SESSION 2002

Filière PC (groupe PC)

(Epreuve commune aux ENS de Paris et Lyon)

Filières MP et PC (groupe I)

(Epreuve commune aux ENS de Paris et Lyon)

CHIMIE

Durée : 5 heures

L'usage de calculatrices électroniques de poche à alimentation autonome, non imprimantes et sans document d'accompagnement, est autorisé. Cependant, une seule calculatrice à la fois est admise sur la table ou le poste travail, et aucun échange n'est autorisé entre les candidats.

La production de l'époxyde d'éthylène est un enjeu économique majeur utilisant un des principes fondamentaux de la chimie, la catalyse. La première partie de l'épreuve porte sur la production de cette molécule où il est question dans un premier temps de la structure et des propriétés physiques de l'argent massique et dans un deuxième temps de l'utilisation de ce métal comme catalyseur de la réaction d'oxydation de l'éthylène. Cette partie I est la plus importante et comporte un complément de 7 annexes. La seconde partie de l'épreuve aborde certains aspects des époxydes et d'autres aspects de chimie organique dans la synthèse totale d'une molécule d'intérêt pharmacologique : veuillez aussi noter, pour cette partie, la présence d'annexes au nombre de 2. Ces deux parties peuvent être traitées indépendamment.

Tournez la page S.V.P.

Partie I : Formation de l'époxyde d'éthylène sur un catalyseur à base d'argent

Dans ce problème, on se propose d'étudier l'argent massique, ses propriétés structurales, physiques et sa réactivité catalytique en phase hétérogène, c'est-à-dire l'oxydation de l'éthylène en présence d'oxygène moléculaire sur une surface d'argent.

Données numériques pour la partie I :

- 1 eV (électron-volt) = $1{,}602\ 10^{-19}$ J.
- e = $1{,}602\ 10^{-19}$ C
- Numéros atomiques : $_{6}C$, $_{8}O$, $_{47}Ag$, $_{46}Pd$, $_{45}Rh$
- Rayons atomiques : C = 0,65 Å ; O = 0,47 Å
- Paramètre de maille de l'argent cristallisé : **a** = 4,08 Å= $4{,}08\ 10^{-10}$ m
- Paramètre de maille de l'oxyde d'argent cristallisé : $\mathbf{a_O}$ = 4,73 Å= $4{,}73\ 10^{-10}$ m
- D'autres données sont reportées dans les **ANNEXES 1-7**.

1. Structure, propriétés physiques de l'argent massique

1.1. Etude structurale d'une surface {111} de cristaux d'argent

1.1.1. L'atome

1.1.1.1. Rappeler les règles de remplissage des niveaux électroniques et donner la configuration électronique de l'atome d'argent. En fait, l'argent est une exception à ces règles (analogue au cuivre). En déduire la configuration de valence la plus stable. Nommer et dessiner ses orbitales atomiques de valence.

1.1.1.2. Citer le (s) principal (aux) degré (s) d'oxydation de cet élément.

1.1.1.3. Est-ce un élément de transition?

1.1.2. Le solide

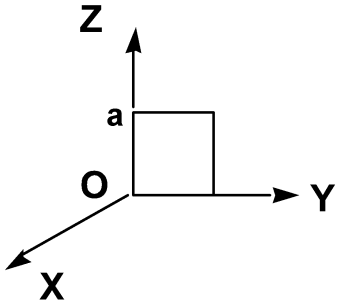
À l'état solide, l'argent cristallise dans le système **CFC** (**c**ubique à **f**aces **c**entrées).

1.1.2.1. Représenter une maille élémentaire de côté **a** .

1.1.2.2. Calculer le rayon atomique R de l'atome d'argent en fonction de **a** puis en Å.

1.1.3. La surface

Soit un repère (**O**, X, Y, Z) centré sur **O** (un sommet de la maille **CFC** précédente), on appelle plan *(111)*, le plan passant par les atomes de coordonnées suivantes : (**a**, 0, 0), (0, **a**, 0) et (0, 0, **a**).
Ce plan appartient à une famille (de nom générique {111}) de plans parallèles, et



perpendiculaires au vecteur (1,1,1).
1.1.3.1. Dessiner la trace du plan *(111)* dans la maille représentée en *1.1.2.1*.
1.1.3.2. Quelle relation vérifient les coordonnées des atomes d'argent contenus dans *(111)*? (*on utilisera les coordonnées réduites définies par : x = X /**a** ; y = Y /**a**; z = Z /**a**)*

1.1.3.3. En déduire le nombre total d'atomes de la maille appartenant à ce plan *(111*). Préciser leurs coordonnées.
1.1.3.4. Donner une vue du réseau d'atomes de ce plan et calculer les distances entre atomes.
1.1.3.5. Un cristal d'argent clivé en {111} est défini par la reproduction à l'infini de trois plans d'atomes équidistants, équivalents mais non superposables. En supposant que le plan *(111)* défini précédemment correspond au plan du milieu, donner les équations des deux autres plans et préciser les atomes de la maille élémentaire qui appartiennent à ces deux plans.
1.1.3.6. En distinguant par des symboles différents les atomes de ces trois couches génériques, représenter en vue de dessus la surface {111} d'un cristal d'argent.

