Ce sujet comprend une copie annexe avec papier millimétré à rendre avec votre copie.

Partie I - Étude de solutions d'électrons solvatés

Parmi les différentes méthodes de réduction en chimie, l'une consiste à utiliser des électrons « en solution », dans des conditions de stabilité adéquates. Lorsqu'un électron est dissous dans un solvant liquide, on parle alors d'électron solvaté.

I.A - Certains traitements physico-chimiques (photolyse, radiolyse, …) sur une solution aqueuse permettent de produire un électron solvaté par des molécules d'eau. On note cet ion : $e^-_{(aq)}$. On se propose d'étudier dans cette section les propriétés d'un tel ion.

I.A.1) *Étude de la disparition de* $e^-_{(aq)}$
On considère l'équilibre (1) :

$$H_2O_{(l)} + e^-_{(aq)} \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} H_{(aq)} + HO^-_{(aq)}$$

k_1 et k_2 désignent respectivement les constantes de vitesse des réactions directe et inverse. On suppose la température constante et égale à 25° C .

a) On mesure la concentration $[e^-_{(aq)}]$ au moment de l'irradiation par spectrophotométrie à 690 nm (longueur d'onde à laquelle on admettra que seul $e^-_{(aq)}$ absorbe notablement). Le chemin optique comprend 16 passages dans une cellule de 4 cm d'épaisseur et le coefficient d'extinction molaire vaut $\varepsilon = 1{,}5.10^4$ mol^{-1}.L.cm^{-1}. On obtient une absorbance $A = 7.10^{-3}$ .. Déterminer $[e^-_{(aq)}]$.

b) Après une irradiation dans un milieu de $pH = 8{,}3$, on mesure, par la méthode précédente, l'absorbance en fonction du temps :

t(µs)	0	400	700	800
10^3 . A	6,70	4,03	2,64	2,30

On admettra que, dans ces conditions, la réaction inverse (de constante k_2) peut être négligée.

i)Vérifier graphiquement que ces mesures sont compatibles avec une réaction directe (disparition de l'électron) d'ordre apparent égal à 1. Déterminer la

valeur de la constante de vitesse apparente k_{app} et du temps de demi-réaction $t_{1/2}$.

ii)Si l'on opère à un *pH* plus faible, $t_{1/2}$ diminue nettement. Quelle réaction peut intervenir ?

c) On a pu déterminer par ailleurs que la réaction inverse est d'ordre partiel 1 par rapport à $H_{(aq)}$ et $HO^-_{(aq)}$ et que la constante k_2 vaut $k_2 = 1{,}80.10^7$ mol^{-1}.L.s^{-1}.. On assimile activité et concentration.

i)Calculer l'enthalpie libre standard de réaction $\Delta_r G°$ pour l'équilibre (1).

ii)Quel est l'acide conjugué de $e^-_{(aq)}$? Calculer son *pKa*.

I.A.2) *Étude thermodynamique de l'hydratation*

On définit l'enthalpie libre standard d'hydratation de l'électron, notée $\Delta_{hyd}G°(e^-)$ comme celle de la réaction $e^-_{(libre)} = e^-_{(aq)}$

a) À l'aide des données de l'énoncé, déterminer $\Delta_{hyd}G°(e^-)$

b) À l'aide des données de l'énoncé, déterminer l'enthalpie libre standard de la réaction :

$$H^+_{(aq)} + e^-_{(aq)} = \tfrac{1}{2}\ H_{2(g)} \qquad (2)$$

c) On précise que pour une demi-équation d'oxydo-réduction, écrite dans le sens de la réduction, on a $\Delta_r G^0 = -n\mathcal{F}E^0$, n étant le nombre d'électrons échangés. Quel serait le potentiel standard du couple oxydo-réducteur équivalent à la réaction (2) ? Comment expliquer la différence avec la valeur $E^0 = 0$ V associée habituellement au couple $H^+_{(aq)}/H_{2(g)}$

I.B - La limite principale à l'utilisation de $e^-_{(aq)}$ vient de sa courte durée de vie dans l'eau. Le modèle de l'électron solvaté permet d'expliquer le comportement de certains métaux, comme les métaux alcalins, dans d'autres solvants comme l'ammoniac liquide. Par exemple, la dissolution du sodium métal dans l'ammoniac liquide génère une solution d'électrons solvatés beaucoup plus stables que dans l'eau, donc plus pratique à utiliser. On étudie dans cette section quelques propriétés de l'ammoniac liquide et d'un mélange sodium-ammoniac.

