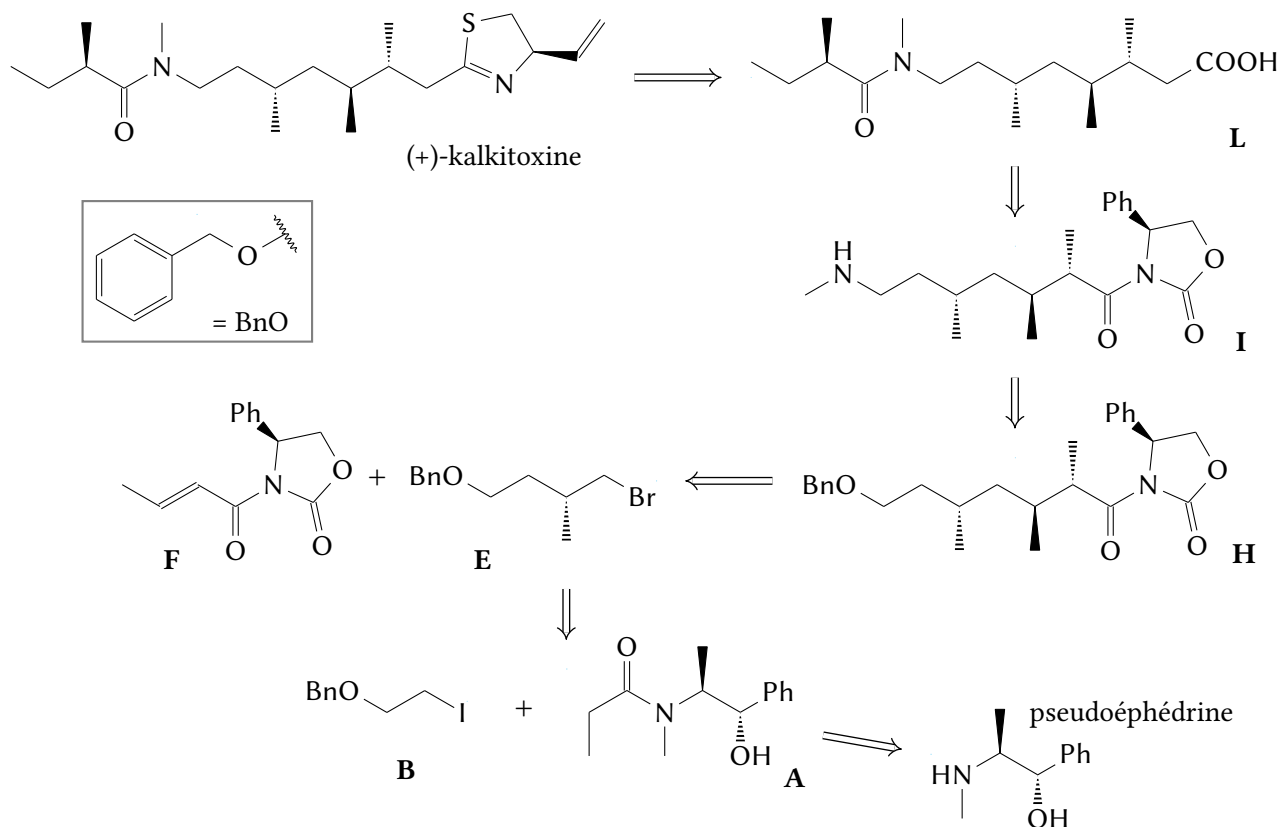


FIGURE 7 – Schéma rétrosynthétique de la (+)-kalkitoxine selon l'équipe de White.

2. A. Enjeux stéréochimiques de la synthèse et étude de la séquence-clef

28. Au vu de la structure de la (+)-kalkitoxine, dénombrer les stéréoisomères que l'on pourrait potentiellement obtenir au cours de sa synthèse, si aucune précaution de stéréosélectivité n'était employée.

