

## Clovène : Correction

1. La molécule de clovène naturel comporte trois atomes de carbone stéréogènes, marqués d'une étoile [figure 1]. Mais les configurations des deux atomes du pont sont déterminées l'une par l'autre et ne constituent donc pas des événements indépendants, ce qui fait qu'il n'y a que quatre structures tridimensionnelles possibles dont :

— l'une est le clovène naturel ; — la seconde est l'énantiomère du clovène naturel (celui-ci est évidemment chiral) ; — les deux dernières sont des diastéréo-isomères du clovène naturel.

Les trois stéréo-isomères du clovène naturel sont représentés figure 1.

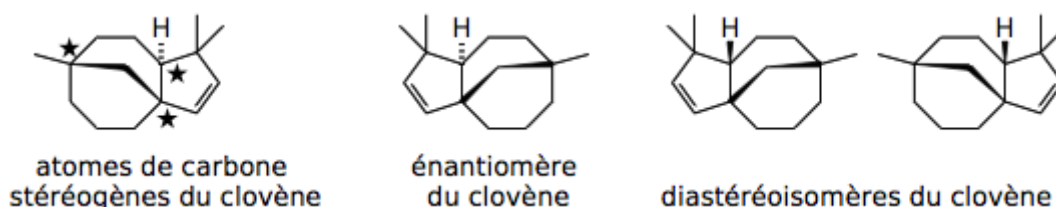


Figure 1

2. Il est clair que les spectres proposés ne sont pas compatibles avec la structure de type cyclohexane-1,3-dione : on repère notamment sur le spectre de RMN deux signaux déblindés incompatibles avec cette structure ; de même, le spectre IR fait apparaître une bande large caractéristique de la présence d'un groupe hydroxyle OH.

3. On propose la structure de l'énol figure 2 :

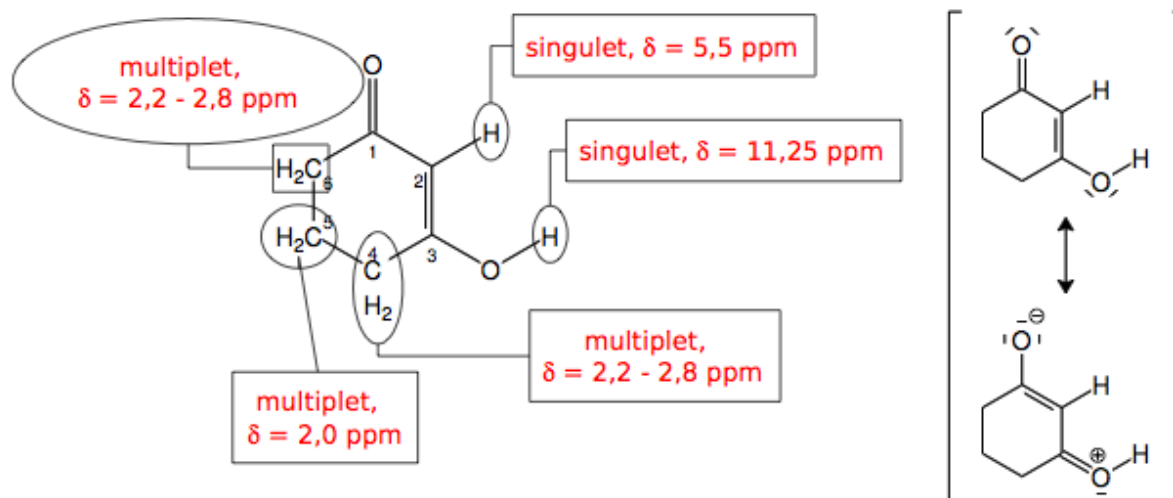


Figure 2

À  $1586\text{ cm}^{-1}$  : élongation du C=O conjugué – C=O acquiert un caractère partiel de liaison simple (cf formes mésomères ci-dessus) : **sigma diminue conformément à la loi de HOOKE car k diminue.**

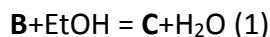
4. On met ainsi en évidence la tautomérie céto-énolique.

5. L'énol (en général moins stable) se forme ici au détriment de la dione du fait :

— **de la forte délocalisation électronique** que nous y avons observée, phénomène fortement stabilisant ;

— **de la stabilisation de l'énol par le solvant**, du fait du caractère fortement polaire de celui-ci, supérieur à celui de la dione du fait de la séparation de charges liée à la délocalisation électronique. Le solvant est lui-même fortement polaire et les interactions entre dipôles permanents sont donc plus fortes entre l'énol et le solvant qu'entre la dione et le solvant.

6. L'équation de la réaction s'écrit :



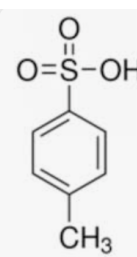
Montage cf cours

L'appareillage de DEAN-STARK permet la distillation de l'eau et du toluène qui forment un hétéroazéotrope. Ainsi l'eau est éliminée du milieu réactionnel, ce qui rend la transformation favorable. Du fait d'une perte partielle d'éthanol au cours de la distillation, on l'utilise en excès important.

7.

Écrivons le mécanisme à partir de l'énol, espèce majoritaire à l'équilibre. Cette espèce est a priori peu électrophile, la protonation par l'APTS, de l'atome d'oxygène du groupe carbonyle la rend nettement plus électrophile comme le montre la figure 3.

APTS



On observe la formation d'un cation relativement stable (il possède deux formules mésomères sans lacune) et les deux atomes de carbone portant les deux atomes d'oxygène y sont redevenus équivalents. Une addition de l'éthanol suivie d'une prototropie permet le départ d'une molécule d'eau et une déprotonation sous l'effet de l'ion tosylate conduit à la formation de l'éther d'énol. Les différentes étapes sont décrites sur la figure 3.