1.1.4. L'oxyde massique

En milieu oxydant, l'argent massique s'oxyde en Ag_2O.
1.1.4.1. Justifier la stœchiométrie de cet oxyde.
1.1.4.2. Représenter une maille élémentaire de cet oxyde, sachant que les oxygènes atomiques occupent une maille **CC** (**c**ubique **c**entrée) de côté $\mathbf{a_O}$ et les atomes d'argent, la moitié des sites tétraédriques par alternance. On choisira un repère similaire à la partie *1.1.3.* et tel qu'un des atomes d'argent de la maille ait pour coordonnées :
(0.75 $\mathbf{a_O}$, 0.25 $\mathbf{a_O}$, 0.25 $\mathbf{a_O}$) ou (0.75, 0.25, 0.25) en coordonnées réduites.

1.1.4.3. Montrer que trois des atomes d'argent de cette maille définissent un plan appartenant à la famille {111} définie au *1.1.3.*
1.1.4.4. Indiquer les distances entre atomes de ce plan.

1.1.5. Surface d'oxyde d'argent

1.1.5.1. Soit le plan *(111)* passant par les oxygènes atomiques de coordonnées ($\mathbf{a_O}$, 0, 0), (0, $\mathbf{a_O}$, 0) et (0, 0, $\mathbf{a_O}$), représenter le réseau des atomes d'oxygène dans ce plan.
1.1.5.2. Situer ce plan d'oxygène dans l'espace par rapport au plan des atomes d'argent défini au *1.1.4.3.*.
1.1.5.3. Dans la direction {111}, l'oxyde d'argent Ag_2O se définit comme un enchaînement périodique d'une tricouche de type O-Ag-O : une couche d'argent prise en sandwich et à équidistance entre deux couches d'oxygène. En déduire l'équation du deuxième plan d'oxygène et indiquer le (s) atome (s) de la maille situé (s) dans ce plan.
1.1.5.4. À l'aide de l'ANNEXE 1, représenter une vue de dessus dans la direction {111} des atomes de la maille appartenant à cette tricouche O-AgO.

1.2. Propriété physique de l'argent massique

1.2.1. Conductivité

On rappelle que la conductivité d'un matériau (γ) est liée à la mobilité μ des porteurs de charge par la relation: $\gamma = n e \mu$ (n densité volumique des porteurs de charge) en unité Sm^{-1}.
1.2.1.1. Quelle est la propriété électrique de l'argent massique ? En déduire un ordre de grandeur de sa conductivité.
1.2.1.2. Quels sont les porteurs de charge ?

1.2.2. Structure électronique

1.2.2.1. Définir la bande de valence (BV) et la bande de conduction (BC) du solide argent, à partir des orbitales atomiques (OA) de valence dont elles sont issues (on utilisera le résultat de la question *1.1.1.1.*).
1.2.2.2. Dessiner qualitativement le diagramme énergétique des deux bandes BV et BC en hachurant les niveaux occupés par les électrons et justifier le comportement du *1.2.1.1.*.
1.2.2.3. Qu'appelle - t'on niveau de Fermi ?
1.2.2.4. Les bandes BV et BC se recouvrent-elles ?
1.2.2.5. Comment la conductivité de l'argent varie t-elle avec la température ? Rappeler l'interprétation microscopique de cette évolution.
1.2.2.6. Dans la vie courante, le cuivre supplante l'argent alors que sa conductivité est plus faible. Quelle est à votre avis la raison essentielle ?

2.Application chimique de l'argent en catalyse hétérogène

Les surfaces d'argent sont réputées pour catalyser sélectivement l'oxydation partielle de l'éthylène en époxyde d'éthylène (appelé ensuite oxirane) en présence d'oxygène gazeux. La nature exacte des sites actifs et le mécanisme de cette réaction ne sont pas complètement élucidés et suscitent de nombreuses études en science des surfaces, tant du point de vue théorique qu'expérimentale. Cette partie a pour but d'approfondir ces questions fondamentales, en proposant une interprétation sur l'unicité de l'argent et en déterminant la structure du catalyseur dans les conditions réelles de catalyse.

2.1. Orbitales Frontières (OF) de l'éthylène et de l'oxirane.

2.1.1. L'éthylène

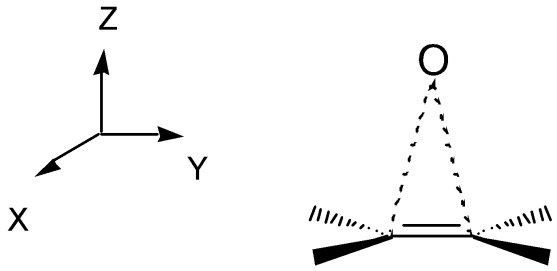
2.1.1.1. Définir ce que sont les OF d'une molécule.

