

PARTIE 1 : ÉTUDE DE QUELQUES ETAPES DE LA SYNTHÈSE DU COMPOSE (-)-POLYCAVERNOSIDE A

LDA	R-OTBS	Acroléine	Acétate de vinyle

pK_A du LDA : Le pK_A du couple ci-dessous est de 36 dans le THF.

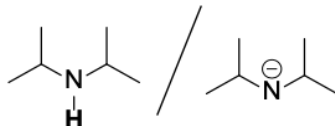


Table RMN :

Type de proton	δ ppm	Type de proton	δ ppm
ROH	0,70 – 5,5	R-CH-	1,3 – 1,6
RCH ₂ CO	2,1 – 2,6	R-CH ₂ -	1,10 – 1,25
R-CH=	4,8 – 6,5	R-CH ₃	0,8 - 0,9

La (-)-**polycavernoside A** est une molécule isolée dans une algue rouge *polycavernosa tsundai* par Yasumoto. Cette algue rouge a été responsable d'intoxications alimentaires dans les années 90. La structure de cette molécule est présentée ci-dessous en figure 1.

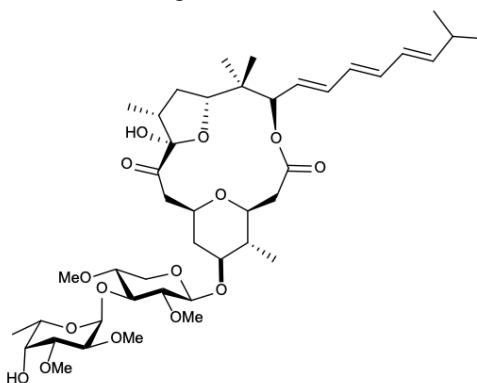


Figure 1 – Structure de la (-)-**polycavernoside A**

On s'intéresse uniquement à la synthèse d'un synthon permettant de former la **polycavernoside A** : il s'agit du composé **1**. La synthèse du composé **1** s'effectue en partant de l'acide 2- méthylpropanoïque **2**. Le schéma global de la synthèse est présenté en figure 2.

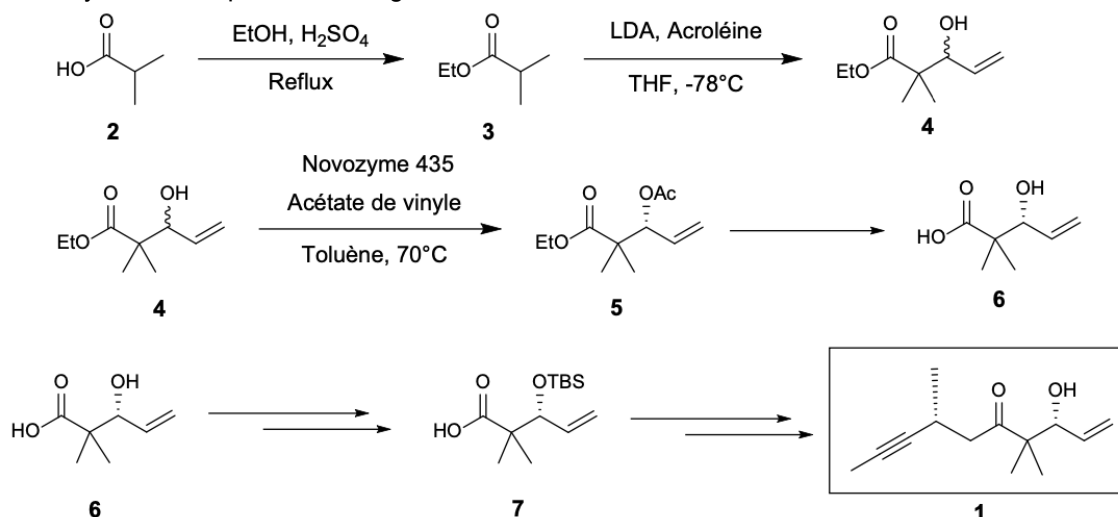
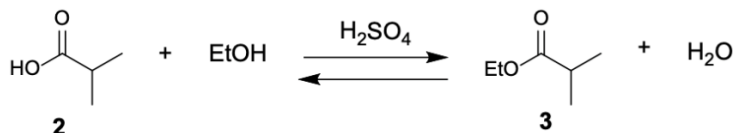


Figure 2 – Schéma global de la synthèse du composé **1**

- Donner la configuration absolue (stéréodescripteur) des atomes de carbone asymétriques du composé **1** en justifiant.