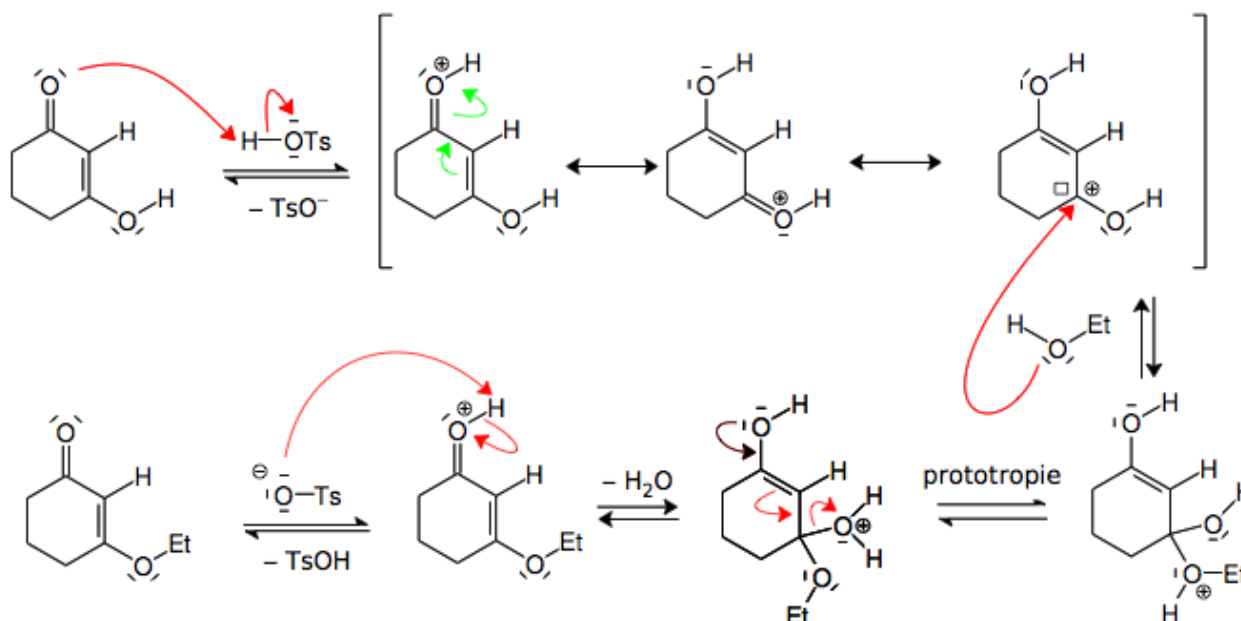


FIGURE 3 – Mécanisme de formation de l'éther d'énol C

8. Le diisopropylamide de lithium (LDA) se prépare en ajoutant à une solution de diisopropylamine  $HN(CH_2CH_2)_2$  dans – typiquement – du THF – une solution commerciale de butyllithium (base plus forte que le LDA).

9. On peut a priori déprotonner en position  $\alpha$  et  $\gamma$ . L'énolate  $\gamma$  est a priori le plus stable car le plus conjugué.

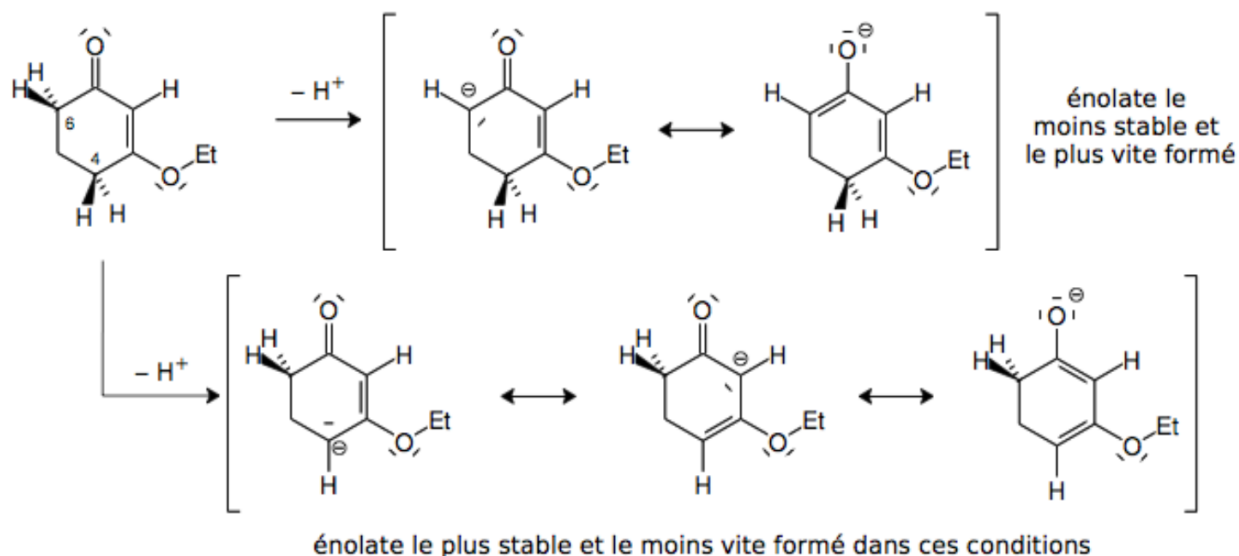
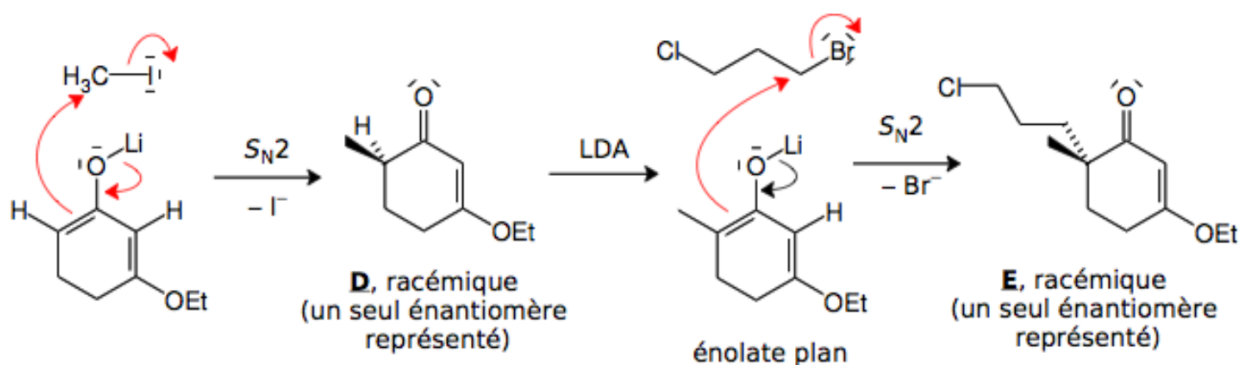
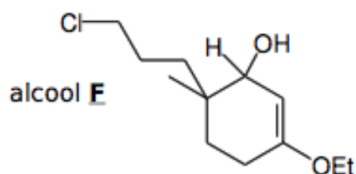


Figure 4

10. et 11. On travaille dans **des conditions de contrôle cinétique** ; on obtient l'énolate formé le plus rapidement qui est alkylé. On fait de même pour obtenir **E**. **La liaison C-Br est plus réactive** car le **brome est plus polarisable**.



12. **E** est réduit en **F**.