4. *Antillatoxin and kalkitoxin, ichthyotoxins from the tropical cyanobacterium Lyngbya majuscula, induce distinct temporal patterns of NMDA*, F.W. Berman, W.H. Gerwick, T.F. Murray, *Toxicon* 37 **1999** 1645-1648

5. *Total Synthesis of (+)-kalkitoxin*, James D. White, Chang-Sun Lee and Qing Xu, *Chem. Commun.*, **2003**, 2012-2013

29. Justifier l'importance de l'obtention du stéréoisomère cible en vue de l'utilisation visée pour la (+)-kalkitoxine synthétisée.

L'étape-clé mise en avant dans la publication de White est l'obtention de l'intermédiaire **H** (Figure 8). Les auteurs indiquent en effet que la séquence choisie permet d'installer efficacement la relation stéréochimique qu'ils appellent « 1, 2, 4-anti,anti-triméthyl », identifiable dans la (+)-kalkitoxine.

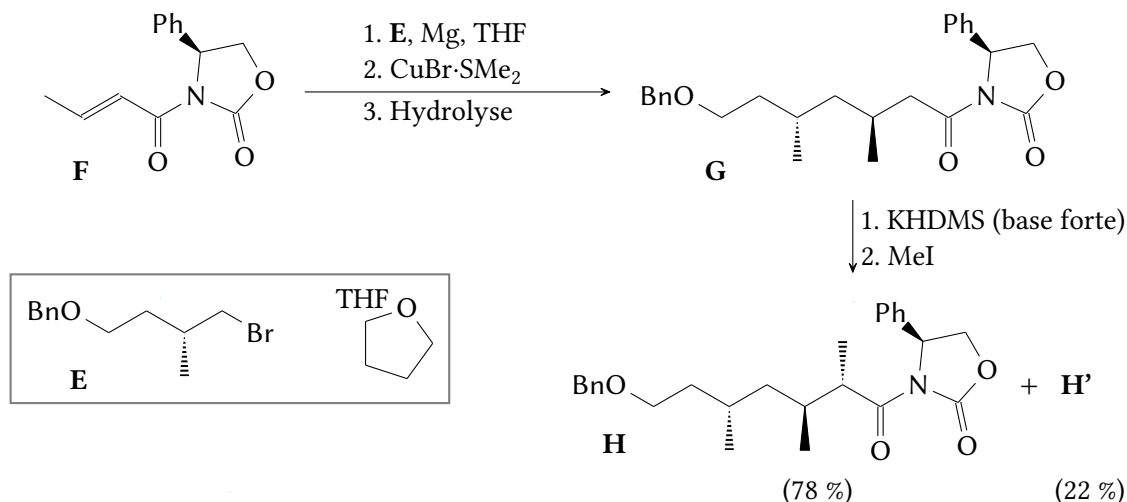


FIGURE 8 – Séquence-clé de la synthèse de l'équipe de White, installation de la stéréochimie « 1, 2, 4-anti,anti-triméthyl » de la (+)-kalkitoxine.

Lors de la transformation du composé **F** en produit **G** (Figure 8), un mélange est préparé en amont à partir du composé **E**, de magnésium solide, et de tétrahydrofurane (THF). La synthèse se poursuit ensuite avec l'ajout du complexe de cuivre, puis du composé **F**.

30. Représenter la structure de l'intermédiaire **E'**, obtenu lors de la préparation du mélange magnésium solide, composé **E**, et THF.
31. Justifier l'emploi du tétrahydrofurane (THF) comme solvant de cette transformation, et préciser trois précautions expérimentales qui doivent être prises lors de la préparation de cet intermédiaire **E'**, en justifiant chacune.
32. Proposer une structure pour le produit alternatif **H'**, également obtenu après l'ajout de l'iode de méthyle (MeI). Déterminer si les deux composés **H** et **H'** peuvent être distingués par chromatographie sur couche mince.