Partie 1 : Transformation 2 → 3 (étude thermodynamique)

Dans cette première étape, on étudie la conversion de l'acide 2-méthylpropanoïque **2** en 2-méthylpropanoate d'éthyle **3** en présence d'éthanol en milieu acide.



Le protocole d'estérification de l'acide 2-méthylpropanoïque **2** est présenté ci-dessous.

Protocole expérimental de la transformation 2 → 3

Le mélange réactionnel, constitué d'une solution d'acide 2-méthylpropanoïque (60,0 mmol) dans l'éthanol anhydre (5,0 mol) avec 0,3 mL d'acide sulfurique concentré, est porté au reflux de l'éthanol pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à l'air ambiant puis dans un bain d'eau froide. Après avoir versé le contenu du ballon dans une ampoule à décanter contenant environ 50 mL d'eau salée, plusieurs lavages de la phase organique sont effectués. 60 mL d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium de concentration 1 mol.L⁻¹ sont ensuite ajoutés et après avoir dégazé, la phase aqueuse est ensuite éliminée. La phase organique récoltée est ensuite séchée au chlorure de calcium anhydre. Après filtration, une distillation fractionnée est réalisée pour isoler le composé **3**.

Données sur la transformation 2 → 3

- Enthalpie standard de réaction $\Delta_r H^\circ$ à 298 K : $\Delta_r H^\circ = -6,23 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.
- Entropie standard de réaction $\Delta_r S^\circ$ à 298 K : $\Delta_r S^\circ = -6,95 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

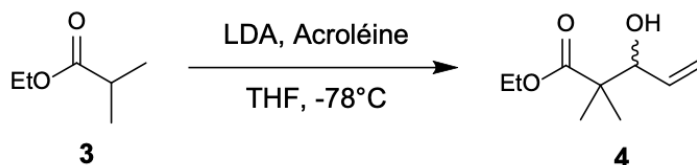
On s'intéresse à l'optimisation de cette transformation chimique. On peut répertorier l'ordre de grandeur des enthalpies standard de formation de quelques transformations classiques :

- $\Delta_r H^\circ$ (hydrogénation) = - 200 kJ. mol⁻¹
- $\Delta_r H^\circ$ (combustion) = - 1300 kJ. mol⁻¹

- Justifier l'affirmation suivante « les réactions d'estérification sont généralement considérées comme étant athermiques ».
- Le reflux de l'éthanol est à 351,5 K. En utilisant l'approximation d'Ellingham, déterminer les valeurs de l'enthalpie libre standard et de la constante d'équilibre de la réaction au reflux de l'éthanol.
- En assimilant l'activité de chaque espèce i au rapport C_i/C° , calculer l'avancement final à l'équilibre.
- Commenter le protocole expérimental en :
 - expliquant le choix la quantité d'éthanol engagée,
 - identifiant, en justifiant, l'(ou les) étape(s) qui a (ont) permis de se débarrasser de l'excès d'éthanol engagé,
 - justifiant l'importance du chauffage.
- Proposer un mécanisme réactionnel permettant de décrire le mécanisme de la transformation du composé **2** en composé **3**. On mettra en évidence le rôle de l'acide sulfurique modélisé par H⁺ dans le mécanisme proposé.

Partie 2 : Transformation 3 → 4

Le 2-méthylpropanoate d'éthyle **3** est ensuite utilisé en présence de LDA et d'acroléine (voir données) pour former le composé **4**, obtenu en mélange racémique.

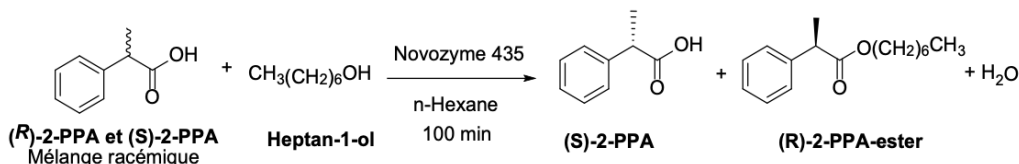


- Identifier, dans le composé **3**, le proton le plus acide en justifiant l'acidité de ce proton.
- Proposer un mécanisme réactionnel justifiant la formation du composé **4**.
- Justifier l'intérêt d'utiliser une base peu nucléophile dans cette réaction.

