ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE

CONCOURS D'ADMISSION 2014 **FILIÈRE PC**

COMPOSITION DE CHIMIE B – (U)

(Durée : 6 heures)

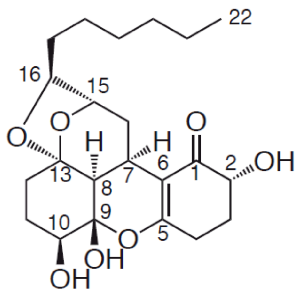
L'utilisation des calculatrices n'est pas autorisée pour cette épreuve.

☆ ☆ ☆

1 Première partie – Synthèse stéréocontrôlée du Trichodermatide A

Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels ; les formules utilisées dans les réponses aux questions de cette partie portant un astérisque (*) après le numéro devront obligatoirement être des formules de LEWIS *et faire apparaître les doublets non liants et les formes mésomères des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu.*

En 2008, Pei et ses collaborateurs ont identifié dans certains champignons marins (*Trichoderma ressei*) une molécule possédant une importante activité cytotoxique à l'encontre des cellules de mélanomes humains (tumeurs de la peau). Ce composé, le Trichodermatide A, possède la formule ci-dessous [la numérotation des atomes est celle donnée dans l'article original] :



Cette activité anti-cancéreuse a conduit le chimiste japonais Hiroya et ses collaborateurs à élaborer une voie de synthèse rapide et stéréocontrôlée du Trichodermatide A. La stratégie de synthèse retenue est organisée autour de trois séquences :

1. la transformation de l'acide tartrique [**1**] en un aldéhyde chiral [**9**], méthode éprouvée de formation d'une molécule chirale à partir d'un précurseur chiral abondant [partie 1.1] ;
2. la formation du système pentacyclique ; l'étape-clé de cette séquence est une cyclisation acido-catalysée permettant de former en une étape le système pentacyclique avec le contrôle de deux nouveaux centres stéréogènes [partie 1.2] ;
3. la fonctionnalisation du polycycle pour obtenir le Trichodermatide A; trois méthodes d'oxydation sont employées pour ces fonctionnalisations successives [partie 1.3].

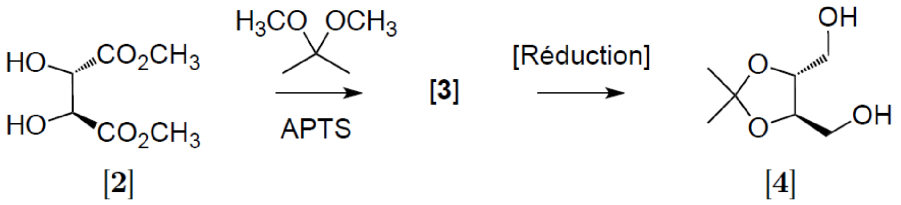
L'objet de cette partie est l'étude de ces trois séquences. Le travail de ce groupe est paru dans la revue *Angewandte Chemie*, 2013, **52**, 3646-3649.

1.1 Transformation de l'acide tartrique en aldéhyde chiral

L'acide tartrique [**1**] (de formule semi-développée : HOOC−CHOH−CHOH−COOH) possède 3 stéréoisomères, dont deux seulement présentent une activité optique (déviation du plan d'une lumière polarisée plane).

1.1.1 Expliquer en une demi-page ces faits en s'attachant à mettre en relation la structure des espèces et leur propriété optique.

La première étape de la séquence, indiquée dans le dessin ci-dessous, est la formation d'un cétal [**3**] avec le 2,2-diméthoxypropane à partir de l'ester diméthylique de l'acide tartrique [**2**], en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS = $CH_3{-}C_6H_4{-}SO_3H$).



[**2**] [**4**]

Le mode opératoire de cette réaction indique les quantités suivantes :

- ester diméthylique de l'acide tartrique [**2**] : 112.10^{-3} mol ;
- acide *para*-toluènesulfonique : $0;53.10^{-3}$ mol ;
- 2,2-diméthoxypropane : 340.10^{-3} mol ;

1.1.2 Quel est le rôle de l'acide *para*-toluènesulfonique ? La réaction pourrait-elle se produire en l'absence de cet acide ?

1.1.3 * Écrire l'équation-bilan de la réaction [**2**] → [**3**]. Donner la structure du cétal [**3**] obtenu et le mécanisme de sa formation.

1.1.4 Les réactifs ont-ils été introduits dans les proportions stoechiométriques ? Pour quelle raison les auteurs ont-ils choisi ces conditions ?

1.1.5 Quel est le rôle de la transformation [**2**] → [**3**] ?

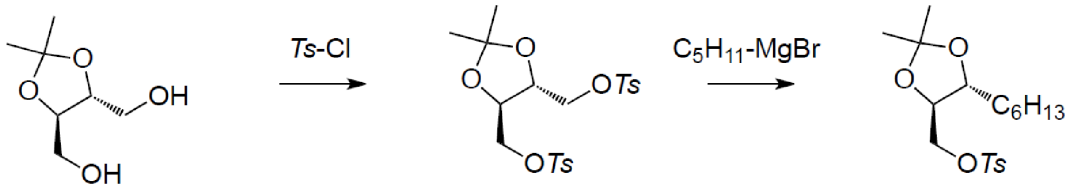
Le diester méthylique [**3**] est ensuite transformé en diol [**4**].

1.1.6 Entre les deux réactifs suivants : sodium tétrahydruroborate ($NaBH_4$) et lithium tétrahydruroaluminate ($LiAlH_4$), quel est celui qu'il est préférable d'utiliser dans le cas présent ?

(Justifier brièvement la réponse)

1.1.7 * Écrire le mécanisme de la réaction de réduction du diester méthylique [**3**] avec le réactif retenu dans la question précédente.

La fixation de la chaîne carbonée est réalisée en deux étapes à partir du diol [**4**].



[**4**] [**5**] [**6**]

La première étape est une ditosylation du diol [**4**]. Le groupe tosyle (noté Ts dans le dessin ci-dessus) permet de transformer les alcools en tosylates, excellents groupes partants, sa structure est : $CH_3{-}C_6H_4{-}SO_2{-}$), la deuxième étape est la réaction du ditosylate [**5**] avec un réactif de GRIGNARD (organomagnésien mixte) en présence d'un catalyseur au cuivre.

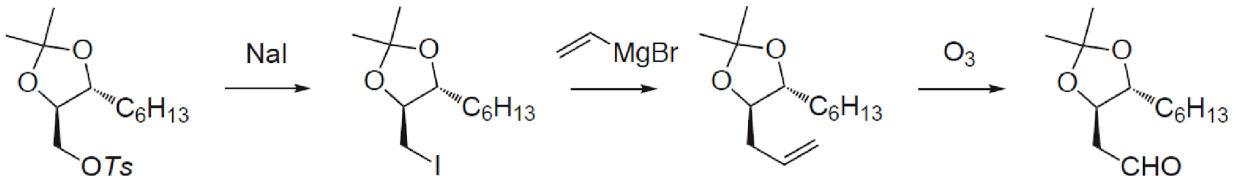
1.1.8 Proposer en une demi-page une méthode de préparation du réactif de GRIGNARD utilisé par les auteurs de la publication. Préciser les réactifs et solvants employés, les conditions de formation et les précautions à prendre pour la préparation (schéma de montage non demandé).

Le mode opératoire de cette réaction indique les quantités suivantes pour les deux réactifs :

10 mmol de ditosylate [**5**] et 2 mmol de réactif de GRIGNARD. Le rendement en [**6**] est de 51 % par rapport au réactif limitant.

