

DS de Chimie n° 4 – 2 Février 2024

▪Le candidat attachera la plus grande importance à la clarté, à la **précision** et à la **concision** de la rédaction. Toute réponse doit être justifiée.

▪Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels; les formules utilisées devront faire apparaître les doublets non liants, les lacunes électroniques et les formes mésomères des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu. L'écriture des mécanismes, lorsqu'elle est demandée dans la question, pourra se faire sous une forme simplifiée (les parties de la molécule non impliquées dans le mécanisme réactionnel seront écrites avec les symboles R, R', R'... en précisant la simplification effectuée).

▪Si un candidat est amené à repérer ce qui peut lui sembler être une erreur d'énoncé, il le signalera sur sa copie et devra poursuivre sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il a été amené à prendre . *

▪L'utilisation de la calculatrice est autorisée .

Le sujet est constitué de 4 parties totalement indépendantes . Des données utiles sont fournies en fin de chaque partie .

Première partie : structure de deux complexes du vanadium

On se propose d'étudier les propriétés spectroscopiques de $V(H_2O)_6^{2+}$ et $V(H_2O)_6^{3+}$, complexes octaédriques notés ML_6 (Figure 6).

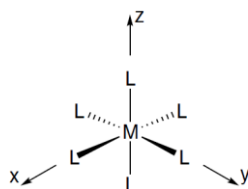


Figure 6. Géométrie d'un complexe octaédrique.

Le diagramme d'orbitales moléculaires et les représentations des orbitales des fragments des ligands (considérés comme σ -donneurs purs n'intervenant que par l'intermédiaire d'une orbitale de type s) sont donnés Figure 7. Les fragments sont placés à une énergie unique de -15 eV, tandis que les orbitales atomiques du vanadium impliquées sont à -13 et -7 eV, respectivement.

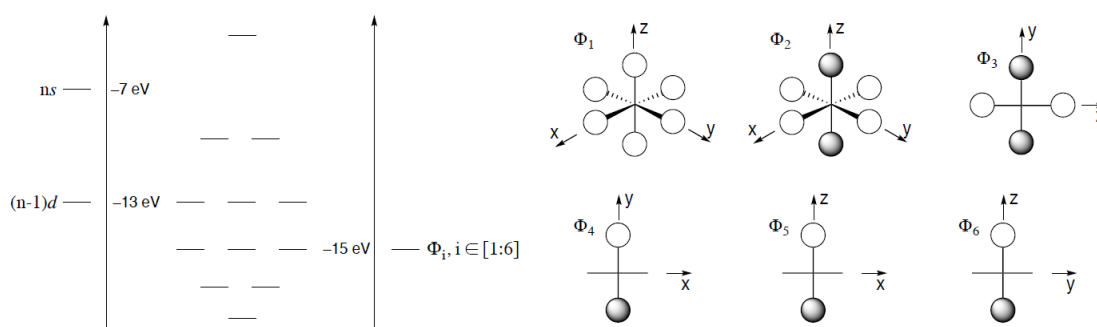


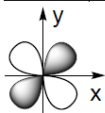
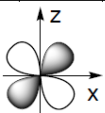
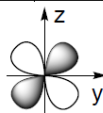
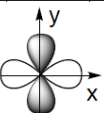
Figure 7. Diagramme d'orbitales moléculaires de ML_6 (gauche) et orbitales des fragments des 6 ligands Φ_i .

Q1. Donner la configuration électronique de l'ion V^{2+}

Numéro atomique de l'élément vanadium : $Z = 23$

Q2. Identifier les interactions entre orbitales atomiques métalliques et orbitales des fragments des ligands. Rassembler les résultats en remplissant un tableau, comme celui ci-dessous, en indiquant « oui » s'il y a interaction et en laissant la case vide s'il n'y a pas d'interaction.

	d_{xy}	d_{xz}	d_{yz}	$d_{x^2-y^2}$	d_{z^2}	s
Φ_1						
Φ_2						
Φ_3						
Φ_4						
Φ_5						
Φ_6						


d_{xy}
 d_{xz}
 d_{yz}
 $d_{x^2-y^2}$
 d_{z^2}

Q3- Préciser le diagramme énergétique du complexe $V(H_2O)_6^{2+}$. Justifier le caractère σ -donneur du ligand.