Partie 3 : Etude cinétique d'une catalyse asymétrique

La conversion du composé **4** en composé **5** (figure 2) est un cas de catalyse asymétrique : Novozyme 435 est un catalyseur enzymatique permettant obtenir un seul des énantiomères du composé **5**.

Pour exemplifier cette stratégie, on étudie l'action de l'enzyme Novozyme 435 lors de l'estérification énantiosélective de l'acide 2-phénylpropanoïque (**2-PPA**) (en mélange racémique) à l'aide de l'**heptan-1-ol**. À l'issue de cette transformation dans les conditions proposées, seul l'ester de configuration (R) (**(R)-2-PPA-ester**) a été identifié.



On étudie dans un premier temps l'influence de la température sur la conversion du mélange racémique en figure 3.

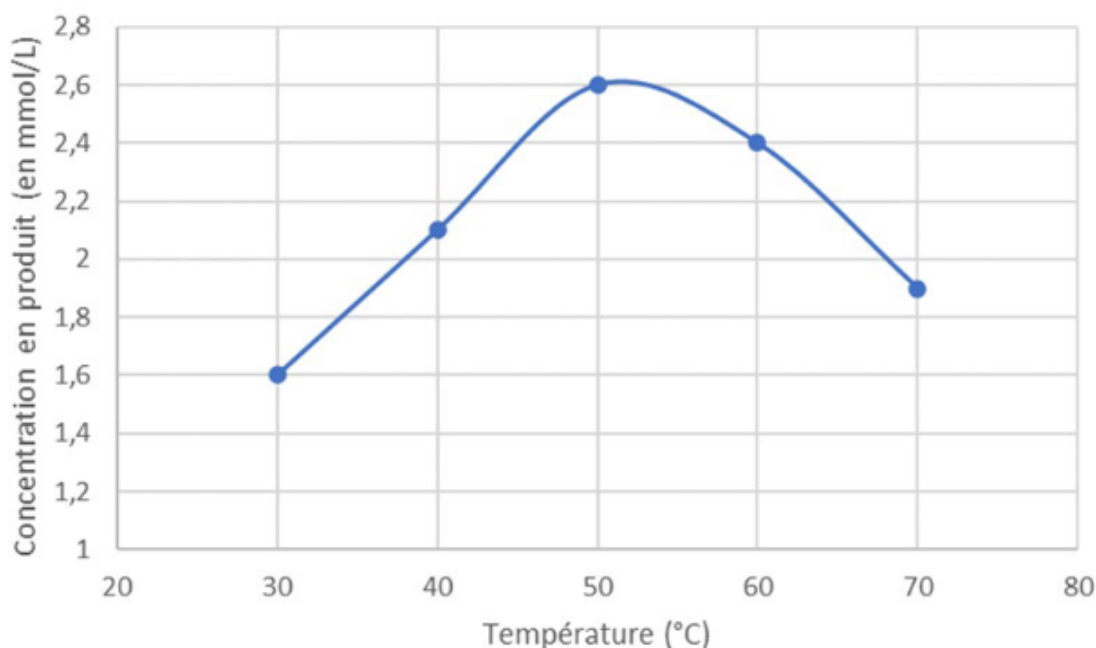


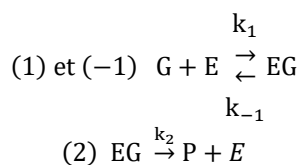
Figure 3 – Influence de la température sur la conversion du mélange racémique.

10. À l'aide de la figure 3, justifier l'existence d'une température optimale pour la catalyse enzymatique en interprétant le comportement de l'enzyme à basse température et à haute température.

On souhaite modéliser simplement l'action de l'enzyme sur l'un des énantiomères du mélange racémique à estérifier. D'après les auteurs, un temps de 100 min est optimal pour observer une conversion exclusive de l'acide **(R)-2-PPA** sans observer une réelle conversion pour l'acide **(S)-2-PPA**. Afin de modéliser et quantifier la cinétique de cette réaction, on étudiera le modèle de Michaelis-Menten. Pour cela, on fait une étude avec plusieurs concentrations en substrat tout en fixant la concentration en heptan-1-ol.