1.1.9 Quelle raison peut-on avancer expliquant le choix des auteurs sur les proportions des réactifs ?

La transformation du monotosylate [6] en aldéhyde [9] s'effectue en 3 étapes :



[**6**] [**7**] [**8**] [**9**]

Le mode opératoire de la première étape ([**6**] → [**7**]) est donné ci-dessous :

2,7 g (7,3 mmol) de [**6**] sont additionnés lentement sous agitation vigoureuse à une solution de 3 g d'iodure de sodium dans le DMF (diméthylformamide : $H-CO-N(CH_3)_2$) à une température de 80-90°C. Le mélange est agité 2 h à cette température puis versé dans l'éther (100 mL), après refroidissement. La solution éthérée est lavée avec de l'eau, de la saumure et séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie pour donner un liquide incolore [**7**] (2,25 g, 95%) dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- $[\alpha]_D^{20} = -20{,}4°$ (c = 1,125 g.mL^{-1}, $CHCl_3$) [valeur de la littérature : $[\alpha]_D^{15} = -19{,}8°$ (c = 3,6 g.mL^{-1}, $CHCl_3$)].
- ^{1}H RMN (solvant $CDCl_3$) : δ = 3,76 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H, J = 1,8 Hz ; 7,14 Hz), 3,28 (dd, 2H, J = 5,4 Hz ; 9,14 Hz), 1,63 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (m, 8H), 0,87 (t, 3H, J = 6,5 Hz).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane.

1.1.10 Quelle est la signification des indice et exposant de la grandeur [α] ? Quelle unité les auteurs auraient-ils dû employer pour [α] ?

La valeur de $[\alpha]_D$ reportée de la littérature (entre crochets) est différente de celle trouvée parles auteurs de la publication.

1.1.11 Quelles raisons peut-on avancer pour expliquer cette différence ?

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton fait apparaître deux signaux sous forme de singulet d'intégration 3H, à 1,43 ppm et 1,39 ppm.

1.1.12 Comment expliquer l'existence de ces deux signaux ?

1.1.13 Écrire l'équation-bilan de la transformation : [**6**] → [**7**]. Quelle est la nature de la réaction de formation de [**7**] à partir du tosylate [**6**] ?

1.1.14 * Donner le mécanisme de cette réaction. Préciser les principales caractéristiques de ce mécanisme. Quel est l'intérêt d'utiliser le DMF, solvant polaire (ε = 38) et aprotogène ?

La transformation de [**7**] en [**8**] fait intervenir un réactif de GRIGNARD puis [**8**] est transformé en [**9**] au moyen d'une ozonolyse. Le réactif de GRIGNARD employé dans la transformation [**7**] → [**8**] est préparé à partir du bromoéthène ($Br-CH=CH2$), gazeux à température ambiante ($\theta_{éb}$ = 15,7°C). Il est utilisé en solution dans le tétrahydrofurane.

1.1.15 Compte tenu des conditions de préparation d'un organomagnésien mixte, quelle conséquence peut-on attendre de la température d'ébullition du bromoéthène ? Suggérer une modification du montage utilisé permettant d'éviter cette conséquence.

Les caractéristiques spectrales de [**8**] sont les suivantes :

- $[\alpha]_D^{20} = -30{,}4°$ (c = 0,78 g.mL^{-1}, $CHCl_3$) [valeur de la littérature : $[\alpha]_D^{15} = -31{,}0°$ (c = 2,9 g.mL^{-1}, $CHCl_3$)].
- ^{1}H RMN (solvant $CDCl_3$) : δ = 5,84 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,52(m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,28 (m, 8H), 0,88 (t, 3H, J = 6,2 Hz).

1.1.16 Attribuer les différents signaux du spectre de RMN de [**8**] (voir la table fournie en fin de partie).

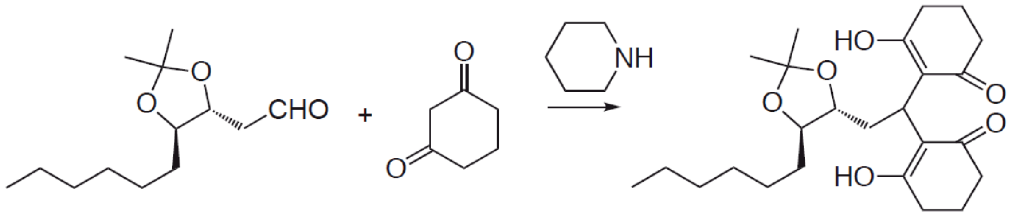
1.1.17 Donner la structure de Lewis de la molécule d'ozone (O_3), préciser les formes limites possibles de la molécule. Cette molécule possède un moment dipolaire de 0,49 D. Expliquer.

1.1.18 Donner la structure de l'autre produit formé lors de l'ozonolyse de [**8**]. Pour quelle raison, le milieu de la transformation [**8**] → [**9**] est-il traité en fin de réaction par le diméthylsulfure (CH_3SCH_3) ?

1.1.19 En règle générale, les aldéhydes sont utilisés rapidement après leur préparation. Pour quelle raison ?

1.2 Formation du système pentacyclique

La formation du système pentacyclique commence par la réaction de l'aldéhyde [9] préparé dans la partie précédente avec la cyclohexane-1,3-dione [10] selon le schéma suivant :



[**9**] [**10**] [**11**]

La réaction entre [**9**] et [**10**] est effectuée dans l'éthanol pendant 6 h à température ambiante en présence de pipéridine, une amine secondaire dont le pK_A vaut 11,2. Le rendement est de 89% en produit [**11**]

1.2.1 Écrire l'équation-bilan de la transformation : [**9**] + [**10**] → [**11**]. Quel est le rôle de la pipéridine ?

1.2.2 Donner l'équation-bilan de la réaction entre la pipéridine et la cyclohexane-1,3-dione [**10**] sachant que le pK_A de la cyclohexane-1,3-dione [**10**] vaut 5,3.

1.2.3 Expliquer l'origine de la stabilité de la base conjuguée de la cyclohexane-1,3-dione [**10**].

La base conjuguée de la cyclohexane-1,3-dione réagit avec l'aldéhyde [**9**] pour donner [**11**] selon la séquence suivante d'étapes élémentaires :

1. addition nucléophile, formation d'un intermédiaire [**Int1**] ;
2. protonation de l'intermédiaire [**Int1**] ;
3. déprotonation de l'intermédiaire [**Int1**] ;
4. élimination, formation d'un intermédiaire [**Int2**] ;
5. addition nucléophile sur [**Int2**] ;
6. protonation, isomérisation et formation de [**11**].

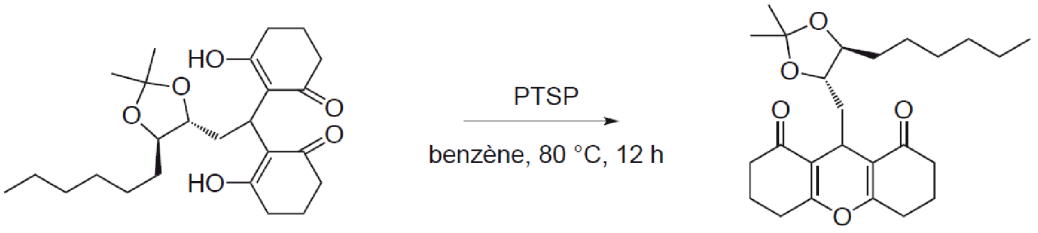
1.2.4 * Donner la structure de l'intermédiaire [**Int1**] issu de la réaction de l'aldéhyde [**9**] avec la base conjuguée de la cyclohexane-1,3-dione et le mécanisme de sa formation.

1.2.5 * Écrire le mécanisme de l'étape 4 de la séquence ci-dessus (formation de [**Int2**]). De quelle type d'élimination s'agit-il ?

1.2.6 * Identifier les sites électrophiles sur l'intermédiaire [**Int2**]. Écrire le mécanisme de l'étape 5 de la séquence ci-dessus.