2. B. Préparation préalable du composé **E** à l'aide d'un auxiliaire chiral

Comme précisé dans la partie précédente, l'obtention de la configuration désirée pour chaque centre stéréogène est primordiale. Afin d'obtenir le (2*R*)-4-benzyloxy-1-bromo-2-méthylbutane (composé **E**), les auteurs se sont appuyés sur une publication de l'équipe de Myers⁶, qui utilise un amide **A** dérivé de la pseudoéphédrine, une amine chirale facilement accessible et peu chère (Figure 9). Une fois la stéréochimie souhaitée obtenue pour le nouveau centre, la partie pseudoéphédrine (indiquée en pointillés dans les deux figures suivantes) est ensuite retirée en clivant l'amide, puis le produit ainsi obtenu **D** est converti en composé **E**. On dit que la pseudoéphédrine joue le rôle d'auxiliaire chiral.

6. *Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Carboxylic Acids, Alcohols, Aldehydes, and Ketone*, Andrew G. Myers, Bryant H. Yang, Hou Chen, Lydia McKinstry, David J. Kopecky, and James L. Gleason J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 6496-6511

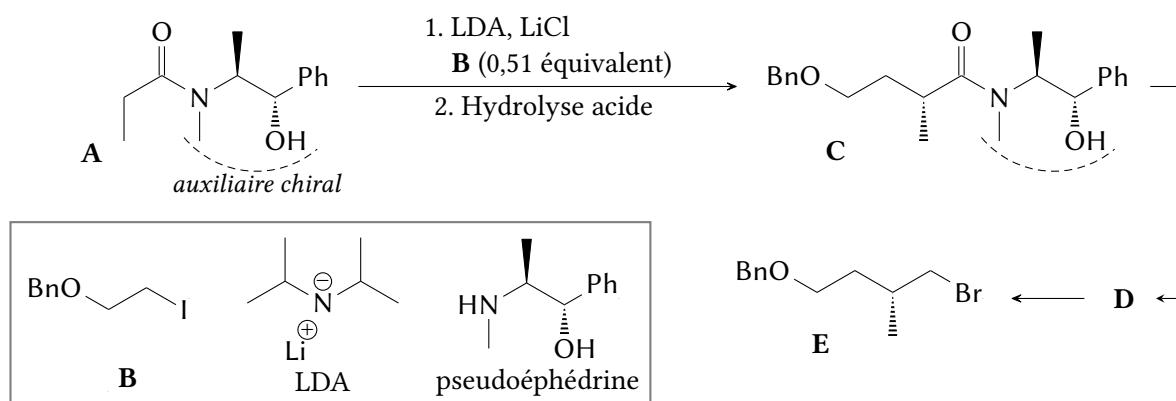


FIGURE 9 – Obtention du composé **E** avec la stéréochimie souhaitée.
On ne s'intéressera pas au rôle du chlorure de lithium LiCl.

33. Rappeler l'ordre de grandeur du pK_a du couple amine/amidure, et identifier deux sites du composé **A** pouvant réagir avec le diisopropylamidure de lithium (LDA). Proposer, en justifiant, un nombre d'équivalents de LDA à utiliser en vue de l'obtention du produit **C**.
34. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du produit **C** à partir du composé **A**, sans considération stéréochimique et sans tenir compte du chlorure de lithium LiCl.
35. Montrer que la formation du produit **C** est chimiosélective et stéréosélective.

On donne ci-dessous un extrait du mode opératoire présenté par les auteurs, correspondant aux traitements et purifications mis en place après avoir fait réagir les composés **A** et **B** en vue de l'obtention du produit **C**.

[...] Le mélange est placé sous agitation pendant 15 h à température ambiante. Le milieu est ensuite traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium ($\text{NH}_4^+, \text{Cl}^-$), puis le mélange est extrait par de l'éthanoate d'éthyle (200 mL x 2). Les phases organiques combinées sont lavées par une solution de chlorure d'ammonium, puis par une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite, et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne. On obtient alors 1,39 g de composé **C** (rendement 98 %) sous forme d'une huile incolore.