Dans ce modèle, le substrat organique **G** (soit le **(R)-2-PPA** ou le **(S)-2-PPA**) réagit avec l'enzyme **E** pour conduire à un intermédiaire appelé complexe enzyme-substrat **EG** de façon réversible dans un premier acte élémentaire, et on notera ensuite **P** le produit obtenu (l'ester associé) dans le second acte élémentaire. On supposera la concentration en alcool comme étant constante lors des différentes études.

On pourra noter v_1 , v_{-1} et v_2 les vitesses volumiques des actes élémentaires (1), (-1) et (2) et k_1 , k_{-1} et k_2 les constantes de vitesses associées.



La concentration en quantité de matière des différentes espèces **X** sera notée $[X]$ à un temps quelconque et $[X]_0$ à l'instant initial. On notera v la vitesse de l'estérification du substrat **G**.

11. Utiliser la conservation de la matière enzymatique pour donner une relation entre $[E]_0$, $[E]$ et $[EG]$.
12. Préciser les conditions d'application de l'approximation des états quasi-stationnaires (AEQS).
13. Appliquer l'AEQS au complexe enzyme-substrat pour démontrer la relation suivante :

$$v_0 = \left(\frac{d[P]}{dt} \right)_0 = \frac{v_{\max} \times [G]_0}{K_M + [G]_0}$$

Il est demandé de préciser l'expression des constantes v_{\max} et K_M en fonction des constantes k_1 , k_{-1} , k_2 et $[E]_0$.

14. Interpréter physiquement la signification de v_{\max} et K_M .

On effectue ensuite une linéarisation de Lineweaver-Burk. Cette linéarisation consiste à tracer

$$\frac{1}{v_0} = f\left(\frac{1}{[G]_0}\right)$$

Les résultats sont présentés pour chaque énantiomère sur les graphiques des figures 4 et 5.

15. Déterminer les constantes v_{\max} et K_M afin de quantifier l'action de l'enzyme sur chaque énantiomère.
16. Commenter les résultats en précisant notamment si le modèle de Michaelis-Menten permet d'interpréter la stéréosélectivité de la réaction.

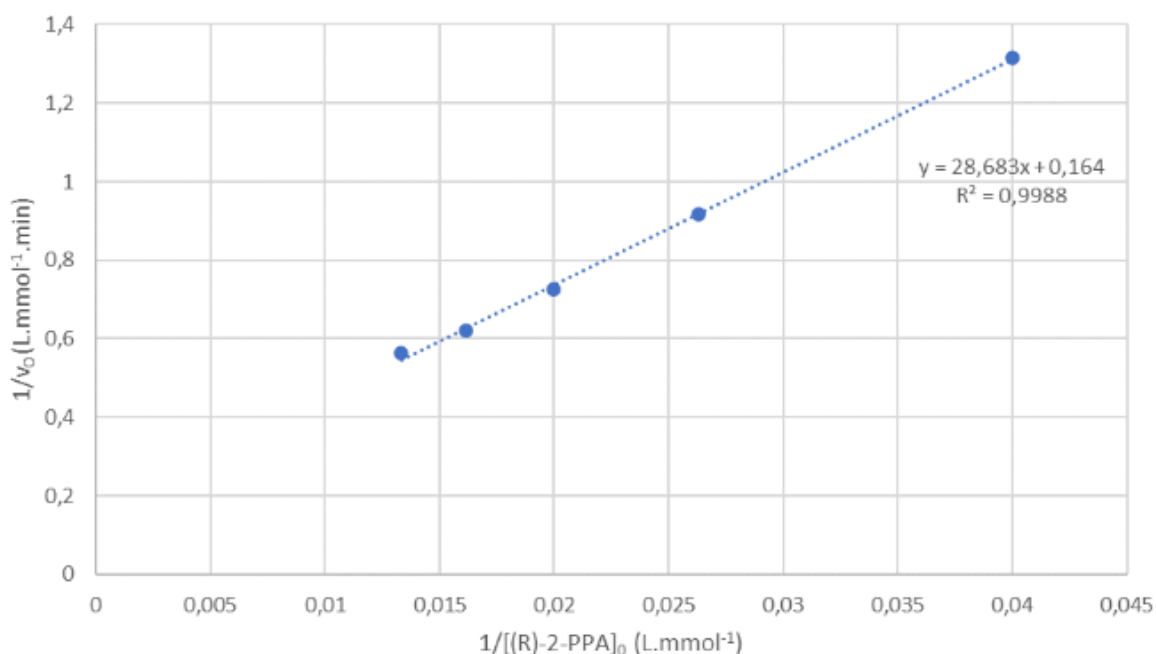


Figure 4 – Linéarisation de Lineweaver – Burk pour le substrat de configuration R.