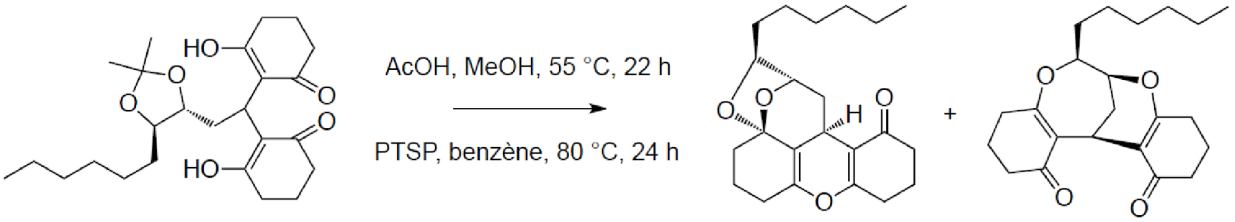
Les auteurs ont ensuite mis à réagir le produit [**11**] dans différents milieux acides dans le but d'obtenir le polycycle désiré. Trois modes opératoires utilisant un milieu acide ont été essayés par les auteurs (deux modes opératoires seulement sont examinés ici) :

- [**11**] traité par le para-toluènesulfonate de pyridinium (PTSP) conduit à un produit cyclisé non désiré [**12a**] ;



[**11**] [**12a**]

- [**11**] traité par l'acide acétique dans le méthanol suivi de l'ajout de para-toluènesulfonate de pyridinium conduit au produit attendu [**13**] (74%) avec un peu d'un produit polycyclique non désiré [**12b**] (16%).



[**11**] [**13**] [**12b**]

Sur la base des expériences réalisées, les conclusions des auteurs sont les suivantes :

- le PTSP produit la cyclisation de [**11**] en [**12a**] ;
- l'acide acétique produit la cyclisation de [**11**] en [**12a**], puis la méthanolyse forme le diol correspondant [**12c**] ; l'ajout du PTSP produit la cyclisation de ce diol [**12c**] en [**13**].

1.2.7 Écrire l'équation-bilan de la transformation : [**11**] → [**12a**]

1.2.8 Indiquer les fonctions de [**11**] susceptibles d'être protonées (le cation H^+ modélisera l'action du catalyseur).

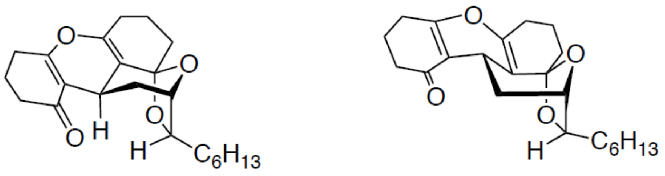
1.2.9 Parmi les espèces protonées identifiées dans la question précédente, indiquer l'espèce la plus stable en expliquant l'origine de cette stabilité (Cette espèce sera notée [**11**]H^+).

1.2.10 * À partir de [**11**]H^+, proposer une séquence mécanistique raisonnable permettant d'obtenir [**12a**].

1.2.11 Donner la structure du diol [**12c**].

1.2.12 * Donner le mécanisme de la transformation [**12c**] → [**13**] (on ne cherchera pas dans cette question à justifier la stéréochimie du produit).

Dans la publication, les auteurs commentent la stéréochimie du produit [**13**] obtenu :



[**13**] [**13b**]

*« The diastereoselective production of [**13**] is presumably due to its greater thermodynamic stability compared with the interconvertible diastereoisomer [**13b**], because the ketal ring exist in the chair form in [**13**] and in the boat form in [**13b**]. »*

1.2.13 En quoi [**13**] et [**13b**] sont-ils des diastéréoisomères ? Pour quelle raison les auteurs affirment-ils que [**13**] est thermodynamiquement plus stable que [**13b**] ? Quelle est la validité de cet argument ?

1.2.14 Pour quelle raison les auteurs de l'article peuvent-ils affirmer que ces diastéréoisomères sont interconvertibles ?

1.3 Fonctionnalisations du polycycle – Obtention du Trichodermatide A

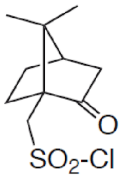
[**13**] est pour finir transformé en Trichodermatide A au moyen de trois fonctionnalisations successives.

Ces trois fonctionnalisations, examinées dans cette partie, engagent des réactifs différents :

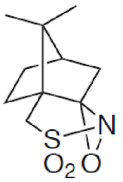
1. le réactif de DAVIS ;
2. le dioxyde de sélénium ;
3. le dioxygène en présence d'un catalyseur à base de cobalt.

Première fonctionnalisation : réactif de DAVIS

Le réactif de DAVIS possède une structure polycyclique donnée figure suivante. La partie utile pour la réaction d'oxydation est composée de l'hétérocycle à 3 atomes (cycle oxaziridine) comprenant les atomes d'azote et d'oxygène.



Chlorure de camphosulfonyle



Réactif de Davis

Le réactif de Davis est préparé à partir du chlorure de camphosulfonyle (représenté ci-dessus) par deux réactions successives : une réaction avec l'ammoniac (NH_3) suivie d'une oxydation de l'espèce intermédiaire (de formule moléculaire $C_{10}H_{15}NSO_2$) par le persulfate de potassium ($KHSO_5$).

1.3.1 Identifier les sites électrophiles dans le chlorure de camphosulfonyle. Proposer une structure pour l'espèce intermédiaire $C_{10}H_{15}NSO_2$.

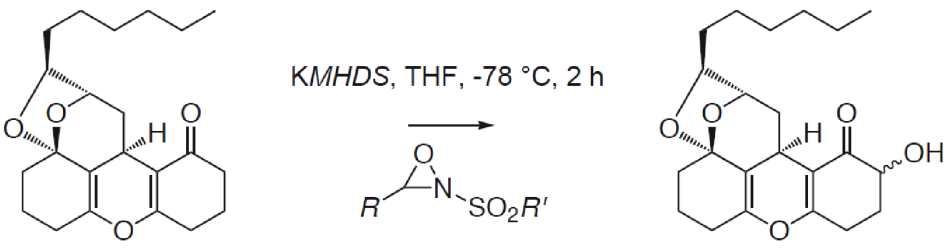
Deux séquences mécanistiques expliquant la formation de $C_{10}H_{15}NSO_2$ à partir du chlorure de camphosulfonyle et de l'ammoniac sont envisageables. Ces deux séquences comprennent les trois mêmes étapes élémentaires mais organisées différemment.

1.3.2 * Indiquer les deux séquences possibles en précisant la nature des étapes élémentaires. Écrire les mécanismes de chacune de ces étapes.

1.3.3 Donner la structure de Lewis de l'ion persufate HSO_5^- (l'atome central est le soufre). Indiquer le nombre d'oxydation des atomes de soufre et d'oxygène de l'ion.

1.3.4 Expliquer pour quelle raison la formation du réactif de DAVIS est stéréosélective. Quel autre stéréoisomère pourrait-on obtenir ? Indiquer la relation d'isomérie entre le réactif de DAVIS et cet autre stéréoisomère.

[**13**] est mis à réagir avec l'hexaméthyldisilazane potassé ($[(CH_3)_3Si]_2N^-$,K^+) : base forte et encombrée) dans le THF à −78°C puis le réactif de DAVIS est ajouté et la réaction est poursuivie durant 2 h entre −78°C et −50°C. Après hydrolyse et extraction, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. On obtient [**14**] avec un rendement de 46%.



[**13**] [**14**]

1.3.5 Donner la structure de l'anion formé par action de l'hexaméthyldisilazane potassé sur [**13**]. Comment cet anion est-il stabilisé ? Quel autre anion pourrait-on obtenir avec cette base ?