2.1.1.2. Dessiner la forme des orbitales frontières (OF) de l'éthylène sous forme de combinaisons symétriques et antisymétriques d'orbitales atomiques que l'on précisera.

2.1.1.3. Préciser leurs noms usuels.

2.1.2. L'oxirane

On va construire les orbitales frontières de cet époxyde par interaction des orbitales frontières de deux fragments : **éthylène** et **O atomique** représentés ci-dessous :



Pour l'oxygène, on ne retiendra que les OA (Orbitales Atomiques) 2p, l'OA 2s étant trop basse en énergie. Pour faciliter la construction du diagramme d'interaction orbitalaire, on suppose que les orbitales atomiques 2p de l'oxygène se positionnent exactement au milieu des OF de l'éthylène *i e* au niveau non-liant.

2.1.2.1. Montrer qu'il y a deux interactions à deux orbitales d'énergie équivalente à considérer et préciser le type de recouvrement pour chaque interaction.

2.1.2.2. En considérant qu'une stabilisation axiale est le double d'une stabilisation latérale et trois fois plus importante que la stabilisation pi de l'éthylène, positionner qualitativement les niveaux résultants sur un diagramme énergétique (on définit la stabilisation (déstabilisation) comme la différence entre l'énergie du niveau résultant liant (anti-liant) et le niveau du fragment le plus proche).

2.1.2.3. Dessiner les cinq OM (Orbitales Moléculaires) obtenues (par combinaison symétrique et/ou antisymétrique) des fragments de départ ?
2.1.2.4. Placer les électrons dans les OM. La HOMO (haute occupée) est localisée sur un seul atome. Lequel ? Combien de recouvrements anti-liants présente la LUMO (basse vacante) et entre quels atomes ?

2.1.3. Réactivité

2.1.3.1. Quelle est la réactivité de l'éthylène sur les protons ? En déduire à quelle grande classe de réactif, cette molécule appartient.
2.1.3.2. Lequel, de l'oxirane et de l'éthylène, aura la meilleure réactivité de ce type ?

2.2. Adsorption de l'éthylène sur la surface {111} d'argent

2.2.1. Adsorption

2.2.1.1. L'étape d'adsorption d'une molécule sur le substrat d'argent {111} (décrit au *1.1.3.*) peut être associée à une réaction générale de type acide-base. Justifier.
2.2.1.2. Des expériences de TPD (Désorption Programmée en Température) mesurent des températures de désorption des espèces adsorbées. Comme l'adsorption reste moléculaire, et faible, la barrière cinétique est supposée faible. Alors, une température de désorption élevée est liée à une chaleur d'adsorption plus grande. Sur la surface Ag {111}, l'éthylène est caractérisée par un pic TPD à 138K et l'oxirane à 158K. Justifier l'ordre des pics.
2.2.1.3. En déduire à l'aide de la partie *2.1.* comment chaque molécule se lie au plan de surface, que l'on supposera dans cette question sans motif atomique.
2.2.1.4. À l'aide du dessin de la question *1.1.3.4.*, décrire les trois modes de coordination possibles pour un adsorbat sur la surface {111}. Pour l'éthylène, on dénombre six configurations possibles, les dessiner schématiquement.

2.2.2. Mécanisme catalytique

2.2.2.1. Écrire la réaction-bilan de l'époxydation.
2.2.2.2. En fait, l'oxygène gazeux s'adsorbe également sur la surface d'argent {111} en se dissociant. La réaction a donc lieu entre réactifs adsorbés à l'interface entre la phase gazeuse des réactifs et la surface d'argent. Des études théoriques ont caractérisé un intermédiaire réactionnel de type oxamétallacycle pentagonal en utilisant deux atomes d'argent de surface adjacents. Représenter cet intermédiaire monocyclique.
2.2.2.3. Le produit de décomposition (*n°1*) de cet intermédiaire cyclique est l'oxirane adsorbé en coupant une liaison avec la surface et en formant une liaison hétéroatomique. En déduire le mécanisme de décomposition de ce cycle.
2.2.2.4. Un autre produit de décomposition (*n°2*) est l'acétaldéhyde adsorbé. Comparer les degrés d'oxydation des carbones liés à l'oxygène pour l'oxirane et l'acétaldéhyde.
2.2.2.5. En supposant qu'un degré d'oxydation élevé implique une plus grande stabilité, donner le produit thermodynamique.

2.2.3. Unicité du catalyseur

L'argent est le seul élément qui oxyde sélectivement l'éthylène en oxirane. Le tableau de l'ANNEXE 2 présente les résultats d'une étude théorique qui compare les stabilités des trois intermédiaires réactionnels adsorbés (oxamétallacycle, produit *n°1*, produit *n°2*) sur trois surfaces de nature différente respectivement Rh, Pd, Ag.