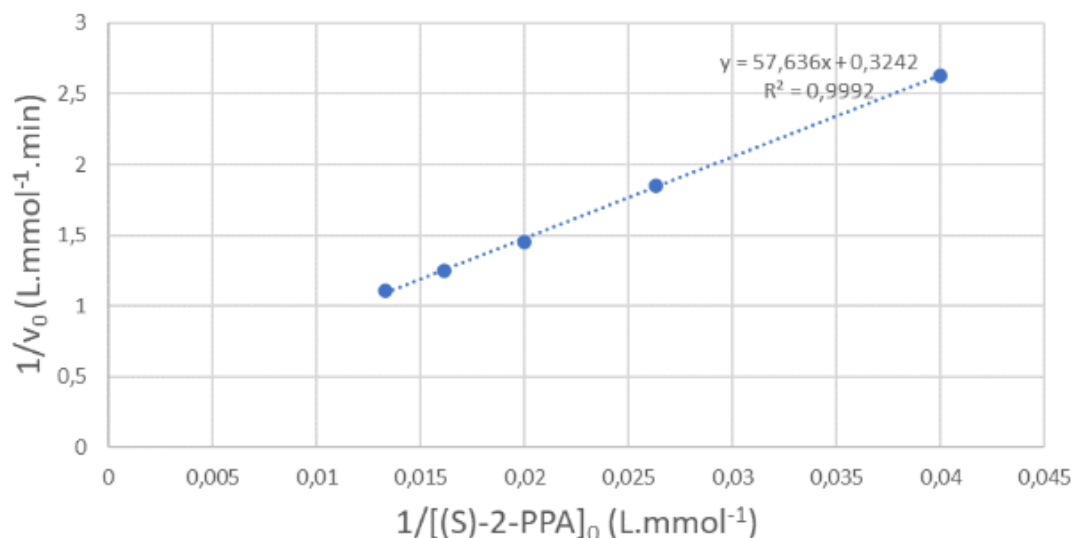
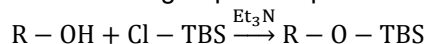


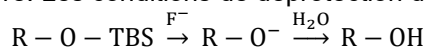
Figure 5 – Linéarisation de Lineweaver – Burk pour le substrat de configuration S.

Partie 4 : Transformation 5 → 1**Banque de réactions****Protection et déprotection d'un groupement TBS**

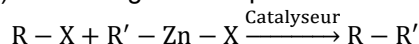
La protection d'un alcool peut s'effectuer avec un groupement protecteur silylé.



Cette protection résiste aux bases, aux hydrures, aux oxydants, aux organométalliques, mais cette protection est sensible à un milieu acide et fluoré. Les conditions de déprotection de ce groupement sont donc :

**Couplage de Negishi**

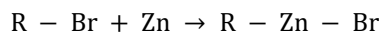
Le couplage de Negishi est une réaction de couplage entre atome de carbone d'un dérivé halogéné X (halogénoalcane ou chlorure d'acyle) et d'un organozincique R'-Zn-X'.



Cette réaction s'effectue en présence d'un catalyseur à base de nickel ou de palladium.

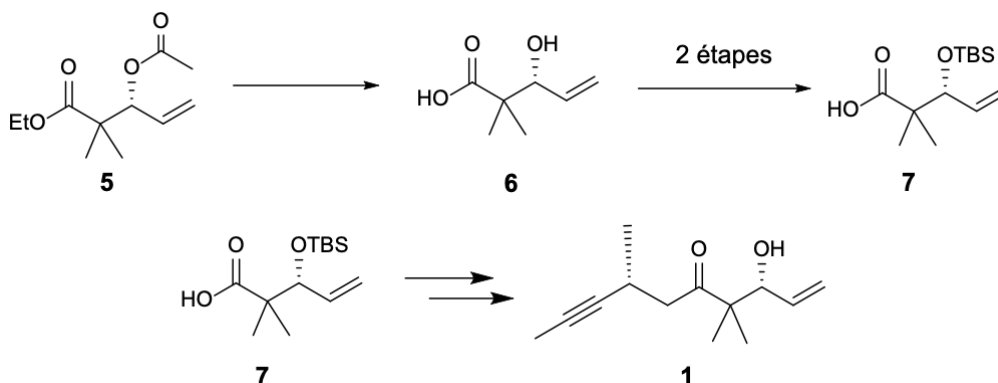
Insertion du zinc dans une liaison carbone-brome

Par analogie aux organomagnésiens, il est possible d'effectuer une insertion d'un métal tel que le zinc pour effectuer une inversion de polarité du carbone.