En réalité, réduire l'interaction métal-ligand à une interaction purement σ n'est pas correct. Les deux dernières orbitales moléculaires occupées de l'eau, d'énergies proches (respectivement -16 et -15 eV), présentent les géométries indiquées Figure 8.

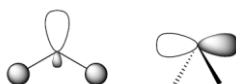


Figure 8. Orbitales moléculaires les plus hautes occupées de l'eau, d'énergies -16 (gauche) et -15 eV (droite).

Q4- Dire en quoi la représentation de Lewis de l'eau est en désaccord avec ces orbitales moléculaires.

Q5- En ne considérant qu'une seule interaction V-H₂O selon l'axe Mz, identifier, schéma à l'appui, les recouvrements entre les orbitales moléculaires de l'eau et les orbitales atomiques du vanadium. Dessiner le nouveau diagramme des orbitales moléculaires en précisant les modifications apportées, sachant que les ligands étaient précédemment considérés comme σ -donneurs purs, n'intervenant que par l'intermédiaire d'une orbitale de type s (Figure 7).

Deuxième partie : Synthèse industrielle d'éthylèneglycol

Si la première synthèse de l'éthylèneglycol est attribuée au chimiste français Charles-Adolphe Wurtz en 1856, il faut attendre la première guerre mondiale pour que l'industrie ne commence à l'utiliser. Cette partie du sujet aborde quelques aspects d'un procédé industriel moderne de synthèse d'éthylèneglycol.

Un schéma général de l'unité de production est représenté sur la figure 8. Cette unité est conçue pour produire 300 tonnes d'éthylèneglycol par jour.

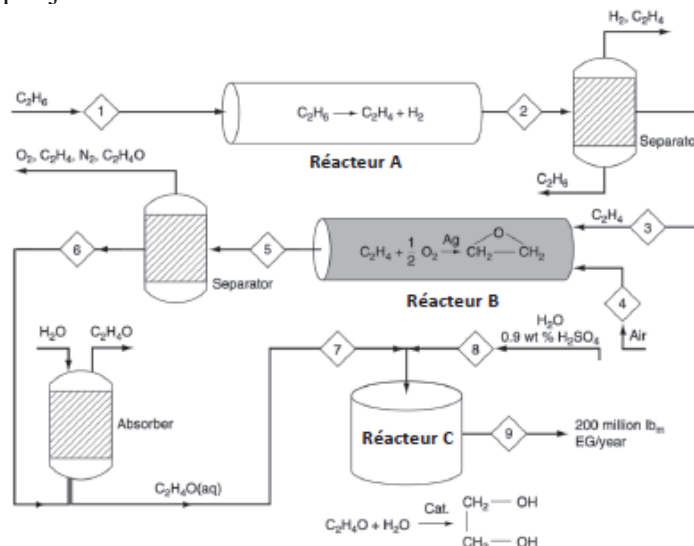


Figure 8 – Schéma d'une unité de production industrielle d'éthylèneglycol

Le réacteur industriel C est ici modélisé par un réacteur parfaitement agité continu (RPAC). Ce réacteur modèle est considéré fonctionner en régime stationnaire et à température constante. Le mélange réactionnel est idéalement agité de sorte que la composition et la température du mélange réactionnel sont uniformes dans l'ensemble du réacteur. Le mélange prélevé en sortie du réacteur a la même composition que le mélange réactionnel au sein du réacteur.

Les notations suivantes sont adoptées :

- F_{ie} et F_{is} : flux molaire, respectivement entrant et sortant du réacteur, relatif à l'espèce chimique d'indice « i », exprimé en $\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$,
- X : taux de conversion de l'oxyde d'éthylène,
- v : vitesse volumique de la réaction,
- τ : temps de passage défini comme le rapport $\tau = V/Dv$ où Dv représente le débit volumique de fluide traversant le réacteur, supposé constant entre l'entrée et la sortie, et V le volume utile du réacteur.