2.2.3.1. En considérant que le chemin réactionnel relie à chaque étape les états les plus proches en énergie, expliquer avec l'ANNEXE 2 pourquoi sur le Rh et le Pd on aboutit à l'acétaldéhyde, alors qu'on s'arrête à l'oxirane dans le cas de l'Ag.

2.2.3.2. On peut corréler la stabilité de l'oxamétallacycle (appelé OMME dans l'ANNEXE 2) sur une surface de l'élément M avec la force de la liaison M-O. Comparer ainsi la force de la liaison Ag-O et Rh-O.

2.2.3.3. Le schéma en ANNEXE 3 représente un diagramme d'interaction simplifiée entre la surface du catalyseur (caractérisé par sa bande d) et une espèce atomique électronégative comme l'oxygène. On peut différencier le catalyseur Ag du catalyseur Rh simplement par la position relative du niveau de Fermi avec sa bande d. Les niveaux de Fermi de ces deux éléments sont indiqués sur le schéma. Comment alors expliquer la différence de comportement entre la surface d'Ag et celle de Rh pour la liaison avec l'oxygène ?

2.3. Caractérisation atomique du catalyseur activé par microscopie à effet tunnel (STM)

2.3.1. STM : principe

Le schéma de base de cette technique est proposé en ANNEXE 4.

2.3.1.1. Dès l'application d'une DDP (différence de potentiel) entre la pointe et l'échantillon métalliques, on mesure un courant **I** de l'ordre du nA (nA = 10^{-9} A). Peut-on comprendre l'existence de **I** dans le cadre de l'électrocinétique classique ?

2.3.1.2. Quelle particularité quantique de l'électron est mise en évidence dans cette microscopie ?

2.3.2. Activation de l'argent à bas recouvrement en oxygène

En fait, la surface Ag {111} nue est modérément active vis-à-vis de l'adsorption de l'éthylène, étape initiale dans la réaction catalytique d'époxydation. On doit ajouter des promoteurs. Des études expérimentales ont montré que l'adsorption préalable d'espèces atomiques électronégatives (comme le chlore ou l'oxygène atomique) augmentent le rendement de la réaction.

2.3.2.1 Comment ces adjuvants modifient-ils la réactivité des Ag de surface ?

2.3.2.2 Comment vont être translatées qualitativement les températures TPD de l'éthylène et de l'oxirane données à la question *2.2.1.2.* sur ce substrat Ag{111} activé ?

2.3.3. Reconstruction à haut recouvrement en oxygène

En milieu fortement oxydant, les nombreux atomes d'oxygène adsorbés provoquent une reconstruction de la surface qui correspond à une tricouche d'oxyde d'argent (O-Ag-O) posée sur une surface {111} d'argent. Une rotation de la cellule unité dans le plan {111} de la tricouche Ag_2O (décrite dans l'ANNEXE 1) relativement à la surface Ag{111} permet d'obtenir un sur-réseau périodique explicité en ANNEXE 5. La maille élémentaire de cette structure est délimitée sur le schéma.

2.3.3.1. Retrouver la stœchiométrie de l'oxyde d'argent dans cette reconstruction de surface.

2.3.3.2. Regrouper tous les atomes d'argent de surface (ronds gris) en deux catégories de densité électronique distincte.

2.3.3.3. Comparer qualitativement l'expansion spatiale des orbitales de valence de l'argent et de l'oxygène.

2.3.3.4. En déduire les trois catégories d'atomes de la tricouche d'oxyde.

2.3.4. Interprétation de l'image STM du film d'oxyde

Le microscope à effet tunnel est une technique sélective : seuls quelques atomes du film d'oxyde seront caractérisés par des maxima de courant tunnel. En effet, la pointe distante d'au moins 5 à 10 Å de l'échantillon ne peut sonder que les atomes de surface à forte densité électronique et ayant des orbitales étendues.

2.3.4.1. Parmi les trois catégories (répertoriées au *2.3.3.4.*), une seule est visible dans l'image STM et est caractérisée par des maxima (ronds lumineux). Laquelle ? Entourer ces atomes sur l'ANNEXE 5, sachant qu'ils forment un réseau de triangles.

2.3.4.2. L'image expérimentale à haute résolution de ce système chimique (ANNEXE 6) montre cependant une symétrie **hexagonale**, la distance entre les maxima étant de **6.7 Å**. Quel(s) atome(s) de surface faut-il enlever pour correspondre à l'image ?