L'utilisation d'organozincique à la place d'organomagnésien est effectuée lorsque l'on a besoin d'un composé organométallique moins réactif qu'un organomagnésien.

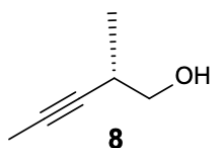
On s'intéresse aux dernières étapes pour former le synthon 1. Le schéma suivant propose les grandes étapes de cette synthèse :



17. Proposer des conditions expérimentales permettant l'obtention du composé 6.
18. Proposer un mécanisme réactionnel justifiant la formation du composé 6.

La conversion du composé 6 en composé 7 n'est pas étudiée. On identifie néanmoins que ces étapes ont été utiles pour protéger uniquement la fonction alcool par un groupement protecteur silylé. Enfin, après quelques étapes, on obtient le synthon 1 souhaité.

19. Proposer une synthèse multi-étape pour obtenir le composé 1 à partir du composé 7. Votre séquence multi-étape sera présentée à l'aide de tout solvant, catalyseur et composé inorganique de votre choix et seul le composé 8 ci-dessous sera utilisé en tant que composé organique, en plus du composé 7. Il est conseillé de s'aider de la banque de réaction en page précédente.



20. L'analyse en RMN 1H du composé 1 conduit aux données présentées sur le **DOCUMENT RÉPONSE 1**. Compléter le **DOCUMENT-RÉPONSE 1** en attribuant chaque signal A à J à la bonne case de la colonne « signal » du tableau.

PARTIE 2. PRECIPITATION SELECTIVE DES IONS FLUORURE EN SOLUTION AQUEUSE

Dans toute cette partie 3., la pression est fixée à $p^\circ = 1,00$ bar, la température à $T = 298$ K et les activités des espèces dissoutes sont assimilées aux valeurs numériques des concentrations exprimées en mol.L^{-1} .

La très grande toxicité des ions fluorure s'explique par la formation d'un composé très stable avec le calcium, la fluorine CaF_2 .

$$pK_{S1}(\text{CaF}_2) = 10,5 \qquad pK_{S2}(\text{BaF}_2) = 6,0$$

On ne tiendra pas compte des propriétés basiques de l'ion fluorure dans cette partie 3.

21. Calculer la solubilité du fluorure de calcium CaF_2 dans l'eau pure.
22. Dans une solution contenant initialement $1,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ d'ions calcium Ca^{2+} , on introduit $1,00 \cdot 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ d'ions fluorure F^- . Calculer les concentrations en ions Ca^{2+} et F^- à l'équilibre.
23. Dans une solution contenant initialement $1,00 \cdot 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ d'ions calcium Ca^{2+} et $1,00 \cdot 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ d'ions baryum Ba^{2+} , on introduit $1,00 \cdot 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ d'ions fluorure F^- . Montrer qu'il ne se forme pas de fluorure de baryum solide BaF_2 .

PARTIE 3 : DOSAGE DES IONS CHLORURE $\text{Cl}^-(\text{aq})$ PAR PRECIPITATION.

Dans cet exercice, tous les ions sont sous forme aqueuse.

Pour s'assurer que le dosage des ions $\text{Cl}^-(\text{aq})$ par les ions $\text{Ag}^+(\text{aq})$ est possible, on réalise au préalable la manipulation suivante.