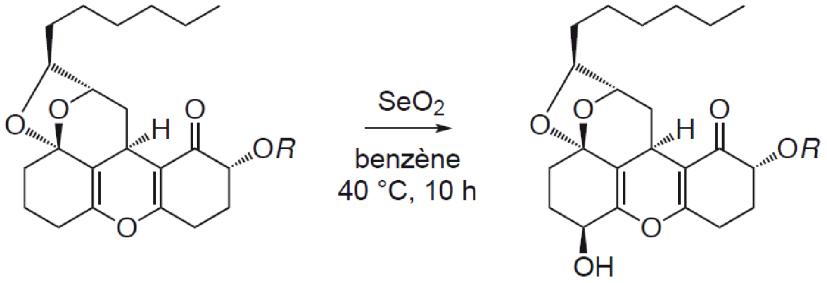
Deux mécanismes sont envisageables pour cette oxydation : le premier (mode concerté) est un transfert de l'atome d'oxygène de l'oxaziridine sur l'énolate, le deuxième (mode ionique) est une séquence comprenant une première étape d'ouverture de l'oxaziridine par l'énolate suivie d'une élimination.

1.3.6 L'énolate est un anion ambident. Indiquer les sites nucléophiles de l'énolate.

1.3.7 * Proposer une séquence mécanistique permettant de rendre compte de l'oxydation de l'énolate selon le mode ionique décrit ci-dessus.

Deuxième fonctionnalisation : dioxyde de sélénium

La fonction alcool de [**14**] est protégée et le produit [**15**] est oxydé par le dioxyde de sélénium en [**16**].



[**15**] [**16**]

1.3.8 Le dioxyde de sélénium est un analogue du dioxyde de soufre. Donner la structure de LEWIS du dioxyde de sélénium et préciser la géométrie de la molécule de SeO_2 au moyen de la méthode V.S.E.P.R.

Le dioxyde de sélénium est un composé permettant la formation des alcools allyliques à partir des alcènes, selon le schéma suivant :

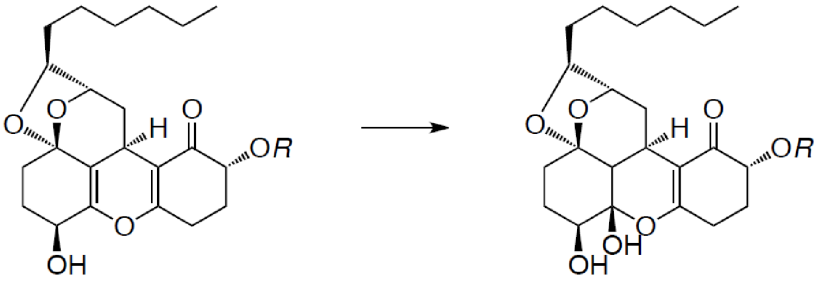
$$CH_2{=}CH{-}CH_3 \longrightarrow CH_2{=}CH{-}CH_2{-}OH.$$

1.3.9 En analysant la structure du réactif [**15**] et du produit [**16**] de l'oxydation, indiquer combien d'autres produits sont théoriquement possibles et proposer une structure pour ces autres produits possibles d'oxydation (leur stéréochimie n'est pas demandée).

1.3.10 Quels arguments (structuraux et électroniques) permettent d'expliquer la formation de [**16**] préférentiellement aux autres produits identifiés dans la question précédente ? (on considérera que la réaction est sous contrôle cinétique).

Troisième fonctionnalisation : utilisation du cobalt

Dans la publication, les auteurs commentent un essai d'introduction du troisième groupe hydroxy sur le polycycle [**16**] afin d'obtenir [**17**].



[**16**] [**17**]

« The introduction of the third hydroxy group by the hydration of enol ether [note : fonction de type R-O-CH=CH-R'] *also proved problematic. In particular, standard aqueous acidic conditions did not give any desired products »*

1.3.11 * Donner le mécanisme de la réaction [**16**] → [**17**] que les auteurs se proposaient de réaliser et qui n'a pas donné le produit attendu.

1.3.12 Expliquer les raisons pour lesquelles cette réaction [**16**] → [**17**] envisagée par les auteurs possède une régiosélectivité et une stéréosélectivité en accord avec la structure de [**17**].

La fin de la synthèse utilise un complexe du cobalt pour former une espèce comportant un électron non apparié en C9, lequel réagit avec le dioxygène pour donner un radical hydroperoxy.

Après réduction, le composé [**17**] est obtenu.

1.3.13 Donner la structure de l'espèce issue de [**16**] et comportant un électron non apparié en C9. De quel type de réaction s'agit-il ?

1.3.14 Pourquoi cette espèce réagit-elle avec le dioxygène ? Donner la structure du radical hydroperoxyde résultant de cette réaction.

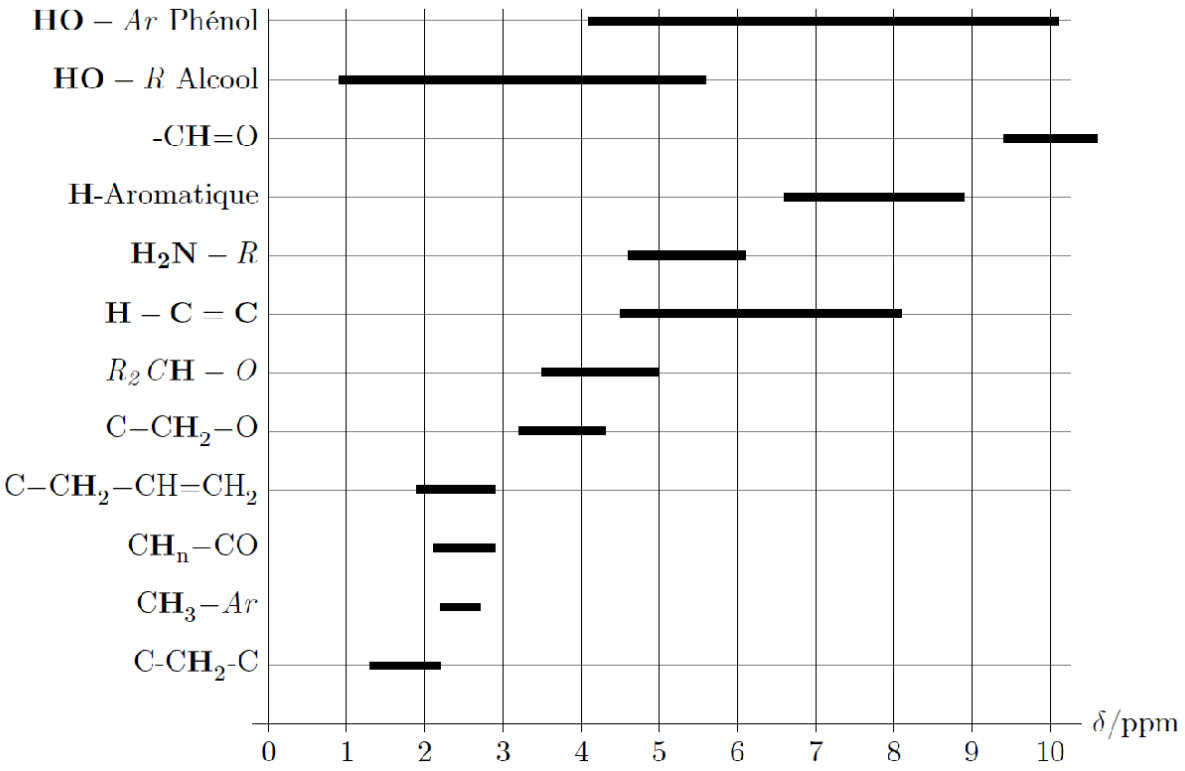
1.3.15 Traduire au moyen d'un schéma et d'un bref développement l'information contenue dans cette phrase du commentaire de la synthèse (le terme appliqué à un substituant signifie que ce substituant est positionné au dessus du plan moyen des cycles dans la représentation utilisée).

« The stereochemistry of the C9 hydroxy group is fixed at the position by intramolecular hydrogen bonding with C10-β-OH because of its hemiketal character. »

La fin de la synthèse est réalisée au moyen d'une hydrolyse du groupe –OR pour obtenir le Trichodermatide A.