I.B.1) On pose par convention, dans ce problème, que le potentiel chimique standard de l'ammoniac solide μ^0_{sol} est nul, et ce quelle que soit la température. On fait par ailleurs l'approximation que les enthalpies et entropies standard de réaction sont indépendantes de la température, en dehors des changements d'état. Enfin, on suppose que l'influence de la pression sur le potentiel chimique des constituants en phase condensée est négligeable.

a)

i)Calculer l'entropie standard de fusion de l'ammoniac.

ii)Exprimer $\mu^0_{liq}(T)$, potentiel chimique standard de l'ammoniac liquide, sous la forme $a + bT$ (a et b étant des coefficients numériques à déterminer).

b)

i)Calculer l'entropie standard d'ébullition de l'ammoniac.

ii)Exprimer $\mu^0_{vap}(T)$, potentiel chimique standard de l'ammoniac gazeux, sous la forme $c + dT$ (c et d étant des coefficients numériques à déterminer).

c) Exprimer $\mu^0_{vap}(T,P)$, potentiel chimique de l'ammoniac gazeux, considéré comme un gaz parfait, P étant sa pression.

d) Tracer sur un même graphique les courbes $\mu^0_{sol}(T)$, $\mu^0_{liq}(T)$ et $\mu^0_{vap}(T,P)$ pour $P = 1$ bar ; on fera varier T de 100 à 400 K et μ de -15 à +2 kJ.mol^{-1}.

Échelle : 1 cm pour 20 K en abscisse et 1 cm pour 2 kJ.mol^{-1} en ordonnée.

e) Qu'appelle-t-on point triple de l'ammoniac ? Déterminer les coordonnées (température et pression) de ce point triple.

I.B.2) Comportement et stabilité des mélanges liquides sodium-ammoniac

Les mélanges liquides sodium-ammoniac seront considérés comme idéaux.

a) Exprimer $\mu_{liq}(T,composition)$, potentiel chimique de l'ammoniac ayant dissous du sodium, en fonction de paramètres que l'on définira.

b)

i)Calculer, sous 1 bar, la température d'ébullition commençante d'un mélange contenant 10 moles de sodium et 90 moles d'ammoniac.

ii)Calculer, sous 1 bar, la température de cristallisation commençante d'un mélange contenant 10 moles de sodium et 90 moles d'ammoniac.

c)

i)Établir l'équation du liquidus issu du sodium, c'est-à-dire l'expression de la fraction molaire x_2 du sodium dans le mélange liquide sodium-ammoniac en équilibre avec le sodium solide, en fonction de T, de la température de fusion et de l'enthalpie standard de fusion du sodium.

ii) *Application numérique :* calculer la fraction massique du sodium dans le mélange liquide sodium-ammoniac, en équilibre avec le sodium solide, à $T = 298$ K .

iii)Déterminer, en utilisant l'expression obtenue au i), l'expression du potentiel chimique de l'ammoniac dans le mélange liquide sodium-ammoniac saturé en sodium, noté μ'_{liq}.

iv)Tracer, sur le même graphique que celui de la question d, la courbe $\mu'_{liq}(T)$ (appelée courbe de saturation du sodium dans le mélange liquide sodium-ammoniac).

v)Que représente le point d'intersection de cette courbe avec l'axe des abscisses ($\mu = 0$) ? Indiquer (en le hachurant par exemple) où se situe, dans le dia-gramme (μ, T), le domaine de stabilité du mélange liquide homogène sodium-ammoniac.