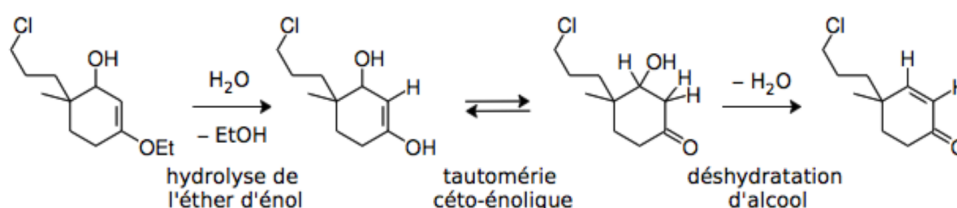


13. Avec  $\text{LiAlH}_4$ , les hydrures réagissent avec l'eau .  $\text{H}^- + \text{HOH} = \text{H}_2 + \text{HO}^-$

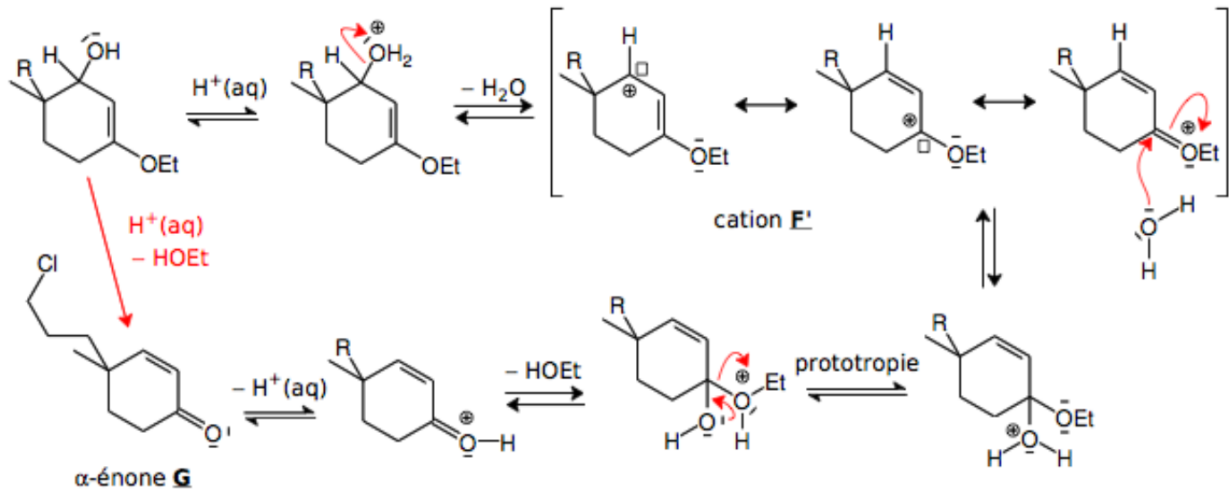
On réalise ensuite une hydrolyse de l'alcoolate et une neutralisation de l'excès d'hydruire.

14. AN puis A/N. Il faut a priori un quart d'équivalent de  $\text{LiAlH}_4$ .

15. On peut proposer les différentes étapes suivantes: une hydrolyse de l'éther d'énol suivie d'une déshydratation de l'alcool

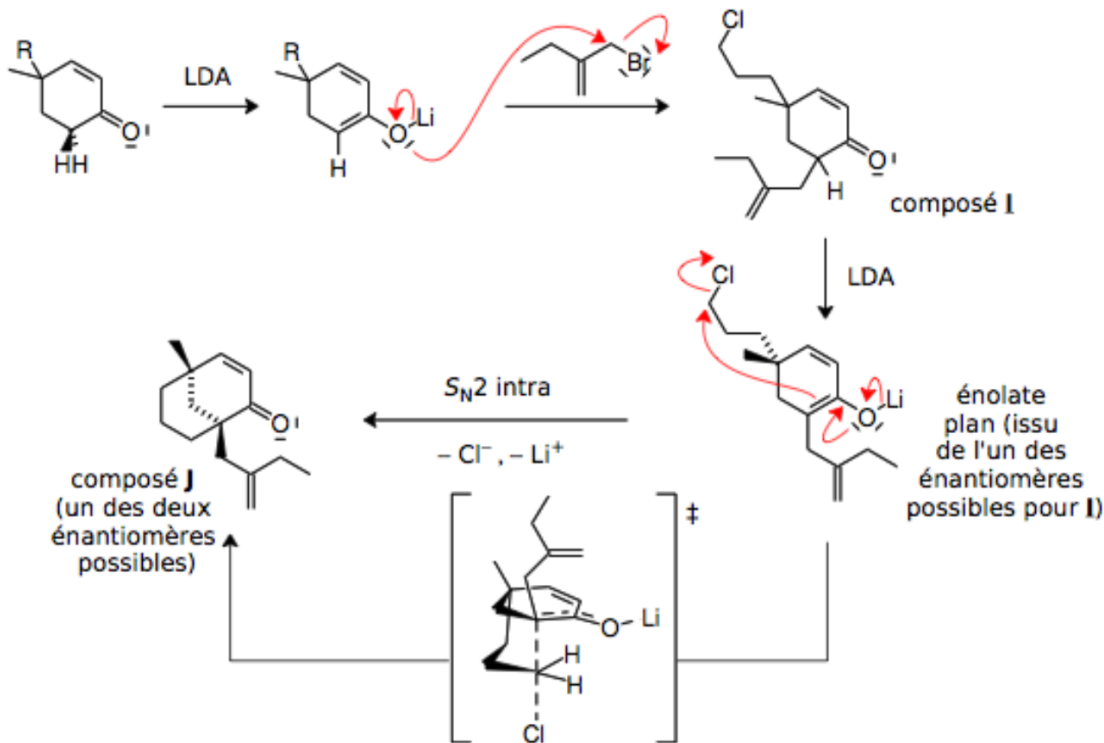


On peut proposer le mécanisme suivant :