36. Justifier l'emploi d'un acide faible, comme les ions ammonium, pour l'étape d'hydrolyse.
37. Lister les espèces présentes dans chacune des deux phases lors de l'extraction du mélange par l'éthanoate d'éthyle, et justifier la nécessité d'une purification ultérieure du résidu obtenu après évaporation du solvant.

La publication de l'équipe de Myers⁶ sur laquelle se sont appuyés les auteurs pour la synthèse de la (+)-kalkitoxine présente à la fois des résultats de synthèse de produit alkylés (analogues du produit **C**), mais aussi différentes voies de clivage de l'amide synthétisé pour retirer la partie « auxiliaire chiral » de la molécule obtenue. Les résultats relatifs à l'un des amides de la publication de Myers sont présentés ci-après (Figure 10, page suivante).

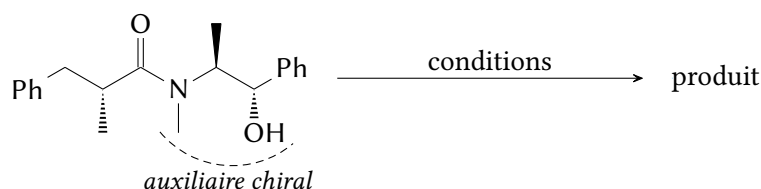
En s'appuyant sur les données de Myers, l'équipe de White a choisi des conditions permettant de transformer le composé **C** en produit **D** (Figure 9), lui-même converti en une étape pour aboutir au composé **E** ciblé.

38. À partir des données fournies (Figure 10, page suivante) et en justifiant le raisonnement, proposer un choix de conditions expérimentales permettant l'obtention du produit **D** et préciser les conditions opératoires envisagées pour le convertir en composé **E**.

Dans la publication de White, des conditions plus spécifiques sont utilisées pour transformer le composé **D** en produit **E**. À l'issue de cette transformation, il faut s'assurer de la présence du groupe O-benzyle (OBn) dans le produit **E**, car il doit y jouer le rôle de groupe protecteur lors de l'étape suivante. Les signaux suivants sont rapportés dans la publication, suite à une analyse RMN ^1H (300 MHz) du produit **E**, dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) :

δ (ppm) : 7,29-7,42 (m, 5H); 4,54 (s, 2H); 3,57 (dt, $J = 3,3$ et $0,1$ Hz, 2H); 3,47 (dd, $J = 9,9$ et $4,8$ Hz, 1H); 3,40 (dd, $J = 9,9$ et $5,7$ Hz, 1H); 2,03-2,11 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

39. Sans s'intéresser à l'attribution complète du spectre, rendue plus difficile ici du fait de la présence d'un centre stéréogène, identifier le signal correspondant aux protons du substituant méthyle du composé **E**, puis justifier sa multiplicité.
40. Identifier parmi les signaux fournis ceux qui permettent de s'assurer sans ambiguïté que le groupement O-benzyle (OBn) est toujours présent dans le produit **E** synthétisé.



	Conditions	Produit obtenu	Durée	Rendement
a	FeCl_3 (5 équivalents) solvant : mélange eau-dioxane reflux		48 h	94 %
b	ZrOCl_2 (5 équivalents) solvant : mélange eau-dioxane reflux		48 h	92 %
c	 solvant : THF, 0°C		6 h	84 %
d	$\text{H}_2\text{N}-\text{BH}_3$ Li^+ solvant : THF, 0°C		1 h	90 %
e	1. $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ solvant : mélange hexane-THF 2. Hydrolyse acide (acide trifluoroacétique, $\text{HCl } 1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		1 h	76 %
f	1. BuLi solvant : éther diéthylique 2. Traitement acide		15 min	89 %

FIGURE 10 – Structure et conditions de clivage d'un des amides étudiés par Myers.