—

Déplacements chimiques en RMN du proton par rapport au tétraméthylsilane.



Numéros atomiques :

Élément	H	O	S	Se
Z	1	8	16	34

2 Deuxième partie – Quelques aspects de la réaction-diffusion en solution

Dans cette deuxième partie, nous examinons :

1. comment la diffusion en solution module la description d'une réaction chimique usuellement décrite en phase gazeuse [partie 2.1] ;
2. l'importance de ces réactions en phase condensée avec l'étude d'un système enzymatique complexe [partie 2.2] ;
3. deux diffusions particulières [partie 2.3]. Tout d'abord, nous montrons que le couplage d'un système cinétique avec la diffusion peut donner naissance à la propagation d'ondes chimiques ; ensuite comment le couplage de la diffusion et de la réaction permet aux micelles de diffuser plus ou moins rapidement que prévu.

Les parties 2.1, 2.2, 2.3 (ondes) et 2.3 (micelles) sont largement indépendantes.

Remarque : dans toutes ces parties, les coefficients de diffusion et la température sont considérés comme constants.

Table des constantes utilisées :

Constante	Désignation	Valeur
R	Constante des gaz parfaits	$8\ \text{J.K}^{-1}\text{.mol}^{-1}$
$\mathcal{N}_A$	Constante d'Avogadro	$6\times10^{23}\ \text{mol}^{-1}$
k_B	Constante de Boltzmann	$R/\mathcal{N}_A$
C_0	Concentration de référence	$1\ \text{mol.L}^{-1}$
π	Constante d'Archimède	3
η	Viscosité de l'eau	10^{-3} Pa.s

Expression du gradient du champ scalaire $P(\vec{r})$, noté $\vec{\nabla}P$, en fonction du repère $\mathcal{R}$:

$\mathcal{R}(x, y, z)$	$\mathcal{R}(r, \theta, z)$	$\mathcal{R}(r, \theta, \varphi)$
$\begin{pmatrix} \frac{dP}{dx} \\ \frac{dP}{dy} \\ \frac{dP}{dz} \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} \frac{dP}{dr} \\ \frac{1}{r}\frac{dP}{d\theta} \\ \frac{dP}{dz} \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} \frac{dP}{dr} \\ \frac{1}{r\sin\phi}\frac{dP}{d\theta} \\ \frac{1}{r}\frac{dP}{d\phi} \end{pmatrix}$

Expression du Laplacien du champ scalaire $P(\vec{r})$ noté ΔP, en fonction du repère $\mathcal{R}$:

Repère	ΔP
$\mathcal{R}(x, y, z)$	$\frac{d^2P}{dx^2}+\frac{d^2P}{dy^2}+\frac{d^2P}{dz^2}$
$\mathcal{R}(r, \theta, z)$	$\frac{1}{r}\frac{d}{dr}\left(r\frac{dP}{dr}\right)+\frac{1}{r^2}\frac{d^2P}{d\theta^2}+\frac{d^2P}{dz^2}$

$\mathcal{R}(r, \theta, \varphi)$	$\frac{1}{r^2}\frac{d}{dr}\left(r^2\frac{dP}{dr}\right)+\frac{1}{r^2\sin^2\phi}\frac{d^2P}{d\theta^2}+\frac{1}{r^2\sin\phi}\frac{d}{d\phi}\left(\sin\phi\frac{dP}{d\phi}\right)$

2.1 Réactions en solution : mécanisme de LINDEMANN-HINSHELWOOD

Rappels sur la diffusion et la réaction en solution

Description de la diffusion en solution Au sein d'une solution, les molécules d'un soluté A doivent se frayer un chemin entre les molécules de solvant S afin non seulement de se déplacer mais aussi de pouvoir se rencontrer et éventuellement réagir. On considère que les molécules de A sont des sphères de rayon a se déplaçant au cours du temps t à une vitesse $\frac{d\vec{r}}{dt}$ et subissant une force de frottement fluide $\vec{F}_{fl}$ de la part du solvant de viscosité η :

$$\vec{F}_{fl} = -f\frac{d\vec{r}}{dt} \quad \text{avec} \quad f = 6\pi\eta a \tag{1}$$

La relation de STOKES-EINSTEIN lie le coefficient de diffusion D de l'espèce A et le coefficient de friction f par :

$$D = \frac{k_B T}{f} \tag{2}$$

On note μ_A le potentiel chimique de A : sous l'effet du gradient de son potentiel chimique et de la force de frottement fluide $\vec{F}_{fl}$, une molécule de A se déplace à la vitesse :

$$\frac{d\vec{r}}{dt} = -\frac{D}{RT}\vec{\nabla}\mu_A \quad \text{avec} \quad \mu_A = \mu^0(T) + RT\ln\left(\frac{[A]}{C_0}\right)$$

On note $\vec{J}_A$ le flux particulaire de A (en $mol.m^{-2}.s^{-1}$).

2.1.1 Montrer que dans le cas diffusif :

$$\vec{J}_A = -D\vec{\nabla}([A]) .$$

2.1.2 L'équation de continuité impose :

$$\mathrm{div}\left(\vec{J}_A\right) + \frac{\partial[A]}{\partial t} = 0 . \tag{3}$$

En déduire l'équation aux dérivées partielles gouvernant l'évolution de $[A]$.

On donne $\mathrm{div}\left(X.\vec{Y}\right) = X\mathrm{div}\left(\vec{Y}\right) + \vec{Y}.\vec{\nabla}X$ et $\mathrm{div}\left(\vec{\nabla}X\right) = \Delta X$.

La relation ainsi obtenue est la Loi de FICK ou équation de diffusion : elle est valable pour chaque espèce en solution.

Description d'une réaction en solution Lorsqu'on étudie la transformation d'une molécule A (cyclopropane) en une molécule P (propène) dans l'eau selon l'équation-bilan :

$$A \xrightarrow{k_{obs}} P$$

On obtient la figure 1 (voir page suivante).

2.1.3 Donner, en le justifiant, l'ordre de la réaction pour $[A] \to 0$ puis pour $[A] \to +\infty$.

Le premier modèle qui a été proposé pour expliquer l'intégralité de cette courbe est le mécanisme de LINDEMANN-HINSHELWOOD. Il a permis en 1921 d'interpréter les cinétiques observées en solution. L'hypothèse de F. LINDEMANN et C. HINSHELWOOD consiste en une première étape élémentaire où deux molécules de A se rapprochent pour provoquer l'excitation de l'une d'elles selon :

$$A + A \xrightarrow{k_{diff}} A + A^* .$$

La constante k_{diff} modélise le fait qu'un certain temps est nécessaire pour que deux molécules d'un soluté se rencontrent en diffusant l'une vers l'autre.