Comme le montre le schéma de l'unité de production (figure 8), le réacteur C est alimenté par deux solutions aqueuses entrant chacune au débit volumique $D_V/2$ (repères « 7 » et « 8 »). La solution aqueuse d'oxyde d'éthylène EO (C_2H_4O) a pour concentration $C_0 = 16 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, alors que celle de la solution aqueuse d'acide sulfurique est $0,10 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. L'eau est considérée en large excès. Dans les conditions de réalisation de la transformation, la température dans le réacteur est maintenue constante (55°C).

La loi de vitesse s'écrit : $v = k_{\text{app}} \cdot [\text{EO}]$ avec $k_{\text{app}} = 5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Q6. Établir la relation entre le taux de conversion X d'oxyde d'éthylène et le temps de passage τ . Proposer une analyse physique de cette relation en identifiant les paramètres d'influence et leur effet sur le taux de conversion.

Q7. Déterminer le débit volumique total D_v à régler pour produire 300 tonnes d'éthylèneglycol par jour avec un taux de conversion de 80 %. En déduire le volume V du réacteur à utiliser.

Réalisation dans un RPAC calorifugé

Le réacteur est désormais considéré comme parfaitement calorifugé. Le volume du réacteur est $V = 6,7 \text{ m}^3$. Il est alimenté avec un débit volumique $D_V = 8,8 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ pour un flux molaire d'oxyde d'éthylène en entrée $F_{\text{EOe}} = 70 \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}$. L'objectif de cette partie est de déterminer l'effet de la température du mélange à l'entrée du réacteur sur le taux de conversion en sortie.

La capacité thermique du mélange réactionnel est assimilée à celle de l'eau contenue dans le réacteur. Elle est supposée suffisamment grande devant celle du réacteur pour négliger cette dernière.

Q8. Adapter l'expression établie à la question Q6 pour qu'elle fournisse la valeur du taux de conversion X en fonction de la température T dans le réacteur.

Q9. Montrer que la température dans le réacteur est reliée au taux de conversion par une expression de la forme $T = T_e + J \cdot X$ où T_e est la température du mélange à l'entrée du réacteur et J une constante à exprimer en fonction des données du problème. Déterminer la valeur de J . Préciser la signification physique de cette grandeur.

Le graphique de la figure 13 superpose deux lois d'évolution du taux de conversion X en fonction de la température : l'une a été obtenue par un bilan de matière (question 8), l'autre, par un bilan d'énergie (question Q9).

Deux températures d'entrée du mélange réactionnel sont envisagées ici : 10°C et 30°C .

Q10 - Déterminer le point de fonctionnement (T, X) pour chaque température d'entrée. Interpréter l'effet de la température sur le taux de conversion final de l'oxyde d'éthylène.

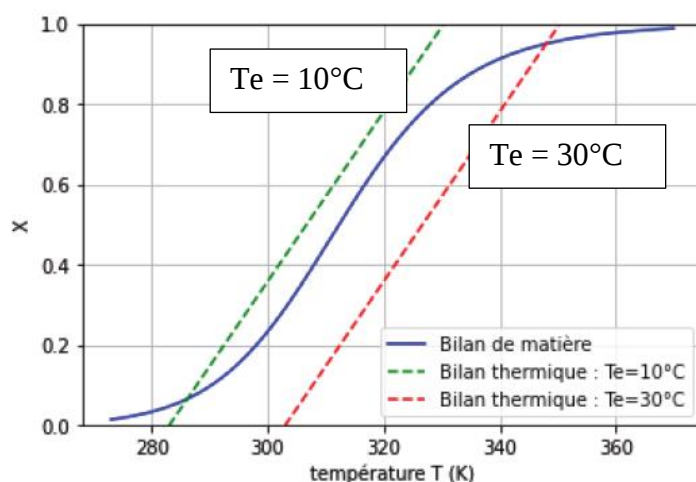


Figure 13 – Évolution du taux de conversion avec la température en condition isobare et adiabatique

Données :

Masses molaires (g mol^{-1}) Oxyde d'éthylène (EO) : 44 Ethylene glycol (EG) : 62

Enthalpie standard de la réaction réalisée dans le réacteur C : -25 kJ mol^{-1} , supposée indépendante de T