Données numériques relatives à la Partie I :

:

Produit ionique de l'eau à 25° C	$Ke = 1{,}00\ 10^{-14}$
Constante des gaz parfaits	$R = 8{,}31$ J.K^{-1}.mol^{-1}
Constante de Faraday	$\mathcal{F} = 96{,}5.10^3$ C.mol^{-1}.

Enthalpies libre standard de réactions à 25° C :

$H_2O_{(l)} = H^+_{(aq)} + HO^-_{(aq)}$	$\Delta_r G^0_1 = 80{,}0$ kJ.mol^{-1}
$H_{(g)} = H_{(aq)}$	$\Delta_r G^0_2 = 18{,}8$ kJ.mol^{-1}
$H_{2(g)} = 2H^+_{(aq)} + 2e^-_{(libre)}$	$\Delta_r G^0_3 = 870{,}9$ kJ.mol^{-1}

Enthalpie libre standard de dissociation de la liaison $H - H$ à 25° C :

$\Delta_{dis} G^0 = 407{,}0$ kJ.mol^{-1}

Données relatives à l'ammoniac :

Masse molaire 17,0 g.mol-1

Température de fusion et d'ébullition à une pression : $P^0 = 1$ bar :

$T_{fus} = 196$ K ; $T_{eb} = 240$ K

Enthalpie standard de fusion de l'ammoniac à 196 K $\Delta_{fus} H^0 = 6{,}2$ kJ.mol^{-1}

Enthalpie standard d'ébullition de l'ammoniac à 240 K $\Delta_{vap} H^0 = 23{,}3$ kJ.mol^{-1}

Données relatives au sodium :

Masse molaire 23,0 g.mol-1

Température de fusion à une pression $P^0 = 1$ bar $T_{fus} = 370$ K

Enthalpie standard de fusion du sodium à 370 K $\Delta_{fus} H^0 = 2{,}6$ kJ.mol^{-1}

Partie II - Étude de la pénicilline V

Les pénicillines sont des molécules naturelles, des antibiotiques puissants à large spectre qui dérivent d'acides α-aminés. Ce sont des composés chimiques dits β-lactamiques car ils présentent une fonction amide cyclique au sein d'un cycle à quatre atomes (lactame signifiant amide cyclique). La chimie de ces composés cruciaux pour le développement de la recherche médicale débute avec la découverte heureuse et inattendue de la pénicilline *V* (dont on indique ci-dessous la structure) par Alexander Fleming en 1928, un médecin bactériologiste britannique qui obtiendra le prix Nobel de médecine en 1945. Dix ans après sa découverte, la pénicilline *V* est isolée et de nombreux chimistes se lancent alors dans sa synthèse et dans celle de composés voisins.

II.A - Présentation de la molécule

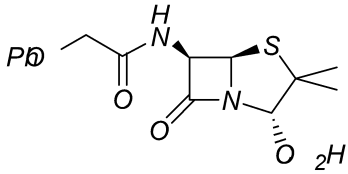
II.A.1) Donner le nombre d'insaturations de la pénicilline *V*.

II.A.2)

a) La molécule de pénicilline *V* est-elle chirale ? Justifier.

b) Indiquer la configuration des atomes de carbone asymétriques de la molécule.

c) Combien présente-t-elle de stéréoisomères de configuration ? Une brève justification sera fournie.



II.A.3) Justifier la relative stabilité générale d'une fonction amide par l'écriture de formules mésomères. En déduire lequel des deux groupes amides de la pénicilline *V* est le moins stable.

II.A.4) Le chimiste Woodward a démontré (vers 1940) que la pénicilline *V* était assez facilement hydrolysable à la fois en milieu acide et en milieu basique ce qui illustre la fragilité de cette molécule.