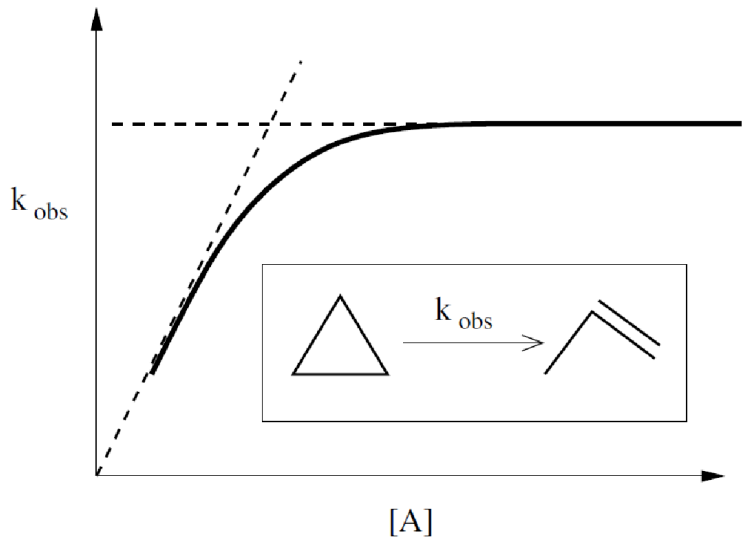


Figure 1 – *Constante de vitesse apparente de la transformation du cyclopropane (noté A) en propène dans l'eau pour différentes concentrations de cyclopropane.*

Création locale d'un état excité

Pour calculer la constante k_{diff}, on suppose qu'une molécule de A se trouve à l'origine O d'un repère de symétrie sphérique (O, $\vec{u}_r$, $\vec{u}_\theta$, $\vec{u}_\phi$) et que dès qu'une autre molécule de A se rapproche à une distance R^*, une excitation a lieu. Pour arriver à ce degré de description, il faut utiliser la notion d'échelle locale en introduisant l'espèce "virtuelle" A' définie par les quatre conditions suivantes :

1. A' représente une espèce A pour r ☻ R^*.
2. $[A']$ vaut la concentration globale $[A]$ pour r ☕ R^*.
3. $[A']$ obéit à la loi de FICK.
4. On considère $[A]$ constant.

On aboutit à la représentation de la figure 2 ci-dessous.

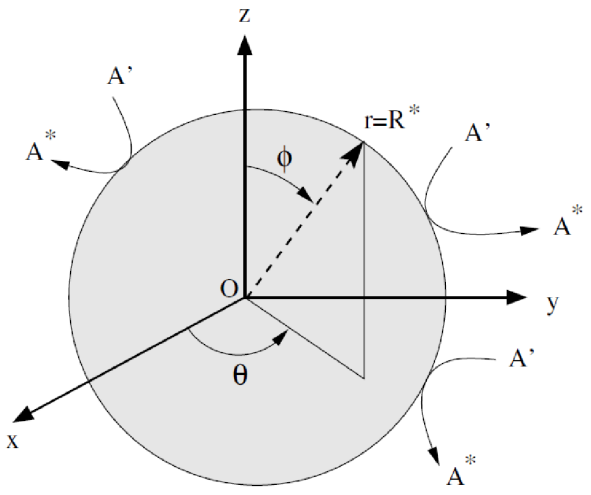


Figure 2 – *Représentation géométrique de la distance d'approche du mécanisme de LINDEMANN-HINSHELWOOD : une molécule de A au centre du repère* (O, $\vec{u}_r$, $\vec{u}_\theta$, $\vec{u}_\phi$) *ne peut être approchée à moins de* $r = R^*$ *par une autre molécule. Se reporter au texte pour les notations.*

2.1.4

i/ Écrire l'équation de diffusion pour A' en fonction de r et du temps t.

ii/ Résoudre cette équation en supposant que le profil de diffusion stationnaire est atteint, que $[A'](R^*, t) = 0$ et que $[A'](r \to \infty, t) = [A]$.

2.1.5

i/ Exprimer le flux $\vec{J}'$ de A' en R^*.

ii/ Quelle relation existe-t-il entre le flux de A^* en R^* (noté $\vec{J}^*$) et $\vec{J}'$?

iii/ Exprimer d'abord V_A* la quantité de A^* produite par unité de temps en R^* en fonction de $\vec{J}^*$ puis donner son expression finale.

2.1.6 On peut en déduire la relation macroscopique suivante :

$$\frac{d[A^*]}{dt} = \mathsf{N}_A [A] V_A^*$$

.

i/ Exprimer k_{diff}.

ii/ En utilisant la relation de STOKES-EINSTEIN [cf. Eq. (2)] et la valeur de R^*, pour deux molécules sphériques au contact, montrer que k_{diff} ne dépend que des paramètres du solvant S.

2.1.7

i/ Calculer k_{diff} pour l'eau à 300 K (en $L.mol^{-1}.s^{-1}$).

ii/ En analysant l'influence de la taille de A, expliquer le fait que k_{diff} ne dépende que du solvant.

Évolution chimique de l'état excité

Deux voies d'évolution s'offrent à A^* :

- A^* peut perdre son excitation avec une constante de vitesse bimoléculaire $\frac{(1-k)}{C_0}v$ (selon $A^* + A \to A + A$) ;
- A^* peut évoluer vers P avec une constante de vitesse unimoléculaire kv (selon $A^* \to$ P), où v est la fréquence de vibration de A^*.

2.1.8 Dans la logique du mécanisme de LINDEMANN-HINSHELWOOD, A^* est-il un intermédiaire réactionnel ou un état de transition ? Justifier soigneusement.

2.1.9 Quelle est la signification chimique de k ? Pourquoi k ne peut-il être égal à 1 ?

2.1.10

i/ En supposant que $[A^*]$ soit toujours stationnaire, montrer que la loi de vitesse d'apparition de P s'écrit :

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{obs}([A])[A]$$

.

Le terme $k_{obs}([A])$ indique que k_{obs} est une fonction de la concentration en A.

ii/ Pourquoi la constante $k_{obs}([A])$ ne dépend-elle pas de v ?

2.1.11 Discuter de l'ordre de la réaction et de la pertinence du mécanisme de LINDEMANN-HINSHELWOOD [cf Fig. 1].

2.1.12 Un phénomène plus universel semble se dégager de l'expression de k_{obs}.

i/ Écrire $\frac{1}{k_{obs}}$ comme la somme de deux constantes de temps.

ii/ Discuter la signification de ces deux constantes de temps. On s'attachera en particulier à interpréter les différents cas suivants :

- $k_{diff} \to 0$

- $[\mathcal{A}] \to 1$
- $k \to 1$.

2.2 Système oscillant biomimétique

Parmi l'ensemble des réactions biochimiques présentes dans le corps humain, celles relevant de la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), molécule responsable du transport d'énergie dans les cellules, ont une importance toute particulière. On envisage que le génie génétique permet de produire une ADP synthase artificielle (notée AK) qui permet de créer un système non linéaire biomimétique de synthèse d'ATP. L'ATP ainsi produite pourrait être utilisée par la suite comme source d'énergie pour des réactions chimiques.

On utilisera les notations suivantes :

AMP	adénosine monophosphate	$[\mathcal{AMP}] = \mathcal{A}$
ADP	adénosine diphosphate	$[\mathcal{ADP}] = X$
ATP	adénosine triphospate	$[\mathcal{ATP}] = Y$
cAMP	adénosine monophosphate cyclique	
P_i	phosphate	
PP_i	pyrophosphate	
PGK	phosphoglycerate kinase	
AC	adénylate cyclase	

Le système chimique suivant peut alors s'établir :

$$\begin{cases} \mathcal{AMP} + \mathcal{ADP} \xrightarrow{\text{AK}+P_i} \mathcal{ADP} + \mathcal{ADP} & \text{constante } k_1\text{, artificielle} \\ \mathcal{ADP} + \mathcal{ATP} \xrightarrow{\text{PKG}+P_i} \mathcal{ATP} + \mathcal{ATP} & \text{constante } \beta\text{, naturelle} \\ \mathcal{ATP} \xrightarrow{\text{AC}} c\mathcal{AMP} + PP_i & \text{constante } \gamma\text{, naturelle} \end{cases}$$

Toutes ces équations correspondent à des actes élémentaires.

Schéma cinétique

2.2.1 Écrire les équations d'évolution de X et Y en supposant le milieu homogène.

Pour simplifier l'étude de ce système, on suppose désormais que $\mathcal{A}$ est maintenu constant par un système de rétroaction et que par conséquent $\alpha = k_1\mathcal{A}$ *est une constante du système*. On obtient alors des équations qui sont un cas particulier des équations de LOTKA-VOLTERRA établies à l'origine pour modéliser la dynamique des populations selon le modèle "proies-prédateurs" pour X et Y.