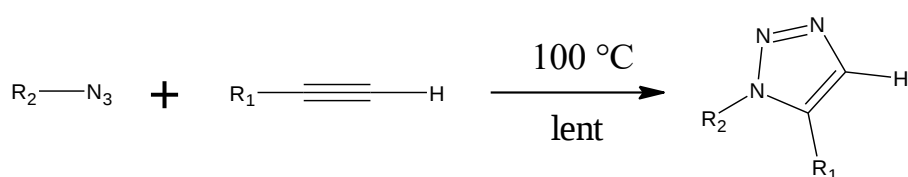
Capacité thermique de l'eau $C_{p \text{ eau}} = 4,18 \text{ JK}^{-1}\text{g}^{-1}$

Troisième partie :
Des procédés catalytiques plus performants, verts et sélectifs : exemple de la
cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre (I)

La cycloaddition de Huisgen est une transformation très utile qui permet de lier deux réactifs insaturés avec formation d'hétérocycles à cinq atomes très variés. Découverte au 19^{ème} siècle avec l'acétylène (éthyne), elle a été développée au milieu du 20^{ème} siècle par Huisgen qui lui a donné son nom.

L'exemple le plus classique met en jeu des azotures d'alkyle R_2-N_3 et des alcynes terminaux $R_1-C\equiv C-H$.

Les azotures sont très utiles pour introduire de l'azote dans une structure chimique. Ils sont très stables vis-à-vis de l'eau et du dioxygène, ce qui en fait une famille de réactifs de choix.



Q11. Écrire une forme 1,3-dipolaire de Lewis de la molécule non cyclique d'azoture d'alkyle R_2-N_3 .

Q12. Par analogie avec la réaction de Diels-Alder, proposer un mécanisme formel pour la réaction de cycloaddition concertée entre cet azoture et un alcyne terminal.

Q13. Discuter de la sélectivité de cette transformation.

L'apport de la catalyse par un complexe du cuivre (I)

« Le cuivre est un élément merveilleux : il est parfait à tous égards »
Theodore Gray, Atomes

K. B. Sharpless a montré en 2002 qu'un complexe du cuivre (I) pouvait accélérer la réaction et résoudre le problème de régiosélectivité dans la formation des hétérocycles.

*D'autre part, la synthèse peut être réalisée dans l'eau, avec un très bon rendement. Sharpless introduit alors le concept de **chimie click** pour nommer ce type innovant de synthèse, propre, rapide, efficace, sélective.*

On peut lire le protocole de synthèse du régioisomère A sur la publication d'origine (K.B. Sharpless, Angewandte.Chem.Int. Ed 2002, 41, n°14) :

« Protocole opératoire : Les deux réactifs 17-ethynylestradiol (888 mg, 3 mmol) et (S)-3-azidopropane-1,2-diol (352 mg, 3 mmol) sont mis en suspension dans un mélange équimolaire d'eau et d'alcool tertiobutylique (12 mL). On ajoute ensuite de l'acide ascorbique (0,3 mmol, 300 μ L d'une solution aqueuse à 1mol.L⁻¹ fraîchement préparée), puis du sulfate de cuivre (II) pentahydraté (7,5 mg, 0,03 mmol, dans 100 μ L d'eau). Ce mélange hétérogène est ensuite soumis à une agitation vigoureuse pendant une nuit (15h), suite à laquelle il s'est clarifié ; l'analyse par chromatographie sur couche mince indique à ce stade une consommation totale des réactifs. On dilue alors le mélange réactionnel par addition de 50 mL d'eau, on le refroidit dans la glace, avant filtration du précipité blanc ainsi formé. Ce précipité est lavé avec 2×25 mL d'eau froide, puis séché sous vide. On obtient ainsi 1,17 g de produit pur (poudre de couleur blanc cassé et de point de fusion 228 - 230 °C). »

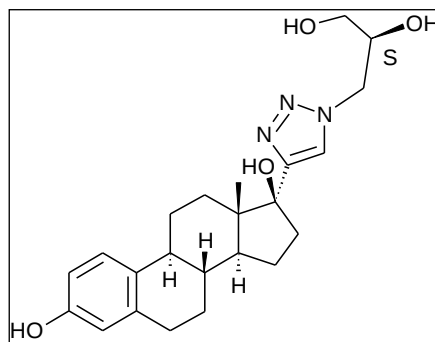


Figure 9 : régioisomère A

Q14. Écrire l'équation de la réaction sans faire apparaître la stéréochimie.