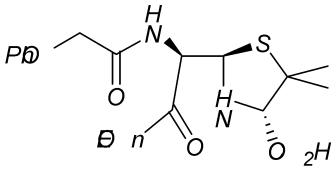
a) Quel produit obtient-on majoritairement à l'issue de l'hydrolyse si on suppose que par hydrolyse « douce », une seule fonction de la pénicilline *V* réagit ?

b) *Mécanisme :* on pourra utiliser une notation simplifiée de la molécule dans cette question. Par analogie avec la réaction de saponification des esters, proposer un mécanisme en milieu basique pour cette réaction.

II.B - Mode d'action simplifié d'une pénicilline

La transpeptidase est une enzyme qui catalyse une réaction indispensable lors de la biosynthèse de la membrane cellulaire des bactéries. La pénicilline peut réagir avec cette enzyme que nous symboliserons *En – OH* et ainsi l'inactiver. Ceci entraîne le blocage de la synthèse cellulaire de la bactérie et donc la mort de cette dernière. L' enzyme inactivée est symbolisée ci-dessous.

II.B.1) Proposer un mécanisme rendant compte de la réaction qui a eu lieu.



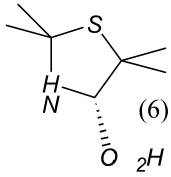
II.B.2) Certaines bactéries produisent également une autre enzyme (appelée pénicillinase) capable de catalyser la réaction d'hydrolyse étudiée au II.A.4. Peut-on prévoir si ces bactéries sont sensibles ou résistantes à la pénicilline *V* ? Argumenter la réponse.

II.C - Quelques aspects de la synthèse complète de molécule

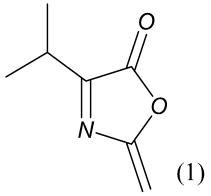
Les deux parties de cette synthèse sont largement indépendantes et au sein de chaque partie de nombreuses questions sont généralement indépendantes.

II.C.1) *Obtention de l'intermédiaire de synthèse (6)*

La synthèse de cet intermédiaire débute par l'action de la valine (ou acide 3 -méthyl- 2 -aminobutanoïque) racémique sur le chlorure de 2 -chloréthanoyle ce qui permet d'obtenir (en présence d'anhydride acétique) la molécule (1) ci-contre.



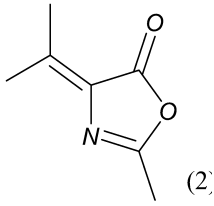
(6)



(1)

a) Questions sur la valine : combien de stéréoisomères de configuration présente la valine ? Quelle est leur relation ?
Que signifie le mot « racémique » ?

b) La molécule (1) n'est pas très stable et s'isomérise en (2) dont la formule est ci-contre. La réaction est d'ailleurs très rapide en présence d'ions H^+.



(2)

i)Proposer un mécanisme pour cette réaction, rendant compte de l'observation expérimentale.

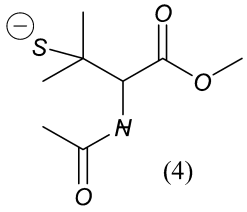
ii)Quel argument peut-on avancer pour justifier la différence de stabilité existant entre (1) et (2) ?

c) L'étape suivante consiste à soumettre (2) à l'action de HS^- , Na^+ dans le sol vant méthanol.

i)En admettant que HS^- , Na^+ présente ici une régiosélectivité semblable à celle d'un organocuprate lithié, indiquer le produit (3) obtenu à l'issue de cette réaction.

ii)Quelle différence présente le spectre *IR* de la molécule (3) par rapport à ceux des molécules (1) ou (2) en ce qui concerne la bande associée à la liaison $C = O$?

d) (3) traité au méthanolate de sodium toujours dans le solvant méthanol conduit à l'ion (4) indiqué ci-contre. Proposer un mécanisme pour cette suite de réactions ; quels noms peut-on donner à ces réactionw ?