2.2.2 On peut analyser ces équations en terme de dynamique des populations de molécules.

i/ En factorisant X dans son équation d'évolution, montrer que X peut être considéré comme une proie disposant d'une source de nourriture infinie mais chassée par un prédateur Y.

ii/ En factorisant Y dans son équation d'évolution, montrer que la vie du prédateur Y dépend entièrement de la populations des proies X.

Analyse en milieu homogène

Si on affaiblit trop le système en Y (diminution trop importante des prédateurs), on prend le risque de faire disparaître Y (extinction des prédateurs) et de saturer le système en X (prolifération incontrôlée des proies). L'analyse précédente indique qu'il peut y avoir un échange dynamique entre X et Y. On cherche donc les autres équilibres éventuels afin d'étudier leur comportement.

2.2.3

i/ Montrer que $\left(X_{éq} = \frac{\gamma}{\beta}, Y_{éq} = \frac{\alpha}{\beta} \right)$ est un point d'équilibre du système.

ii/ Montrer qu'au premier ordre, la perturbation (x, y) telle que $(X = X_{éq} + x,\ Y = Y_{éq} + y)$ évolue sous la forme :

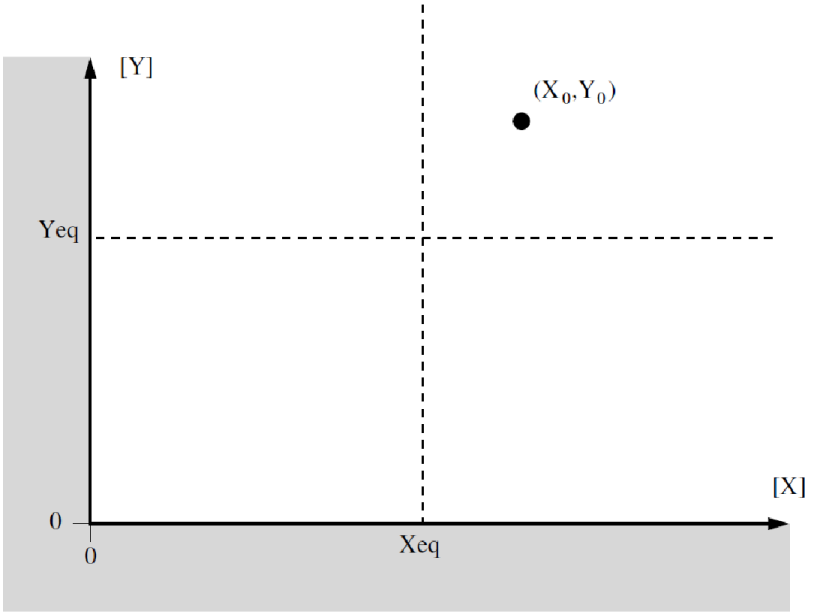
$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{bmatrix} = \mathcal{Q} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}$$

où $\mathcal{Q}$ est une matrice carrée d'ordre 2 et constante.

iii/ Montrer que x et y oscillent avec une pulsation caractéristique ω, dont on donnera l'expression.

On rappelle que si ω_1 et ω_2 sont les valeurs propres de $\mathcal{Q}$, alors x et y sont des combinaisons linéaires de $e^{\omega_1 t}$ et $e^{\omega_2 t}$.

2.2.4



À partir du point (X_0, Y_0), tracer une trajectoire qualitative de l'évolution du système. Justifier soigneusement le sens de variation de la courbe pour chaque quadrant.

Évolution temporelle

Afin d'étudier la stabilité des trajectoires, on étudie un système où $X_{éq} = 2$ mol.L^{-1}, $Y_{éq} = 1$ mol.L^{-1}, et $T = \dfrac{2\pi}{\omega} = 4$ s. Initialement, on fixe les conditions suivantes :

$$\begin{cases} X(t=0) = X_{éq} + \delta X \\ Y(t=0) = Y_{éq} \end{cases}$$

avec $\delta X = 0{,}2$ mol.L^{-1}.

2.2.5 En utilisant le tracé de la question 2.2.4, représenter sur un même graphe les concentrations $[X]$ et $[Y]$ au cours d'une période. Justifier l'appellation "proies-prédateurs" pour un tel système.

2.2.6 Alors qu'il est possible de trouver mathématiquement une trajectoire cyclique pour chaque composition initiale, pour quelle(s) raison(s) expérimentale(s) l'existence de telles trajectoires se trouve-t-elle restreinte à un domaine de valeurs ?

2.2.7

i/ En considérant l'équation bilan :

AMP → *cAMP*, avec $\Delta_r G°$ l'enthalpie libre molaire standard de la réaction,

et en posant $G(t)$ l'enthalpie libre reçue par le système de volume V_S au cours du temps, montrer que :

$$G(t) = \left(\gamma \times \Delta_r G° \times V_S\right) \int_0^t Y dt + G(0)$$

ii/ Tracer l'allure de G(t) en supposant $G(0) = 0$ et $[cAMP]_{t=0} = 0$, pour *deux périodes du cycle* $T = 4$ s. Commenter.

iii/ En supposant que le sous-système ADP/ATP soit isolé, comment varie son entropie molaire au cours d'un cycle ?

2.3 Diffusions particulières

Onde chimique : réaction et diffusion en milieu inhomogène

Biologiquement, une partie du cycle de la partie 2.2 permet également une signalisation moléculaire à longue distance entre cellules, en utilisant uniquement la réaction :

$$AMP + ADP \xrightarrow{\text{AK+P}_i} ADP + ADP \qquad \left(\text{constante } k_1\right) \tag{4}$$

En effet, la diffusion seule ne permet pas d'expliquer expérimentalement la rapidité avec laquelle des cellules peuvent communiquer. Les cellules développent ce que l'on nomme une onde chimique.

Pour cette étude, on définit *l'équation de réaction-diffusion à une dimension* d'une espèce de concentration $C(x, t)$ ayant un coefficient de diffusion D et un *terme de source chimique* ρ :

$$\frac{\partial C}{\partial t} - D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \rho \tag{5}$$

2.3.1

i/ En considérant que le terme de source ρ est purement chimique, c'est à dire provenant de la réaction chimique (4), écrire les équations de réaction-diffusion pour l'ADP (i.e. X) et l'AMP (i.e. A).

On supposera que les coefficients de diffusion de l'AMP et de l'ADP sont proches, c'est à dire $D_{AMP} \approx D_{ADP} \approx D$.

ii/ On pose la concentration $\Sigma(x, t)$ telle que $\Sigma(x, t) = X(x, t) + A(x, t)$. Écrire l'équation d'évolution pour $\Sigma(x, t)$.

2.3.2 On suppose que dans le milieu physiologique $\Sigma(x, t) = \Sigma_0$. Réécrire l'équation de réaction-diffusion de X en fonction de X et des constantes du système.

2.3.3 L'équation précédente a été établie dès 1937 par R. Fisher et A. Kolmogorov. Pour expliquer qu'une onde chimique puisse se propager, on suppose qu'il existe un front de concentration d'ADP qui se déplace dans le sens des x croissants avec la vitesse v, et dont le profil est donné par :

$$h(x - vt) = X(x, t).$$

Montrer que la forme du front h vérifie l'équation différentielle :

$$h'' + 2\zeta h' + \Gamma^2 I(h) = 0 \quad \text{avec :} \quad \Gamma^2 = \frac{k_1 \Sigma_0}{D}$$

et où on explicitera la constante ζ et la fonction $I(h)$ ainsi que leurs unités.

2.3.4 On veut évaluer la vitesse du front dans les zones où la concentration en ADP est faible devant la concentration en AMP.

Montrer qu'il existe une vitesse critique minimale v^* de propagation du front, dont on donnera l'expression.

2.3.5 Comme l'"information" entre deux cellules doit parcourir une longueur L d'au moins un micromètre, comparer τ_{diff}, le temps de parcours par diffusion seule, et τ_{onde} le temps de parcours par propagation.