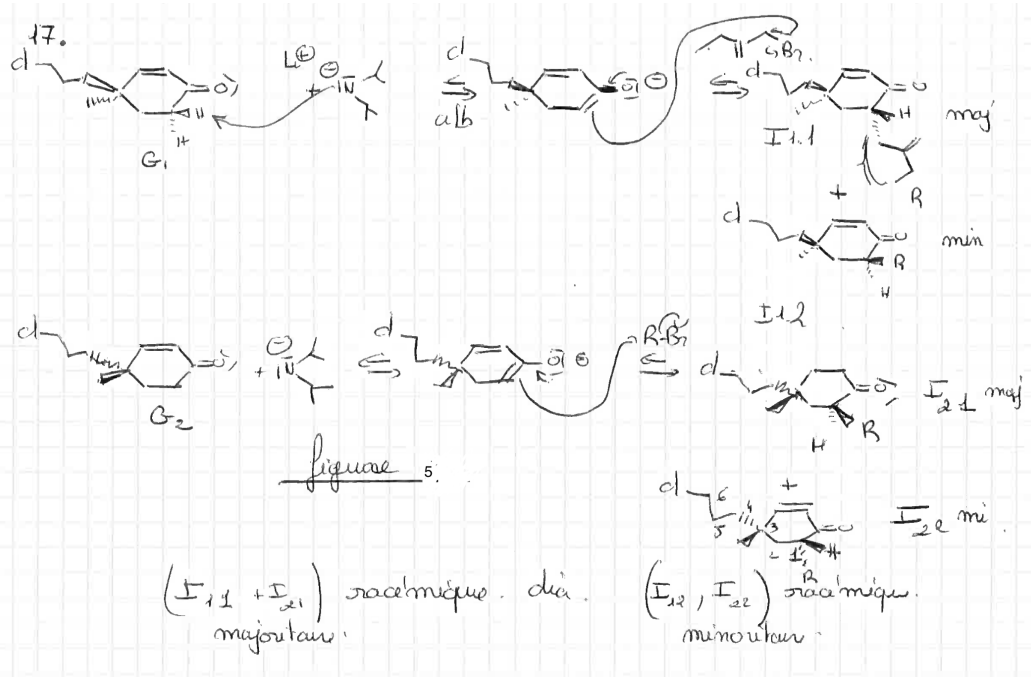


16. L'acidité du composé **C** était essentiellement marquée sur l'atome de carbone entre les deux groupes carbonyle et non en position  $\alpha$  de l'un des deux uniquement. Il a donc fallu supprimer artificiellement cette acidité marquée en passant à l'éther d'énol **C** (travaux de STORK et DANHEISER, 1974). (protection de site)

17.



À la différence des réactions d'alkylation précédentes, les deux faces de l'énolate sont désormais diastéréotopiques (elles ne sont pas encombrées de la même manière, du fait de la présence de l'atome stéréogène 4C) et sont donc différenciées par le réactif même achiral. Un des énantiomères constituant le racémique **G**, mettons **G1**, donne un énolate chiral qui, lui-même, conduit à deux diastéréo-isomères **I1-1** et **I1-2** en proportions différentes selon la face de l'énolate qui subit l'alkylation [figure 5]. L'énantiomère de **G1** noté **G2** conduit, lui, à deux diastéréo-



isomères I2-1 et I2-2 et la quantité de I2-1 (respectivement I2-2 est identique à celle de I1-2 (respectivement I2-2) puisqu'ils sont images dans un miroir et issu de deux processus images spéculaires donc mettant en jeu les mêmes types d'interactions stériques. On obtient donc deux diastéréoisomères. Chaque dia étant racémique.

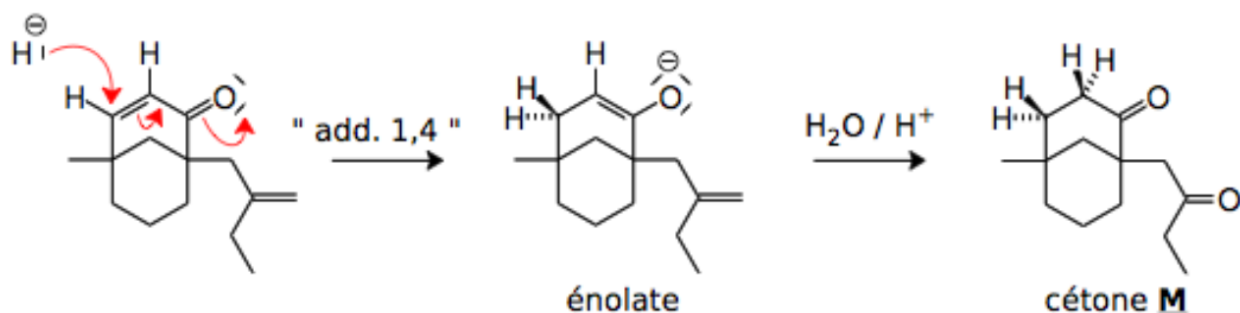
**18.** L'étape de formation de J est encore une étape d'alkylation précédée d'une déprotonation sur le seul site acide restant. La transformation est intramoléculaire puisqu'il se forme un cycle (à six chaînons) du fait de la présence dans la molécule des sites nucléophile (l'énolate) et électrophile (le site  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ). Sur la figure précédente est représenté l'état de transition correspondant à une réaction de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  (l'atome de carbone qui subit la substitution est primaire) à partir de l'énolate unique issu des composés I1-1 et I1-2.

Chaque énolate ne peut donner qu'un seul stéréo-isomère pour J, correspondant à l'attaque nucléophile par la face située dans le même demi espace que le groupe 3-chloropropyle, pour des raisons stériques évidentes (se reporter au schéma de l'état de transition, ). Il se forme donc les **deux énantiomères de J, en proportions égales** puisque les deux énolates étaient en proportions égales, issus du mélange des diastéréo-isomères racémiques. ( $-\text{CH}_3$  et groupe R du même côté).

**19.** Il est inutile de séparer les stéréo-isomères de I avant l'obtention de J car **chacun des diastéréo-isomères (séparables) donne le même énolate**, l'information stéréochimique créée sur l'atome 6C lors de l'alkylation par le composé H étant perdue lors de la déprotonation.

**20.** Il pourrait s'être formé le produit de cyclisation, analogue au produit J (**sans la chaîne latérale portée par l'atome 6C  $-\text{R}$** ). Cette alkylation intramoléculaire est effectivement obtenue en ramenant à température ambiante l'énolate de lithium de G en solution dans le THF avec un rendement de 80 %, selon les auteurs [SCHULTZ et coll.], en l'absence d'alkylant externe.

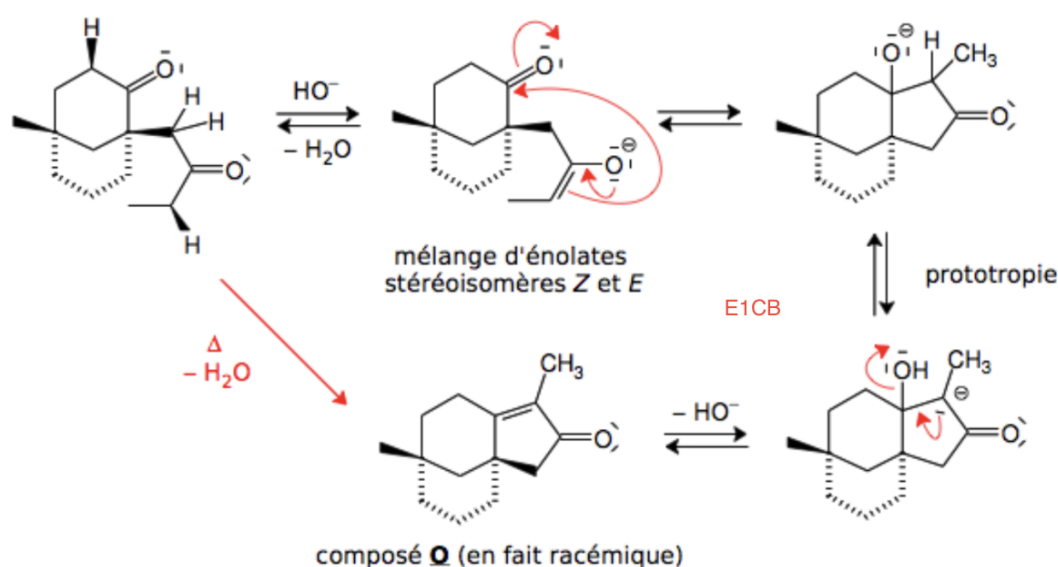
**21.** N comporte encore une liaison  $\text{C}=\text{O}$  et le cycle de l'alpha-ène-one est conservé. On est donc amené à penser que le passage de J à M se traduit par l'hydrogénation formelle de la double liaison conjuguée par une réaction d'addition 1,4 d'hydrure sur cette alpha-ène-one. La structure de la molécule M est indiquée ci-dessous.