2. C. Introduction des derniers centres stéréogènes

Les étapes finales de construction du squelette de la (+)-kalkitoxine où les derniers centres stéréogènes sont introduits sont deux amidifications (Figure 11).

Pour les réaliser, White utilise ici des conditions douces permettant de coupler un acide carboxylique et une amine : le composé **I** est couplé au réactif **J** de sorte à obtenir le produit **K** en présence d'un agent de couplage, ici l'EDC, ainsi que deux autres réactifs (HOAt et DIPEA).

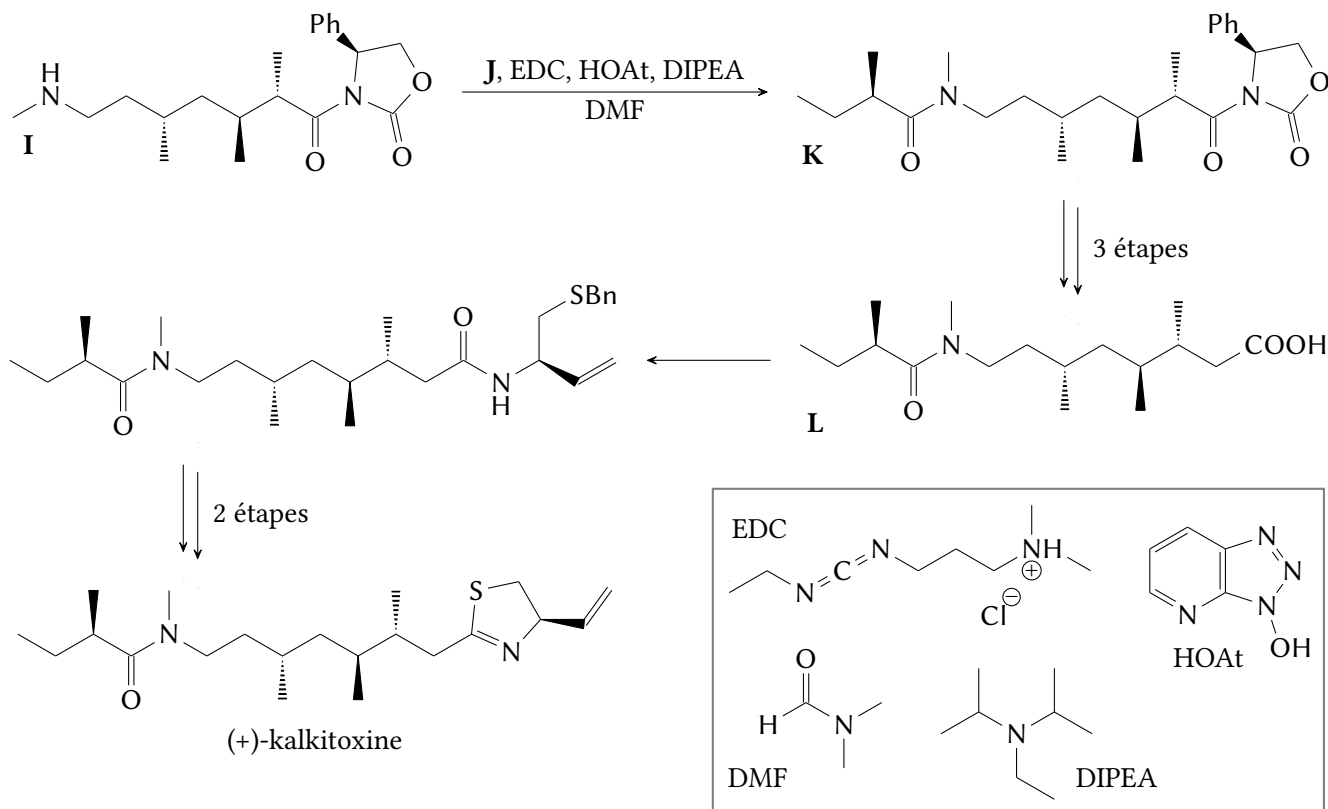
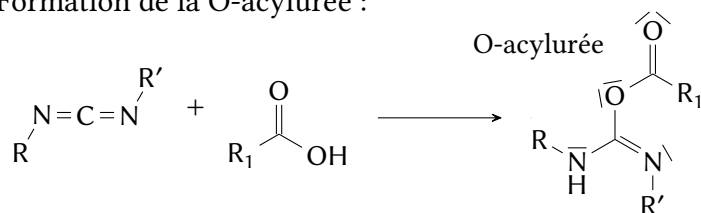