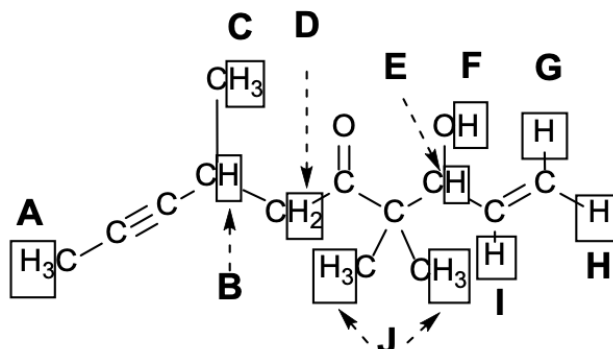
24. On effectue le dosage de $V_1 = 100$ mL d'une solution S_1 placée dans le bécher, de chlorure de sodium (Na^+ , Cl^-) de concentration $C_1 = 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ par une solution S_2 de nitrate d'argent (Ag^+ , NO_3^-) placée dans la burette, de concentration $C_2 = 8 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$. Le produit de solubilité du chlorure d'argent $\text{AgCl}(\text{s})$ est : $K_{S1}^0 = 10^{-10}$.

Ecrire la réaction de dosage. Exprimer la constante d'équilibre K_{S1}^0 en fonction des concentrations. La précipitation débute-t-elle dès la première goutte ? (Une goutte = 0.05 mL).

25. Calculer le volume V_{2e} de la solution de nitrate d'argent versé à l'équivalence.
26. On a ajouté dans le bécher, en guise d'indicateur coloré, $V_3 = 2$ mL d'une solution de chromate de potassium K_2CrO_4 , (2 K^+ , CrO_4^{2-}) de concentration $C_3 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$, susceptible de donner le précipité $\text{Ag}_2\text{CrO}_4(\text{s})$, de couleur rouge, dont le produit de solubilité est $K_{S2}^0 = 10^{-11,8}$.
Ecrire la réaction de précipitation de $\text{Ag}_2\text{CrO}_4(\text{s})$.
Exprimer la constante d'équilibre K_{S2}^0 en fonction des concentrations.
Montrer que $\text{AgCl}(\text{s})$ précipite avant $\text{Ag}_2\text{CrO}_4(\text{s})$.
27. Quelle est la concentration en ions Cl^- dans le bécher quand $\text{Ag}_2\text{CrO}_4(\text{s})$ commence à précipiter. (On considérera que le volume est très voisin de celui à l'équivalence).
28. Le titrage précédent est maintenant réalisé par conductimétrie. Quelle est la grandeur physique mesurée ? Rappeler les différentes façons d'obtenir des courbes formées de segments de droites.
29. On donne les conductivités molaires limites ioniques suivantes (en $\text{mS.m}^2.\text{mol}^{-1}$) $\lambda^\circ(\text{Cl}^-) = 7,6$; $\lambda^\circ(\text{Ag}^+) = 6,2$; $\lambda^\circ(\text{NO}_3^-) = 7,1$; $\lambda^\circ(\text{Na}^+) = 5,0$. Exprimer la conductivité d'une solution ionique en fonction des concentrations et des conductivités molaires ioniques des ions.
Expliquer de façon simple comment varie la conductivité de la solution contenue dans le bécher au cours du titrage et tracer l'allure de la courbe du titrage conductimétrique précédent.

DOCUMENT – RÉPONSE 1 à rendre obligatoirement avec la copie

RMN du composé **1** : La figure présente dans chaque rectangle les différents groupes d'hydrogène correspondant à une ligne de l'attribution dans le tableau ci-dessous.



Signal	δ (ppm)	Intégration	Multiplicité	Couplage
	5,68	1H	Multiplet	$^3J = 17 \text{ Hz}$ $^3J = 10 \text{ Hz}$ $^3J = 6,3 \text{ Hz}$
	5,13	1H	Multiplet	$^3J = 17 \text{ Hz}$ $^2J = 1,8 \text{ Hz}$
	5,00	1H	Multiplet	$^3J = 10 \text{ Hz}$ $^2J = 1,8 \text{ Hz}$
	4,09	1H	Doublet	$^3J = 6,3 \text{ Hz}$
	3,20	1H	Multiplet	Non renseigné
	2,47	2H	Doublet	Non renseigné
	1,99	1H	Singulet large	/
A	1,52	3H	Doublet	Non renseigné
C	1,12	3H	Doublet	Non renseigné
	0,90	6H	Singulet	/

Pour faire l'attribution de des constantes de couplage des protons éthyléniques, on pourra s'aider du tableau suivant.

Couplage entre protons éthyléniques			
Constante de couplage	$^2J < 3 \text{ Hz}$	$6 \text{ Hz} < ^3J < 14 \text{ Hz}$	$11 \text{ Hz} < ^3J < 18 \text{ Hz}$