2.3.4.3. Quelle était la coordination des atomes manquants ? Cela justifie - t'il une mobilité particulière?

2.3.4.4. En déduire la nouvelle stœchiométrie de l'oxyde de surface.

2.3.4.5. Quel est ici l'intérêt de la caractérisation par la microscopie à effet tunnel ?

2.4. Stabilité thermodynamique des catalyseurs d'époxydation

Le but de cette partie est de définir la composition de surface la plus stable dans les conditions réelles de réaction (**T°=550K, P°=1bar**) parmi les différentes surfaces étudiées précédemment :

A = la surface d'Ag{111},

B = surface **A** sur laquelle une couche d'oxyde est adsorbée (voir ANNEXE 5),

C = surface **B** lacunaire résolue en *2.3.4.*

Pour les systèmes **B** et **C** mettant en jeu Ag-O, on considère la surface en contact avec une atmosphère de dioxygène, qui est décrite par P et T. Cela signifie que l'environnement agit comme un réservoir d'atomes d'oxygène. Le potentiel thermodynamique approprié est $G(T, P, N_{Ag}, N_O)$. Il dépend aussi du nombre d'atomes d'argent N_{Ag} et d'oxygène N_O

constituant les différentes terminaisons de surfaces modélisées par la *même* super cellule de volume V. Cette cellule est de dimension latérale 4x4 (vecteurs de répétition de dimension 4 fois ceux du substrat {111} nu, cf. l'ANNEXE 5) et de hauteur fixée à 24 Å pour inclure un espace de vide au-dessus des surfaces. L'épaisseur de la surface Ag{111} est décrite par 4 couches (donc *16x4 = 64 atomes d'argent*).
Ainsi l'échantillon de surface le plus stable est celui qui va minimiser la variation de G lors de sa formation : $\mathbf{\Delta GX = G_X\,(T, P, N_{Ag}, N_O) - N_{Ag}\mu_{Ag}\,(T, P, sol) - N_O\mu_O\,(T, P, sol)}$

Avec μ_{Ag} (T, P, sol) et μ_O (T, P, sol) potentiels chimiques des atomes en phase solide
Et X =**A, B, C**.

2.4.1. Calcul des ΔGA, ΔGB, ΔGC

2.4.1.1. Pour chacun des systèmes **A, B, C**, calculer N_{Ag} et N_O.

2.4.1.2. Avec l'ANNEXE 7, montrer que l'on peut aboutir à ΔGA constant avec des approximations que l'on justifiera.

2.4.1.3. Pour chacun des autres systèmes **B, C**, expliciter leur ΔGX respectif en fonction de μ_O (T, P, sol).

2.4.1.4. Comparer la stabilité des surfaces **B, C**. Confirme t'on les résultats STM vus en *2.3.4.* ?

2.4.2. Détermination de μ_O (T, P, sol)

2.4.2.1. Ecrire l'équilibre observé entre les différentes formes d'oxygène. En déduire la relation entre μ_O (T, P, sol) et μ_{O2} (T, P, gaz).

2.4.2.2. En supposant le gaz parfait, en déduire l'expression de μ_O (T, P, sol).

2.4.2.3. En vous aidant de l'ANNEXE 7, tracer l'évolution de ΔGA, ΔGB, ΔGC en fonction de T entre 0 et 1000 K, lorsque P =P° = 1 bar.

2.4.3. Surface active

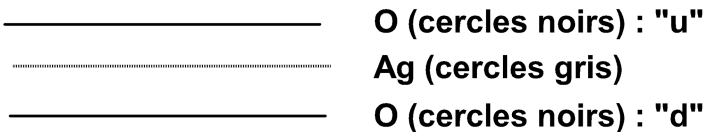
2.4.3.1. À l'aide du graphe précédent, déduire la (les) composition (s) de surface qui est (sont) active (s) dans les conditions réelles de la catalyse d'époxydation.
2.4.3.2. Discuter les limites de la conclusion précédente.

Fin de la partie I
Voir les 7 annexes rattachées à cette partie et

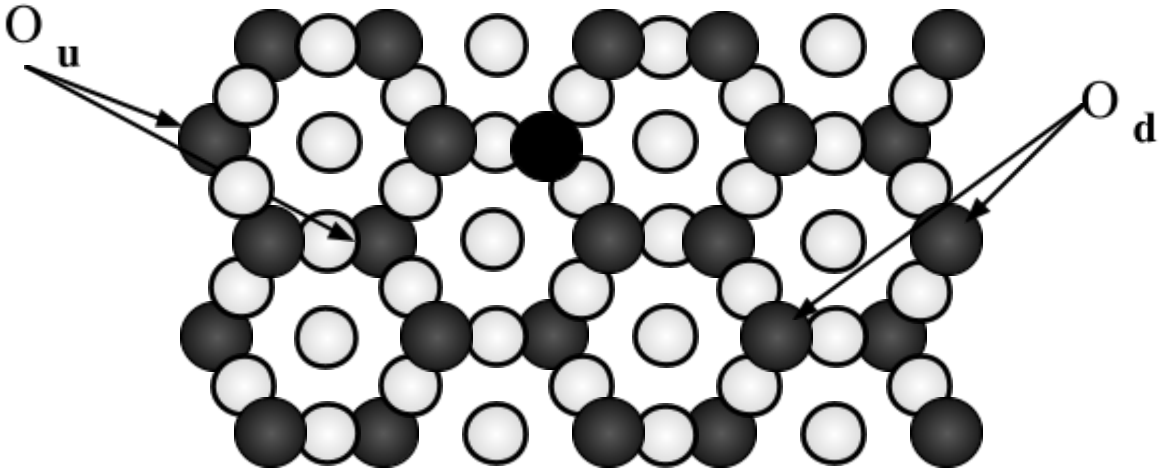
la partie II de l'épreuve

ANNEXE 1

Une tricouche d'Ag_2O dans la direction {111} :