FIGURE 11 – Construction du squelette final, avec introduction des derniers centres stéréogènes.

41. Représenter le réactif **J** qui doit réagir avec le composé **I** afin d'obtenir le produit **K**, et donner son nom en nomenclature systématique, en justifiant l'attribution d'éventuel(s) stéréodescripteur(s).
42. Proposer une autre méthode de synthèse du produit **K** à partir du composé **I**, puis détailler le mécanisme d'obtention du fragment **K** par cette méthode.

L'agent de couplage utilisé par White – l'EDC – fait partie de la famille des carbodiimides, au même titre que le DCC. Ils permettent tous deux l'activation *in situ* de la fonction acide carboxylique sous la forme d'un intermédiaire O-acyluré (Figure 12). Un des avantages de l'EDC par rapport à un autre carbodiimide usuel comme le DCC est que la dialkylurée, sous-produit de la réaction, est soluble dans l'eau lorsqu'on utilise l'EDC, ce qui n'est pas le cas lorsqu'on emploie du DCC. Cela peut faciliter l'étape de traitement de la réaction.

- Formation de la O-acylurée :



- Devenir de la O-acylurée : mécanisme

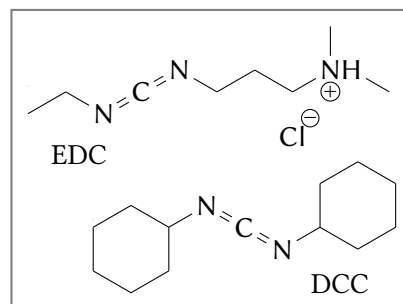
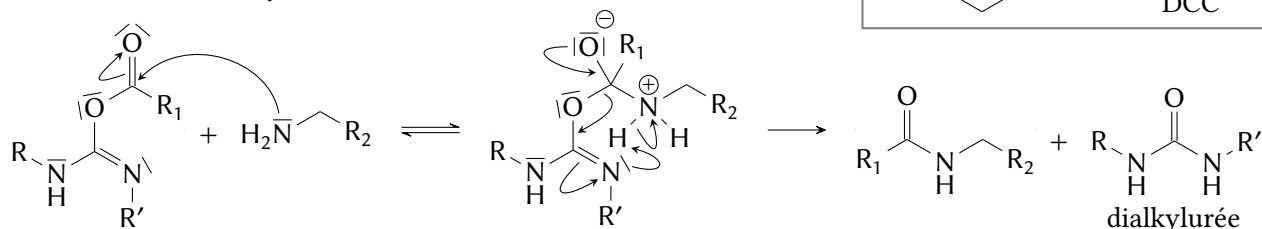


FIGURE 12 – Activation d'acide carboxylique par des agents de couplage de type carbodiimide : structures, O-acylurée, mécanisme de son devenir, dialkylurée.

43. Justifier en quoi le passage par l'intermédiaire O-acylurée constitue une activation de fonction.
44. Représenter les dialkylurées obtenues comme sous-produit dans le cas de l'EDC et du DCC, justifier la différence de solubilité dans l'eau observée expérimentalement.

Il a été constaté, dans le cas de synthèses d'amides à partir d'acide carboxylique ou d'amine présentant un centre stéréogène en alpha, que celui pouvait être (au moins partiellement) inversé : on parle d'épimérisation. Ceci engendrerait une perte d'intégrité stéréochimique problématique en vue de la synthèse du produit final. Les conditions douces utilisées par White peuvent permettre de limiter cette épimérisation.