(4)

e)

i)L'hydrolyse acide prolongée de (4) conduit à (5). Donner une formule topologique de (5).

ii)On cherche à vérifier la structure de (5) par *RMN* ^1H ; quels sont les éléments (nombre de signaux et multiplicités de ces signaux ; aucune valeur de déplacement chimique n'est exigée dans cette question) attendus sur le spectre ? Que se passe-t-il si on ajoute de l'eau lourde D_2O ?

f) (5) est alors mis en présence d'un grand excès d'acétone, en présence d'ions H^+ . En s'inspirant de la réaction d'acétalisation, proposer un mécanisme expliquant le passage de (5) à (6).

g) *Aspects stéréochimiques de ce début de synthèse* :

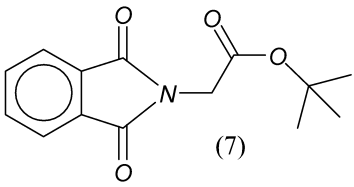
i)Combien de stéréoisomères de configuration présente le composé (6) ? Quelle est leur relation ?

ii)Obtient-on un seul ou plusieurs stéréoisomères de (6) à l'issue de cette suite de réaction ? Justifier. Pourquoi utiliser la valine « racémique » ?

iii)Expliquer pourquoi le recours à la brucine, qui est un composé chiral susceptible de réagir (par une réaction inversable) avec les différents stéréoisomères de (6) , permet d'accéder au stéréoisomère de (6) désiré.

II.C.2) *Fin de la synthèse*

La fin de la synthèse nécessite l'utilisation du composé (7) dont la formule est indiquée ci-contre.



(7)

a) Justifier la relative acidité de la molécule (7).

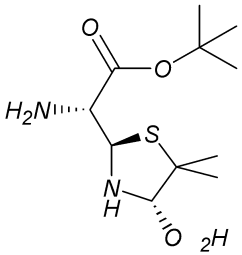
b) Le composé (7) est traité avec du tertiobutanolate de sodium (de formule $C(CH_3)_3O^-$, Na^+) puis réagit avec le méthanoate de tertiobutyle (ester de formule $H – CO_2 - C(CH_3)_3$). On obtient alors (8) de formule brute $C_{15}H_{15}NO_5$.

i)Donner la formule topologique de (8) et proposer un mécanisme expliquant sa formation.

ii)Pourquoi ne pas traiter le composé (7) avec de l'hydroxyde de sodium à la place du tertiobutanolate de sodium ?

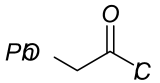
c) (8) est à présent soumis à l'action de (6) précédemment synthétisé à la partie II.C.1 ; à la suite d'une rétroacétalisation de (6) et d'une nouvelle acétalisation impliquant cette fois (6) et (8) , on obtient (9) de formule brute $C_{20}H_{24}N_2O_6S$. Donner la formule topologique de (9). Combien de stéréoisomères de configuration de (9) sont attendus à l'issue de cette réaction ? Quelle est leur relation ?

d) Par hydrolyse acide, un des stéréoisomères de configuration de (9) conduit à (10) dont la formule topologique est donnée ci-contre. Indiquer le mécanisme de cette réaction. On pourra s'affranchir des considérations de stéréochimie dans cette question et utiliser des notations simplifiées pour les molécules impliquées dans le mécanisme.



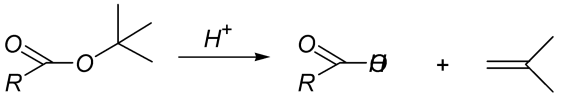
(10)

e) (10) est soumis à l'action d'un chlorure d'acyle (11)dont la formule est donnée ci-contre. Donner la formule topologique de (12), produit de cette réaction.



(11)

f) On indique ci-contre la réaction de déprotection de l'ester de tertiobutyle.



i)Proposer un mécanisme pour cette réaction de déprotection.

ii)Quelle(s) dernière(s) réaction(s) faut-il ensuite envisager pour obtenir finalement la molécule de pénicilline *V*.