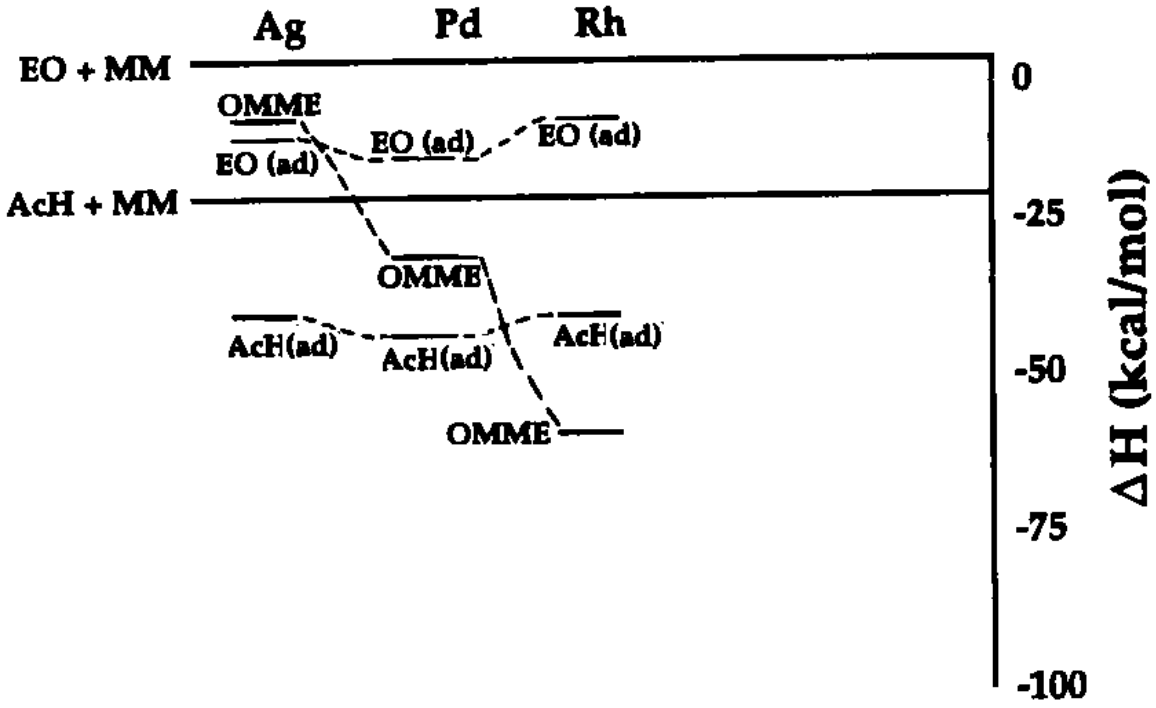


distance Ag-Ag = 3.35 Å



ANNEXE 2

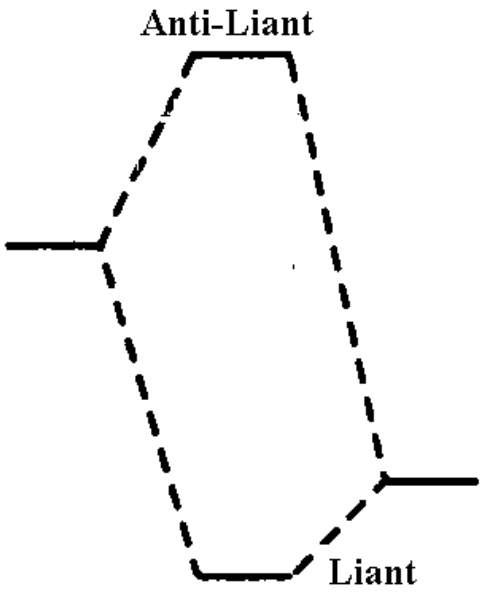
Stabilité relative des trois intermédiaires :
OMME : l'oxamétallacycle,
EO (ad) : l'oxirane adsorbé (produit *n°1*)
AcH (ad) : l'acétaldéhyde adsorbé (produit *n°2*)
La référence en énergie pour chaque métal est prise égale à la somme des énergies de l'oxirane en phase gazeuse et de la surface nue (label : EO + MM).
Le niveau équivalent de référence pour l'acétaldéhyde est indiqué par une ligne horizontale.