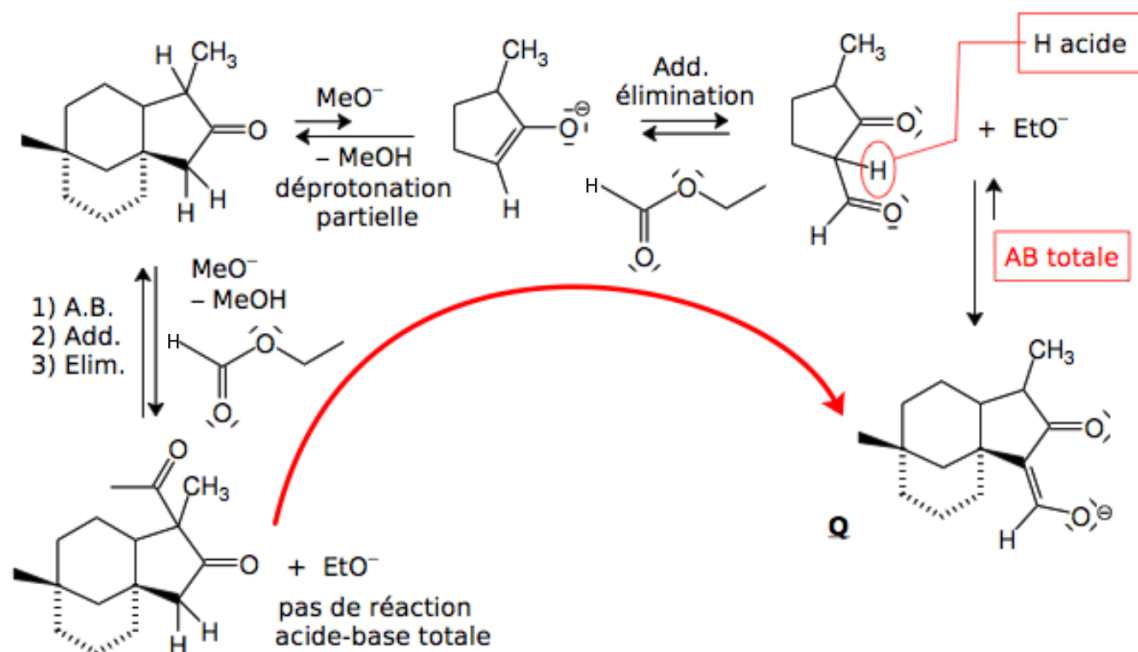
Un pseudo ion hydrure  $\text{H}^-$  à caractère nucléophile (en fait l'ion tri-sec-butyl(hydro)borate) peut s'additionner sur la double liaison conjuguée en 1,4, précisément sur l'atome de carbone terminal, pour donner un énolate qui, par hydrolyse, conduit à la formation de la cétone saturée **M**, éventuellement via l'énol correspondant.

**22.** L'hydrogénation est alors **régiosélective**; on hydrogène que la double liaison conjuguée.

**23.** Le passage de **N** à **O** est une céto-lisation croisée (faisant intervenir une déprotonation en position  $\alpha$  du groupe carbonyle de la chaîne latérale et le groupe carbonyle du cycle) suivie d'une étape de crotonisation. Le mécanisme, est schématisé ci-dessous :

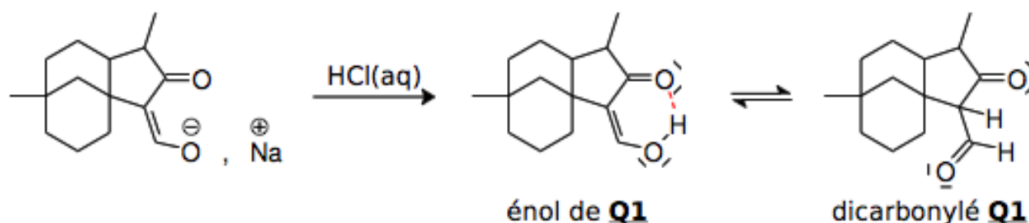


**24.**



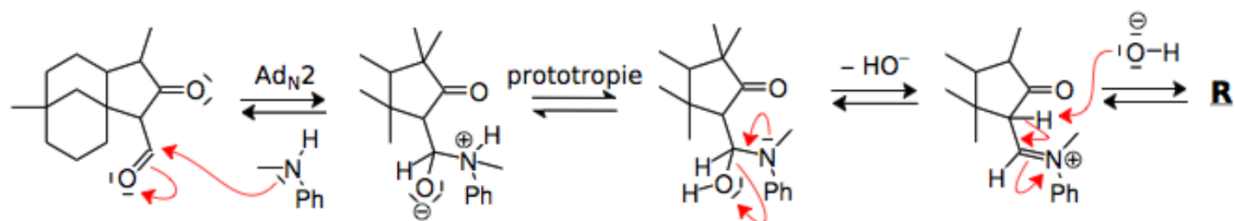
Si on fait la transformation sur l'autre H en alpha, on n'a plus alors de H acide pour former l'énolate Q.

25.



La formation de l'énamine met en jeu l'addition nucléophile de l'amine sur l'atome de carbone d'un groupe carbonyle. **Le plus électrophile est évidemment celui du groupe  $\text{HC}=\text{O}$ , aussi bien pour des raisons stériques (la pyramidalisation est plus facile) qu'électroniques (il y a un effet donneur en moins).**

Remarque méca non demandé ci-dessous :



26. Il n'y a plus qu'un seul site en position  $\alpha$  du groupe carbonyle disposant d'un proton. La base

amidure déprotone le site carboné correspondant et il se forme l'énolate, puis la méthylation a lieu (C-alkylation).