45. Proposer une méthode expérimentale permettant, si le réactif **J** était couplé avec une amine quelconque achirale, de quantifier un éventuel phénomène d'épimérisation. Établir l'expression des pourcentages respectifs des deux stéréoisomères de l'amide obtenu en fonction de la ou des grandeur(s) mesurée(s).

DONNÉES POUR L'ENSEMBLE DU SUJET

Constantes de gaz parfaits : $R = 8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$

Masses molaires

Élément	H	C	O	Ca
$M(\text{g} \cdot \text{mol}^{-1})$	1,0	12,0	16,0	40,1

Données thermodynamiques à 298 K

	CO ₂ (g)	Ca(OH) ₂ (s)	CaCO ₃ (s)	H ₂ O (ℓ)
$\Delta_f H^\circ$ (kJ · mol ⁻¹)	-395,5	-986,2	-1 206,9	-285,8
S_m° (J · mol ⁻¹ · K ⁻¹)	213	83,4	92,9	69,9
p <i>K</i> _S		5,3	8,4	

Données sur les composés acido-basiques

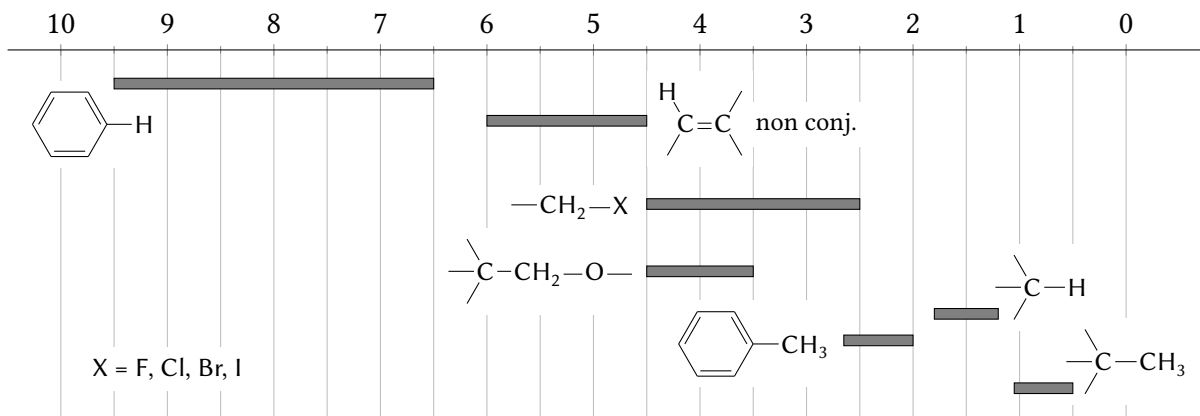
pK_a des couples acido-basiques successifs liés au dioxyde de carbone aqueux : 6 ; 10

Zones de virage d'indicateurs colorés

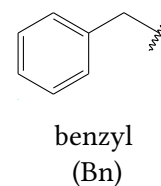
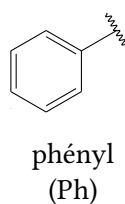
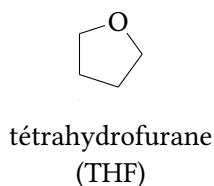
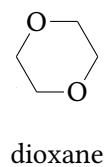
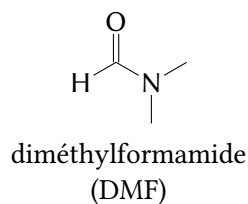
- Phénolphthaléine : (incolore) 8,2 – 10 (rose)
- Orange de méthyle : (rouge) 3,1 – 4,4 (jaune)

Données spectroscopiques

Quelques ordres de grandeur de déplacement chimique en RMN ^1H

 δ (ppm)

Structures de quelques molécules et substituants organiques courants



FIN DU SUJET