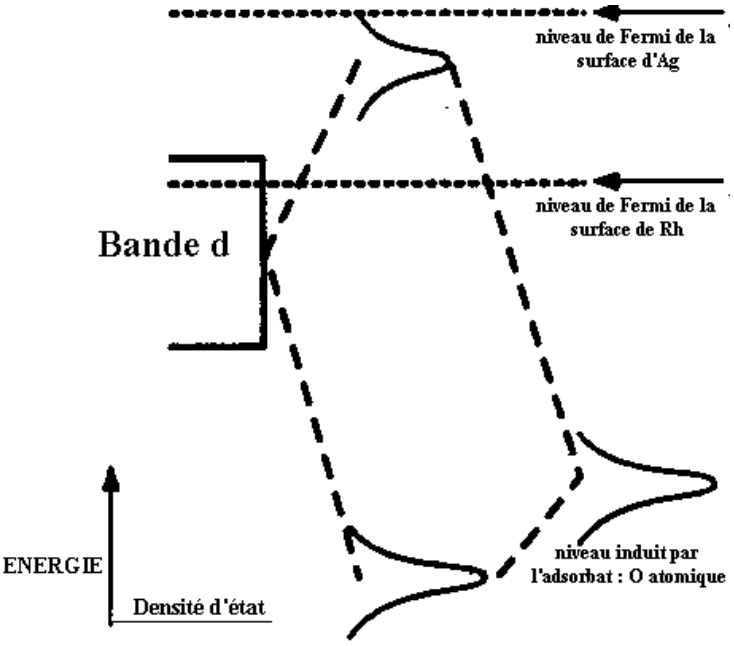
ANNEXE 3

A : schéma d'interaction entre deux niveaux électroniques discrets
B : schéma simplifié dérivant du modèle A de l'interaction entre une surface et un adsorbat atomique t. q l'oxygène atomique