Bien qu'on puisse utiliser directement des sels de cuivre (I), il est plus simple d'utiliser du sulfate de cuivre (II) en présence d'un additif, comme décrit dans le protocole de Sharpless.

Q15. Écrire l'équation de réaction permettant de modéliser la formation in situ de cuivre (I) à partir du cuivre (II). Calculer sa constante d'équilibre. Conclure.

Q16 . Rappeler le principe d'une chromatographie sur couche mince et indiquer comment elle peut être utilisée ici pour vérifier la disparition totale des réactifs .

Q17. Décrire succinctement le protocole expérimental suivi lors du lavage du précipité .

Q18. Calculer le rendement de cette synthèse et conclure sur sa régiosélectivité.

On définit :

- la charge catalytique : quantité de catalyseur pour 100 mol de réactif ;
- le « turnover number » : nombre de cycles catalytiques effectués par le cuivre (I) ;
- la « turnover frequency » : nombre de cycles catalytiques effectués par heure.

Q19. Les données fournies permettent-elles de déterminer les valeurs de ces trois grandeurs ? Si oui, les calculer.

Le cycle catalytique : La **figure 10** illustre le cycle catalytique proposé par Sharpless dans sa publication :

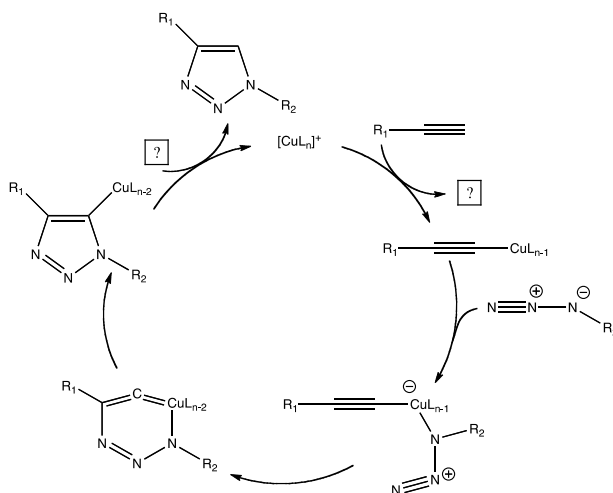


Figure 10 : cycle catalytique proposé par K. B. Sharpless. L peut représenter une molécule de solvant ou un autre ligand.

Q20. Les alcynes terminaux sont des composés acides caractérisés par un pK_a de l'ordre de 25. Quel effet produit la complexation sur l'acidité ? On rappelle que la réaction a lieu en milieu aqueux.

- Q21.** a. Quelle entité doit figurer à la place des points d'interrogation du cycle ?
 b. Expliquer comment retrouver l'équation de réaction à partir du cycle catalytique.
 c. Identifier le catalyseur.

Influence du ligand : amélioration du processus par modification du ligand

Depuis une dizaine d'années, on cherche à améliorer les conditions réactionnelles, en particulier en modifiant les ligands. Plusieurs équipes, dont celles de Didier Astruc et Jean-Marc Vincent à Bordeaux, ont montré que le ligand HBT ou hexabenzyltren, avec tren = tri(aminoéthyl)amine, enrichit le métal par son effet électrodonneur et rend la catalyse encore plus performante : la vitesse est multipliée par un facteur 50. La synthèse en deux étapes du complexe **1** est détaillée sur la **figure 11** :

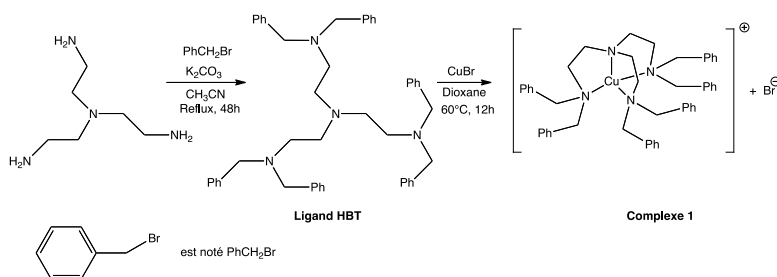


Figure 11 : synthèse du complexe **1**

Q22. Préciser la stœchiométrie en dérivé bromé et en carbonate de potassium dans la première étape.