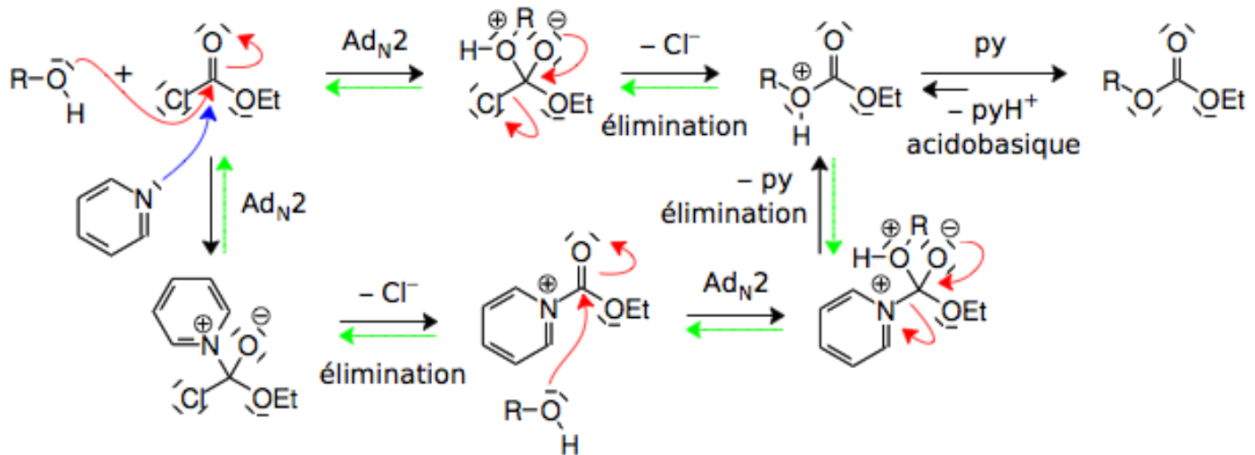
L'énamine a réalisé une protection de site protection de site.

### 27. O racémique

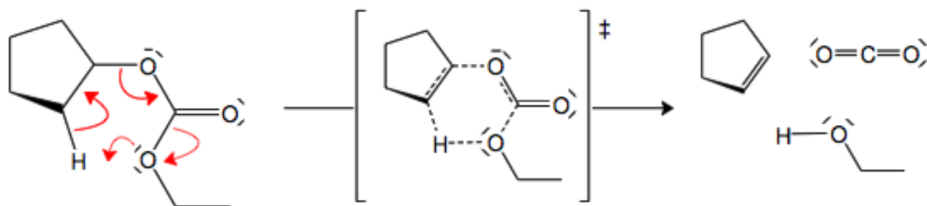
O donne P pas de contrôle de stéréochimie dans l'addition d'hydrure des deux côté du plan.

3C\* mais un pont 4 diastéréoisomères cf question 1 ; 2 couples d'énantiomères.

28. On a un mécanisme classique d'addition élimination en présence de pyridine pour piéger l'acide formé avec ou non activation anionique.



29. On réalise une décarboxylation intramoléculaire et on peut proposer le mécanisme suivant :



30. C'est la réduction totale (celle de la double liaison) de l'α-énone O qui détermine la stéréochimie relative du clovène, selon la face de la molécule qui subit la réduction. Les auteurs (RAPHAEL et coll.) indiquent la formation d'un seul couple de diastéréo-isomères racémique. Soit une seule des faces de la double liaison est réellement accessible au réactif utilisé (lithium dans l'ammoniac liquide à basse température, c'est-à-dire des électrons solvatés, pourtant peu volumineux ; soit la transformation est sous contrôle thermodynamique (on ne voit pas bien comment elle pourrait être renversable mais bon...) et il se forme à un moment ou un autre un produit plus stable que l'autre.

En tout cas, le clovène est obtenu sous forme d'un mélange racémique.

# Binaire eau – méthanol-Proposition de correction

1.

Domaine	Nombre de phases	Nature des phases	Composition des phases
<b>A</b>	1	Liquide	L(H <sub>2</sub> O, CH <sub>3</sub> OH)
<b>B</b>	2	Vapeur Liquide	V(H <sub>2</sub> O, CH <sub>3</sub> OH) L(H <sub>2</sub> O, CH <sub>3</sub> OH)
<b>C</b>	1	Vapeur	V(H <sub>2</sub> O, CH <sub>3</sub> OH)

Courbe **D** : **Courbe d'ébullition commençante**

Courbe **E** : **Courbe de rosée**

2. Le diagramme d'équilibre liquide-vapeur ayant la forme d'un fuseau, l'eau et le méthanol sont **totalemt miscibles à l'état liquide**. L'eau (polaire protique) comme le méthanol sont effectivement associées par des interactions de faible énergie de même nature : **liaisons H, interactions de KEESOM, de DEBYE et de LONDON**.

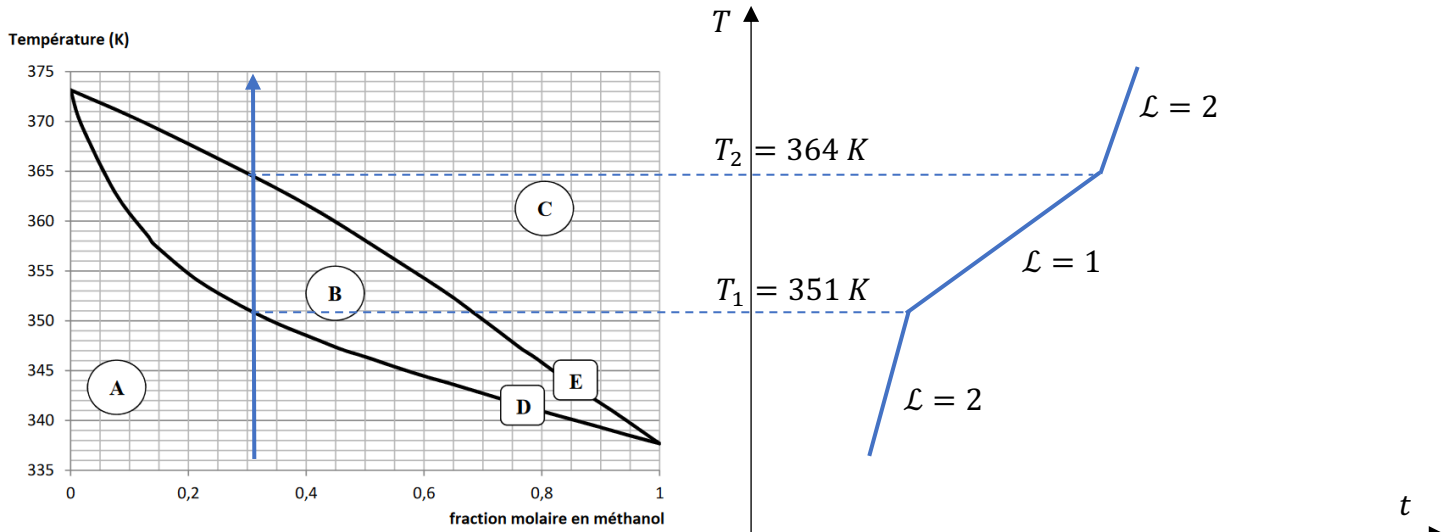
3. Calcul de la fraction molaire en méthanol du mélange  $\mathcal{M}$ .