Commenter.

Dans le milieu physiologique, $D \approx 2.10^{-10}$ m^2.s^{-1} et $v^* = 1$ cm.s^{-1}.

Diffusion micellaire

Pour un surfactant M_1 donné, les micelles se forment pour $[M_1] \geq C^*$, où C^* est la *concentration micellaire critique*, qui sera notée *CMC* par la suite. Le phénomène peut être vu par analogie avec un précipité qui n'apparaît qu'une fois son produit de solubilité atteint, mais ici, *les micelles restent en solution*. De plus, la géométrie d'une micelle est déterminée par la géométrie du surfactant : chaque micelle est donc constituée de p surfactants. Néanmoins, après avoir atteint la concentration micellaire critique, chaque micelle, notée M_p, est susceptible de se redécomposer en p surfactants, comme représenté sur la figure 3.

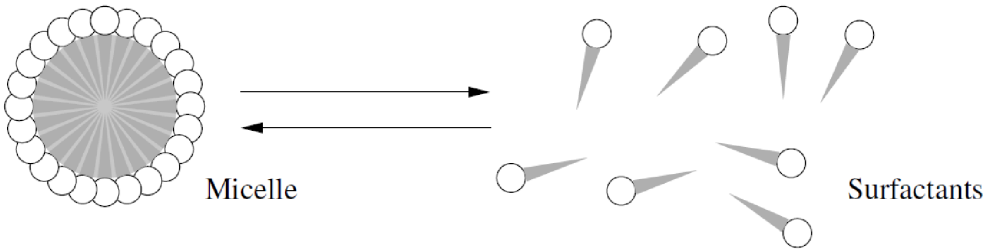


Figure 3 – *Décomposition directe d'une micelle en p surfactants, au delà de la concentration micellaire critique.*

On modélise cet équilibre selon l'équation (6) :

$$M_p \underset{k_f}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} pM_1 \quad \text{et à l'équilibre :} \quad \frac{[M_1]^p}{[M_p]} = \frac{k_d}{k_f} = K_M^{(p-1)} \quad (K_M \text{ en mol.L}^{-1}). \tag{6}$$

Le coefficient de diffusion d'une solution micellaire est complexe, car les surfactants sont des molécules ayant un coefficient de diffusion D_1 et les micelles ont un coefficient de diffusion D_p.

Propriétés de conduction ionique On considère le surfactant appelé communément le laurylsulfate de sodium, représenté sur la figure 4.

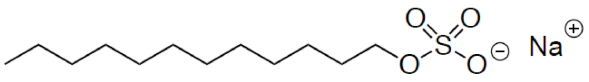


Figure 4 – *Formule semi-développée du laurylsulfate de sodium.*

2.3.6 Justifier $D_p < D_1$.

2.3.7 Expliquer pourquoi la conductivité ionique molaire des micelles est plus petite que celle des surfactants.

2.3.8 Proposer un protocole expérimental de la détection de la CMC.

2.3.9 Quand les micelles atteignent des tailles de quelques centaines de nanomètres, expliquer comment un LASER passant au travers d'une solution micellaire peut également détecter la CMC.

Équation de réaction-diffusion micellaire On considère que la solution micellaire est en équilibre chimique [cf Eq. (6)] et on s'intéresse à la *diffusion d'une perturbation de concentration*.

Pour cela, on suppose que les conditions suivantes sont établies :

$$[M_1] = C_1 + \sigma_1 \text{ avec : } \sigma_1 \bullet [M_1]$$

et :

$$[M_p] = C_p + \sigma_p \text{ avec : } \sigma_p \bullet [M_p]$$

où les concentrations à l'équilibre C_1 et C_p correspondent au régime stationnaire de l'équation de dissociation d'une micelle.

2.3.10 Établir les équations de réaction-diffusion [cf Eq. (5)] pour M_p et M_1.

2.3.11 Développer les équations de réaction-diffusion pour σ_p et σ_1 au premier ordre non nul en σ_p et σ_1.

On posera :

$$k'_f = k_f p C_1^{(p-1)}$$

Coefficient de diffusion micellaire On considère une solution micellaire unidimensionnelle selon l'axe x. L'objectif est de déterminer le coefficient de diffusion micellaire D_M de la solution micellaire comprenant des micelles de coefficient de diffusion D_p et des surfactants de coefficient de diffusion D_1. Le calcul de ce coefficient de diffusion micellaire D_M passe par le calcul exact des *modes de transport* de la solution micellaire, dont on extrait le *mode diffusif*. Pour cela, il est nécessaire de transformer les équations de réaction-diffusion linéarisées.

- **Transformée de LAPLACE.**

Soit $F(x, t)$ une fonction dépendant de la position x et du temps $t > 0$.

On définit la Transformée de LAPLACE :

$$\overline{F}(x,s) = \int_0^{+\infty} F(x,t) e^{-st} dt$$

et on montre par intégration par parties que :

$$\int_0^{+\infty} \left(\frac{\partial F}{\partial t} \right) e^{-st} dt = s\overline{F}(x,s) - F(x,0)$$

- **Transformée de FOURIER.**

Soit $F(x, t)$ une fonction dépendant de la position x et du temps t.

On définit la Transformée de FOURIER :

$$\hat{F}(q,t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} F(x,t) e^{-iqx} dx ,$$

puis on montre que :

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} \left(\frac{\partial^2 F}{\partial x^2} \right) e^{-iqx} dx = -q^2 \hat{F}(q,t) .$$

Application à la solution micellaire Pour $j \in \{1, p\}$, on pose les notations suivantes :

$\forall x \in \mathbb{R}, \forall t > 0$,	$\sigma_j(x, t)$	est la perturbation de l'espèce j,
$\forall s \in \mathbb{R}^+$,	$\overline{\sigma}_j(x,s)$	est la transformée de LAPLACE de $\sigma_j(x, t)$,
$\forall q \in \mathbb{R}$,	$\hat{\sigma}_j(q,t)$	est la transformée de FOURIER de $\sigma_j(x, t)$,
$\forall q \in \mathbb{R}, \forall s \in \mathbb{R}^+$,	$\hat{\overline{\sigma}}_j(q,s)$	est la transformée de FOURIER de $\overline{\sigma}_j(x,s)$.

2.3.12 En effectuant d'abord les transformées de LAPLACE puis les transformées de FOURIER des équations liant σ_p et σ_1, exprimer la matrice $\mathcal{M}$ telle que :

$$\mathcal{M} \begin{bmatrix} \hat{\overline{\sigma}}_p(q,s) \\ \hat{\overline{\sigma}}_1(q,s) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \hat{\sigma}_p(q,0) \\ \hat{\sigma}_1(q,0) \end{bmatrix},$$

puis en donner son déterminant det($\mathcal{M}$).

2.3.13 Le coefficient de diffusion micellaire D_M est calculé en posant $s = -q^2 D_M$ dans det($\mathcal{M}$), puis en annulant le préfacteur du terme en q^2 ainsi obtenu.

Exprimer D_M en fonction de D_1, D_p, p et $\Theta_0 = \frac{C_1}{K_M}$. Interpréter.

2.3.14 Représenter sur un même graphe la variation de D_M, le coefficient de diffusion d'une solution micellaire, avant et après la concentration micellaire critique en fonction de C_1.

On notera D^* le coefficient de diffusion micellaire à l'apparition des micelles.

On rappelle que $D_p < D_1$.

2.3.15 On observe expérimentalement que pour C_1 élevée ($C_1 > 10C^*$) le coefficient D_M augmente.

Deux mécanismes permettent d'expliquer ce phénomène.

i/ Par analogie avec la diffusion des protons dans l'eau, proposer une première explication.

ii / En assimilant une micelle en solution à un corps macroscopique dans un fluide, proposer une seconde explication.

☆ ☆

☆