Q23. Proposer un mécanisme pour cette première étape. On ne l'écrit qu'une seule fois avec une formule générique.

Q24. Comment qualifier ce ligand HBT ? En déduire la structure géométrique probable du complexe **1**.

Q25. Proposer une interprétation à la très grande stabilité du complexe **1**.

La **figure 12** illustre une nouvelle proposition de cycle (le groupe benzyle Ph-CH_2 est noté R) :

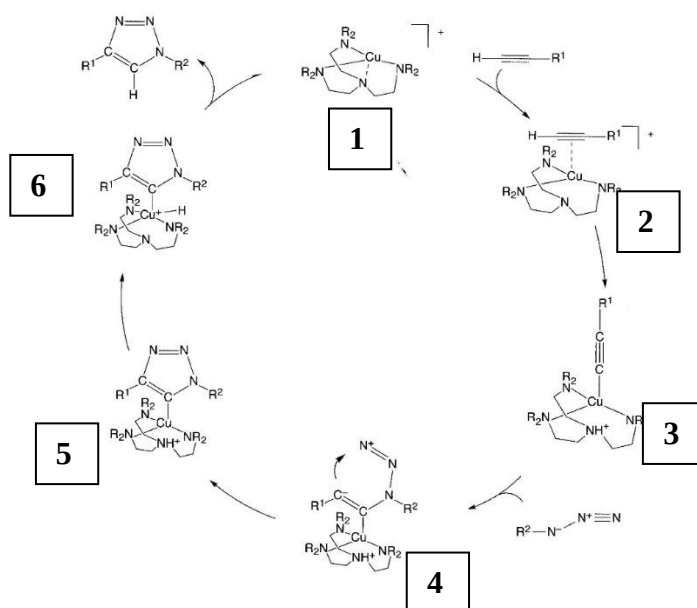


Figure 12 : cycle catalytique proposé par Didier Astruc en 2013

Pour une meilleure compréhension, Didier Astruc note les charges soit sur des atomes précisément identifiés, soit sur le complexe global.

Q26. Citer deux rôles de la fonction amine mis en évidence au cours de ce cycle.

Q27. Interpréter simplement le changement de coordination de l'alcyne dans l'étape 2 → 3.

Q28. En analysant la transformation mise en jeu dans l'étape 3 → 4, interpréter la modification de réactivité de l'alcyne par les phénomènes électroniques mis en jeu lors de sa coordination.

Q29. On s'intéresse au nombre d'électrons de valence des complexes du cuivre numérotés de **1** à **6** intervenant dans le cycle de la **figure 12** ainsi qu'au nombre d'oxydation du cuivre dans ces complexes. Compléter le tableau suivant, c'est-à-dire déterminer n.o.1 et n.o.6. ainsi que n.e.v.1 et n.e.v.6.

Complexes	Nombre d'électrons de valence du complexe (n.e.v.)	Nombre d'oxydation du cuivre (n.o.)
1	n.e.v.1	n.o.1
2	18	I
3	18	I
4	18	I
5	18	I
6	n.e.v.6	n.o.6

Q30. Attribuer à l'étape 6 → 1 un nom de processus élémentaire parmi les noms suivants :

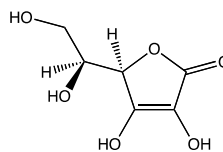
- coordination de ligand
- dissociation
- substitution de ligand
- addition oxydante
- élimination réductrice
- insertion-migration
- élimination non réductrice
- réaction sur les ligands

Commenter le lien entre ce nom et la variation du nombre d'oxydation du métal au cours de ce processus élémentaire.

Q31. Quel intérêt voyez-vous à utiliser le complexe **1** très stable ?