$$\begin{cases} n_{H_2O} = 2,77 \text{ mol} \\ n_{CH_3OH} = 1,24 \text{ mol} \end{cases}$$

$$x_{CH_3OH} = \frac{n_{CH_3OH}}{n_{CH_3OH} + n_{H_2O}} = \frac{1}{1 + \frac{n_{H_2O}}{n_{CH_3OH}}} = \frac{1}{1 + \frac{\rho_{H_2O} V_{H_2O}^{\mathcal{M}}}{\rho_{CH_3OH} V_{CH_3OH}^{\mathcal{M}}}}$$

$$x_{CH_3OH} = 0,31$$

4. Courbe d'analyse thermique :



**Domaine A : 1 phase liquide (H<sub>2</sub>O<sub>(ℓ)</sub> + CH<sub>3</sub>OH<sub>(ℓ)</sub>)**

- Paramètres intensifs :  $T, P, x_{H_2O}^{\ell}, x_{CH_3OH}^{\ell}$

$$X = 4$$

- Relation entre les paramètres intensifs :

$$x_{H_2O}^{\ell} + x_{CH_3OH}^{\ell} = 1$$

$$Y = 1$$

- Variance :

$$v = X - Y = 3$$

- Nombre de degrés de liberté :

La pression  $P = P^{\circ}$  étant imposée :

$$L = 2$$

**Domaine B : 1 phase vapeur V(H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>OH) et 1 phase liquide L(H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>OH)**

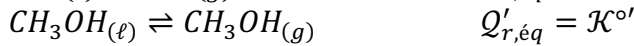
Paramètres intensifs :  $T, P, x_{H_2O}^v, x_{CH_3OH}^v, x_{H_2O}^{\ell}, x_{CH_3OH}^{\ell}$

$$X = 6$$

- Relations indépendantes entre les paramètres intensifs :

$$x_{H_2O}^v + x_{CH_3OH}^v = 1$$

$$x_{H_2O}^l + x_{CH_3OH}^l = 1$$



$$Y = 4$$

- Variance :

$$V = 2$$

- Nombre de degrés de liberté :

La pression  $P = P^\circ$  étant imposée :

$$L = 1$$

### Domaine C : 1 phase vapeur $V(H_2O, CH_3OH)$

- Paramètres intensifs :  $T, P, x_{H_2O}^g, x_{CH_3OH}^g$

$$X = 4$$

- Relation entre les paramètres intensifs :

$$x_{H_2O}^g + x_{CH_3OH}^g = 1$$

$$Y = 1$$

- Variance :

$$V = 3$$

- Nombre de degrés de liberté :

La pression  $P = P^\circ$  étant imposée :

$$L = 2$$

5. D'après le théorème de l'horizontale, à 358 K,

$$\begin{cases} x_{CH_3OH}^l = 0,14 \\ x_{CH_3OH}^v = 0,50 \end{cases}$$

D'après le théorème des moments chimiques,

$$\begin{cases} n^l = \frac{x_{CH_3OH}^v - x_{CH_3OH}}{x_{CH_3OH}^v - x_{CH_3OH}^l} n^{tot} \\ n^v = n^{tot} - n^l \end{cases}$$

$$\begin{cases} n^l = 2,13 \text{ mol} \\ n^v = 1,88 \text{ mol} \end{cases}$$

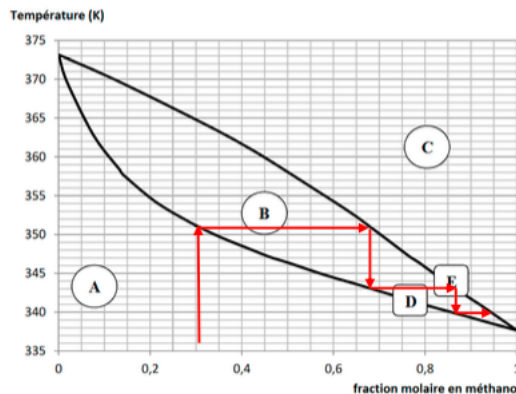
En phase liquide,  $\begin{cases} n_{CH_3OH}^l = x_{CH_3OH}^l n^l \\ n_{H_2O}^l = n^l - n_{CH_3OH}^l \end{cases}$

$$\begin{cases} n_{CH_3OH}^l = 0,30 \text{ mol} \\ n_{H_2O}^l = 1,83 \text{ mol} \end{cases}$$

En phase gaz,  $\begin{cases} n_{CH_3OH}^v = x_{CH_3OH}^v n^v \\ n_{H_2O}^v = n^v - n_{CH_3OH}^v \end{cases}$

$$\begin{cases} n_{CH_3OH}^v = 0,94 \text{ mol} \\ n_{H_2O}^v = 0,94 \text{ mol} \end{cases}$$

6. La distillation fractionnée du mélange  $\mathcal{M}$  permet de recueillir du méthanol pur en tête de colonne à distiller.



D'après la construction ci-dessus, il faut **deux plateaux théoriques** (3-1) pour obtenir à partir de  $\mathcal{M}$  un mélange de fraction molaire en méthanol supérieure à 0,95.

7. 
$$K_i^\circ = \frac{a_{i,\acute{e}q}^v}{a_{i,\acute{e}q}^l}$$

Pour un mélange idéal de gaz parfaits,

$$a_{i,\acute{e}q}^v = \frac{P_{i,\acute{e}q}}{P^\circ} = x_{i,\acute{e}q}^v \frac{P}{P^\circ}$$

Pour un mélange liquide idéal,

$$a_{i,\text{éq}}^l = x_{i,\text{éq}}^l$$

Soit ici puisque p=p)

$$K_i^\circ = \frac{x_{i,\text{éq}}^v}{x_{i,\text{éq}}^l}$$

8. D'après la relation de VAN'T HOFF,

$$\frac{d \ln(K_i^\circ)}{dT} = \frac{\Delta_{\text{vap}} H_i^\circ}{RT^2}$$

$$d \ln \left( \frac{x_{i,\text{éq}}^v}{x_{i,\text{éq}}^l} \right) = \frac{\Delta_{\text{vap}} H_i^\circ}{R} \frac{1}{T^2} dT$$

On néglige l'influence de la température sur les enthalpies standard de vaporisation.