Données :

Molécule de vitamine C ou acide ascorbique $C_6H_8O_6$:



Formules brutes associées au couple rédox de l'acide ascorbique : $C_6H_6O_6 / C_6H_8O_6$

Données électrochimiques à 298 :

Potentiels standard d'oxydoréduction à pH = 0 (par rapport à l'ESH) :

Couple	$H^+_{(aq)}/H_{2(g)}$	$H_2O_{(liq)}/O_{2(g)}$	$Cu^{2+}_{(aq)}/Cu^+_{(aq)}$	$C_6H_6O_6_{(aq)}/C_6H_8O_6_{(aq)}$
$E^\circ(V)$	0,00	1,23	0,17	0,13

$(RT/F) \cdot \ln 10 = 0,06 \text{ V}$

Masses molaires atomiques en $gmol^{-1}$ H : 1 C : 12 O : 16 N : 14

Quatrième partie

Le remdesivir est un antiviral à spectre large développé par l'entreprise Gilead. Initialement développé pour le traitement du virus Ebola, il a très récemment fait l'objet de nombreuses études pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (causée par le virus SARS-CoV-2). Cette partie traite de la structure et de la synthèse du remdesivir.

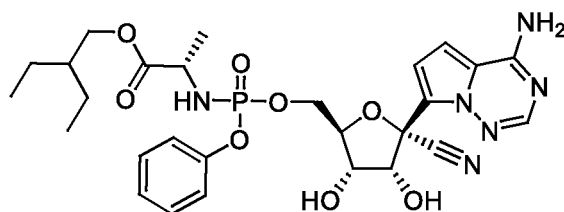
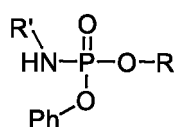


FIGURE 1 – Le remdesivir.

Q32. Indiquer quels sont les atomes de carbone stéréogènes (asymétriques) dans le remdesivir .

Q33. En utilisant la théorie VSEPR (*Valence Shell Electron Pair Repulsion*, ou « répulsion des paires électroniques de la couche de valence »), donner la structure tridimensionnelle dans la représentation de Cram de la molécule au niveau de l'atome de phosphore. La notation simplifiée ci-dessous peut être utilisée :



Q34. Donner la définition d'un centre stéréogène. Selon cette définition, l'atome de phosphore est-il stéréogène ? En déduire le nombre total de stéréoisomères possibles pour le remdesivir.

Analyse rétrosynthétique

Un nucléotide est une molécule organique composée d'une base nucléique (un hétérocycle azoté), d'un sucre de type pentose et d'un groupement phosphate. Le remdesivir est un analogue de nucléotide et peut donc être décomposé en ces trois mêmes types de fragments. Ceci permet de proposer une analyse rétrosynthétique (Figure 3) conduisant à trois synthons : **A**, **B** et **C**.

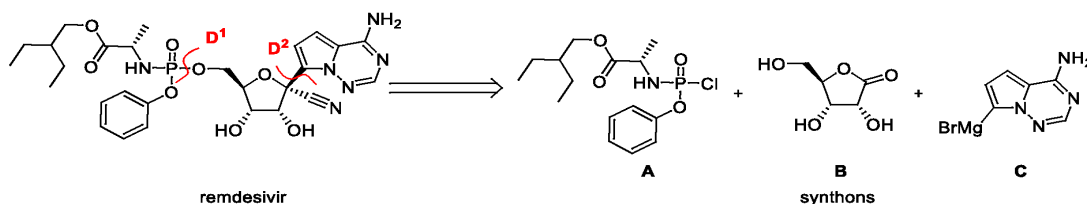


FIGURE 3 – Analyse rétrosynthétique du remdesivir.

Q35. Dans la déconnexion **D¹** révélant les synthons **A** et **B**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile, en justifiant brièvement.

Q36. Indiquer quelle déconnexion alternative **D^{1'}** aurait pu être envisagée conduisant à des synthons **A'** et **B'** dont la polarité serait inversée par rapport à **A** et **B** (électrophile à la place de nucléophile, et vice-versa). Proposer une structure pour **A'** et **B'**. Justifier le choix de la déconnexion **D¹** plutôt que **D^{1'}**.

Q37. Dans la déconnexion **D²** révélant les synthons **B** et **C**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile, en justifiant brièvement.

Synthèse de la partie phosphorée

L'alcool primaire **1** est traité par du dichlorure de thionyle pour donner l'intermédiaire **2**. L'addition de la L-alanine conduit ensuite au composé **3**.