Par **intégration de l'état où le constituant  $C_i$  est pur (pour  $x_{i,\text{éq}}^v = 1, x_{i,\text{éq}}^l = 1$  et  $T = T_{\text{éb},i}^*$ ) à l'état où le constituant  $C_i$  est dans un système binaire (pour  $x_{i,\text{éq}}^v, x_{i,\text{éq}}^l$  et  $T$ ) :**

$$\int_{\frac{x_{i,\text{éq}}^v}{x_{i,\text{éq}}^l} = 1}^{\frac{x_{i,\text{éq}}^v}{x_{i,\text{éq}}^l}} d \ln \left( \frac{x_{i,\text{éq}}^v}{x_{i,\text{éq}}^l} \right) = \int_{T_{\text{éb},i}^*}^T \frac{\Delta_{\text{vap}} H_i^\circ}{R} \frac{1}{T^2} dT \quad \ln \left( \frac{x_{i,\text{éq}}^v}{x_{i,\text{éq}}^l} \right) = \frac{\Delta_{\text{vap}} H_i^\circ}{R} \left( \frac{1}{T_{\text{éb},i}^*} - \frac{1}{T} \right)$$

9. On pose  $\mathcal{E}_{H_2O}(T) = e^{\frac{\Delta_{\text{vap}} H_{H_2O}^\circ}{R} \left( \frac{1}{T_{\text{éb},H_2O}^*} - \frac{1}{T} \right)}$  et  $\mathcal{E}_{CH_3OH}(T) = e^{\frac{\Delta_{\text{vap}} H_{CH_3OH}^\circ}{R} \left( \frac{1}{T_{\text{éb},CH_3OH}^*} - \frac{1}{T} \right)}$ .

$$\begin{cases} \frac{x_{CH_3OH,\text{éq}}^v}{x_{CH_3OH,\text{éq}}^l} = \mathcal{E}_{CH_3OH}(T) \\ \frac{x_{H_2O,\text{éq}}^v}{x_{H_2O,\text{éq}}^l} = \mathcal{E}_{H_2O}(T) \end{cases} \quad \text{soit} \quad \begin{cases} \frac{x_{CH_3OH,\text{éq}}^v}{x_{CH_3OH,\text{éq}}^l} = \mathcal{E}_{CH_3OH}(T) \\ \frac{1-x_{CH_3OH,\text{éq}}^v}{1-x_{CH_3OH,\text{éq}}^l} = \mathcal{E}_{H_2O}(T) \end{cases}$$

Ou encore

$$\begin{cases} x_{CH_3OH,\text{éq}}^l = \frac{\mathcal{E}_{H_2O}(T)-1}{\mathcal{E}_{H_2O}(T)-\mathcal{E}_{CH_3OH}(T)} \\ x_{CH_3OH,\text{éq}}^v = \mathcal{E}_{CH_3OH}(T) x_{CH_3OH,\text{éq}}^l \end{cases}$$

Soit

$$\begin{aligned} 21 \quad x_{m,l} &= (e_m - 1) / (e_m - e_m) \\ 22 \quad x_{m,v} &= e_m * x_{m,l} \end{aligned}$$

10. **Le mélange méthanol-eau n'est pas idéal.** En effet les **interactions intermoléculaires** entre 2 molécules d'eau / 2 molécules de méthanol / 1 molécule de méthanol et 1 molécule d'eau sont **de même nature mais pas de même intensité.**

## C. Étude cinétique de l'action inhibitrice du Tamoxifène

1. Les durées de vie des intermédiaires réactionnels  $ES$  et  $ET$  étant supposées très courtes, on peut, après une période d'induction, leur appliquer l'approximation des états quasi-stationnaires. Cela revient à négliger la valeur absolue de leur vitesse de formation devant la vitesse de disparition du substrat  $S$  et devant les vitesses d'apparition des produits  $P$  et  $P'$ .

$$\begin{aligned} \frac{d[ES]}{dt} = v_1 - v_{-1} - v_2 &\approx 0 & \text{soit} & \quad v_{-1} + v_2 = v_1 \\ \frac{d[ET]}{dt} = v_3 - v_{-3} - v_4 &\approx 0 & \text{soit} & \quad v_{-3} + v_4 = v_3 \end{aligned}$$

D'après la loi cinétique de VAN'T HOFF,

$$\begin{aligned} k_{-1}[ES] + k_2[ES] = k_1[S][E] & \quad \text{soit} & \quad \frac{[E]}{[ES]} = \frac{k_{-1}+k_2}{k_1[S]} \\ k_{-3}[ET] + k_4[ET] = k_3[T][E] & \quad \text{soit} & \quad \frac{[E]}{[ET]} = \frac{k_{-3}+k_4}{k_3[T]} \quad \text{et} & \quad \frac{[ET]}{[ES]} = \frac{(k_{-1}+k_2)k_3}{k_1(k_{-3}+k_4)} \frac{[T]}{[S]} \end{aligned}$$

2. Conservation de la concentration en quantité de matière du récepteur à œstrogène au cours du temps :

$$[E]_0 = [E] + [ES] + [ET]$$

3. Soit  $v$  la vitesse de formation du produit  $P$  :  $v = \frac{d[P]}{dt}$

D'après le mécanisme réactionnel,  $v = v_2 = k_2[ES]$

$$\text{Or} \quad \frac{[E]_0}{[ES]} = \frac{[E]}{[ES]} + 1 + \frac{[ET]}{[ES]} \quad \text{i.e.} \quad \frac{[E]_0}{[ES]} = \frac{k_{-1}+k_2}{k_1[S]} + 1 + \frac{k_3(k_{-1}+k_2)}{k_1(k_{-3}+k_4)} \frac{[T]}{[S]}$$

$$\text{Soit} \quad [ES] = \frac{[E]_0}{1 + \left( \frac{k_{-1}+k_2}{k_1} + \frac{k_3(k_{-1}+k_2)}{k_1(k_{-3}+k_4)} \frac{[T]}{[S]} \right)} \quad \text{et} \quad v = \frac{k_2[E]_0}{1 + \left( \frac{k_{-1}+k_2}{k_1} + \frac{k_3(k_{-1}+k_2)}{k_1(k_{-3}+k_4)} \frac{[T]}{[S]} \right)}$$

4. En comparant le mécanisme (ii) au mécanisme (i), on comprend le rôle inhibiteur du Tamoxifène qui, en formant un complexe enzyme-inhibiteur  $ET$  concurrence la formation du complexe enzyme-substrat  $ES$  et ralentit ainsi la formation de  $P$ .

D'après la loi de vitesse, on constate que la vitesse de formation de  $P$  en présence de l'inhibiteur (mécanisme (ii)) est inférieure à la vitesse  $v = \frac{k_2[E]_0}{1 + \frac{k_{-1}+k_2}{k_1} \frac{1}{[S]}}$  en son absence

(mécanisme (i), pour  $[T] = 0 \text{ mol. L}^{-1}$ ). La vitesse de formation de  $P$  est d'ailleurs d'autant plus petite que la concentration en Tamoxifène est grande.

5. En tenant compte du fait qu'il existe une liste ES,

```
while t[-1] < duree:
    new_t = t[-1] + h           # Génère le temps t(i+1) à partir de t(i)
```

```
        d_P = k_2*ES[-1]*h           # Génère la variation de la concentration en
t(i+1)                                quantité de matière de P entre t(i) et
        new_P = P[-1] + d_P          # Génère la concentration en quantité de
matière de P                            à l'instant t(i+1), à partir de celle à
                                          l'instant t(i)

        t.append(new_t)               # Complète la liste pour le temps
        P.append(new_P)               # Complète la liste pour la concentration en
quantité de                               matière de P
```