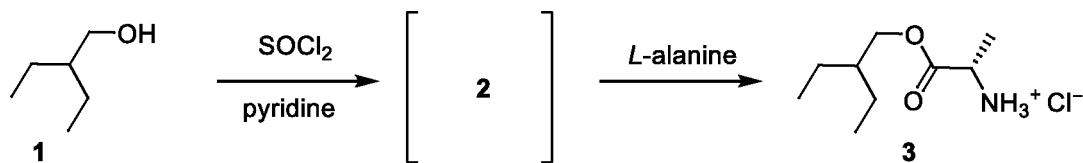


FIGURE 4 – Synthèse du composé **3** à partir de l'alcool **1**.

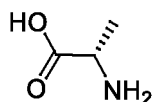
Q38. Donner le nom de l'alcool **1** selon la nomenclature IUPAC.

Q39. Donner la formule de Lewis du dichlorure de thionyle SOCl_2 . Justifier l'électrophilie de l'atome de soufre dans cette molécule.

Q40. La pyridine est utilisée comme solvant dans cette réaction, mais c'est également une base. En considérant le pK_a du couple pyridinium/pyridine ($\text{pK}_a = 5,2$), en déduire si elle peut initier une réaction acido-basique avec l'alcool **1**.

Q41. Donner la structure de l'intermédiaire **2**. Sur la base des réactivités décrites précédemment, proposer un mécanisme pour sa formation.

La L-alanine est un acide aminé naturel dont la structure peut être représentée ainsi :



Q42. Indiquer quelles sont les fonctions acides et basiques de la L-alanine. Quel est l'ordre de grandeur des pK_a qu'on peut attendre pour ces fonctions?

Les pK_a réels de la L-alanine, mesurés à 25°C , sont les suivants : 2,34 et 9,87. Comparer aux valeurs attendues et justifier si des différences sont observées.

Q43. Compte tenu des valeurs de pK_a , proposer une structure réaliste de la L-alanine en solution à $\text{pH} = 7$ et à 25°C . Justifier alors la régiosélectivité de la réaction entre **2** et la L-alanine.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton de **3** est décrit ainsi : RMN ^1H (400 MHz, solvant DMSO- d_6)

8,59 (s, 3H) ; 4,18–4,01 (m, 3H) ; **1,53** (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H) ; **1,44** (d, $J = 7,2$ Hz, 3H) ; 1,41–1,29 (m, 4H) ; **0,88** (t, $J = 7,0$ Hz, 6H). Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au tétraméthylsilane (s : singulet; d : doublet; t : triplet, hept : heptuplet, m : multiplet). Une table de déplacements chimiques est donnée en annexe de l'énoncé.

Q44. Que signifie DMSO- d_6 ? On rappelle que le DMSO est le solvant diméthylsulfoxyde.

Q45. Attribuer les quatre signaux dont les déplacements chimiques sont indiqués en gras dans la liste, en justifiant les attributions.

Le composé **3** est ensuite mis à réagir avec le dichlorophosphate de phényle **4** en présence de deux équivalents de triéthylamine pour donner le composé **5**.

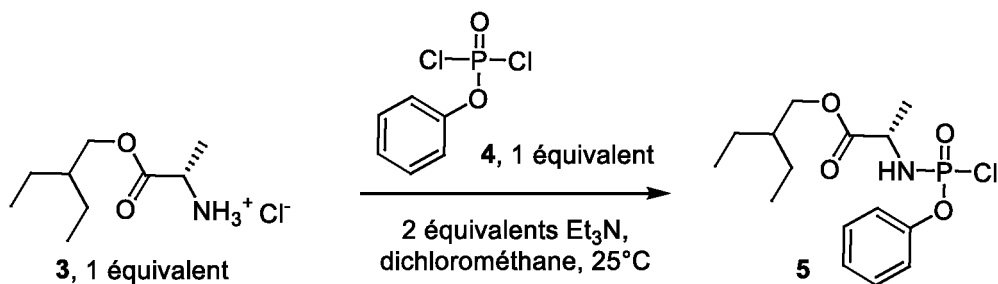


FIGURE 5 – Passage du composé **3** au composé **5**.

Q46. Par analogie avec la réactivité des chlorures d'acyles, proposer un mécanisme pour la formation de **5**. Expliciter le ou les rôle(s) de la triéthylamine, et justifier l'utilisation de 2 équivalents de triéthylamine.