A

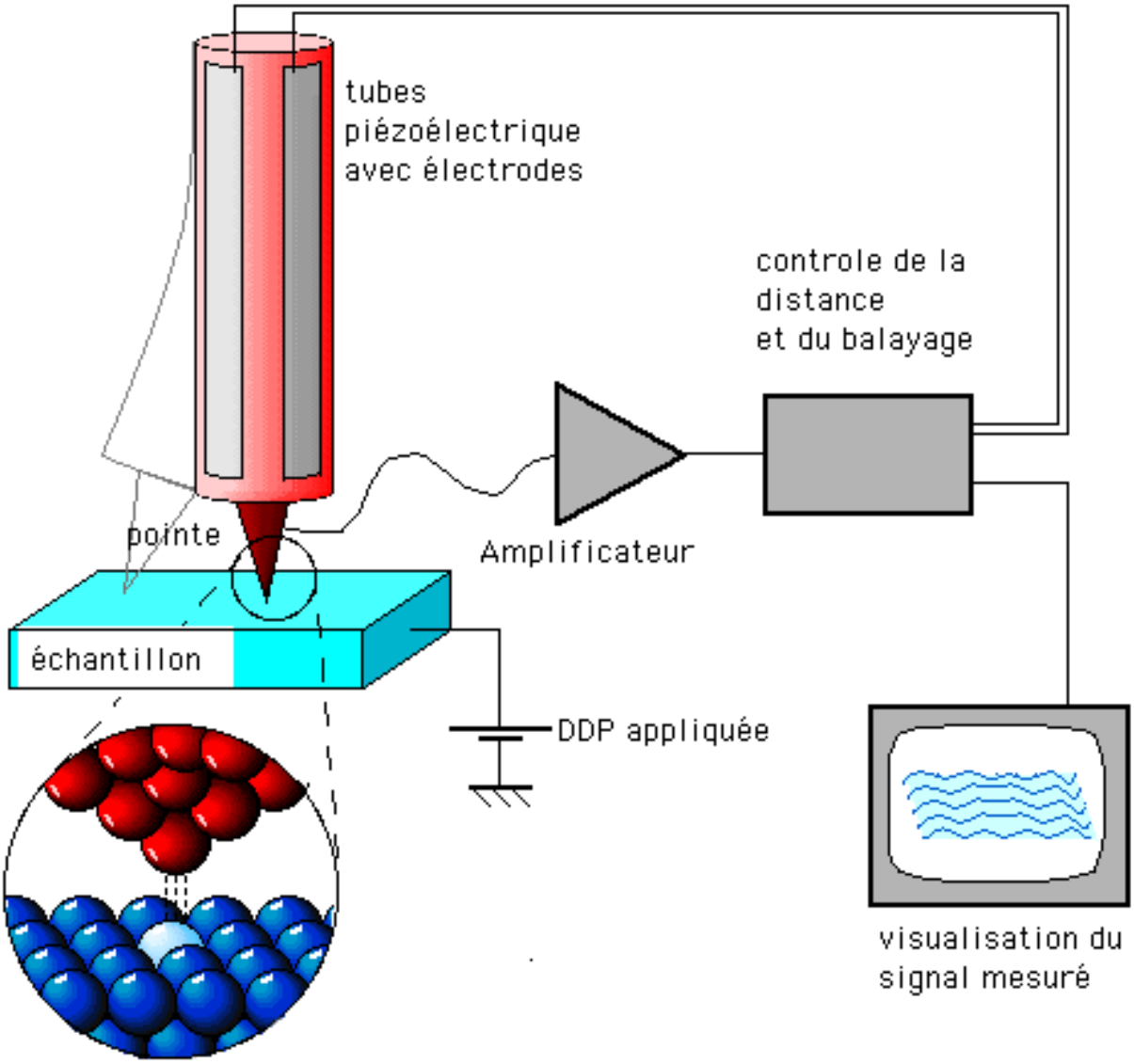


B



ANNEXE 4

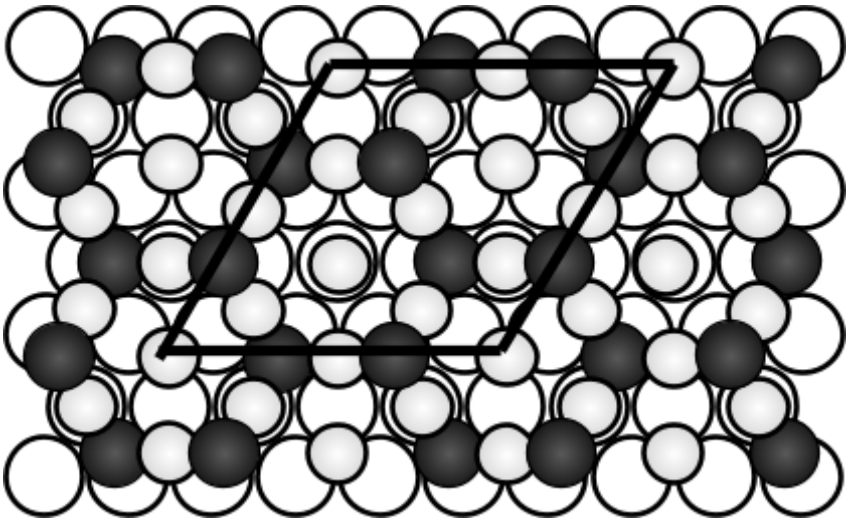
Schéma de principe du microscope à effet tunnel



ANNEXE 5

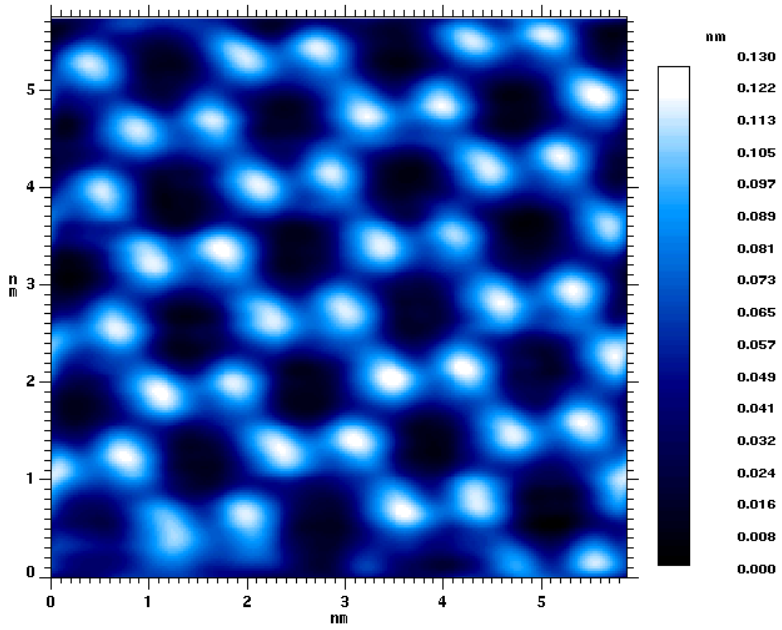
Schéma d'un film d'oxyde d'argent sur la surface {111} d'argent.

Schéma semblable à l'ANNEXE 1 pour la tricouche d'oxyde, marquant les positions des atomes d'argent par des cercles gris et celles des atomes d'oxygène par des cercles noirs.
Les atomes de la surface {111} d'argent sous-jacent sont représentés par des cercles blancs.
La périodicité de ce sur-réseau périodique est marquée par des traits noirs.



ANNEXE 6

Image STM (microscopie à effet tunnel) de dimension 6nm x 6nm en mode dit topographique : on mesure une distance (pointe-échantillon) lors d'un balayage bidimensionnel de la surface à courant tunnel imposé.
Les maxima (taches lumineuses) correspondent à des distances minimales avec la pointe.



L'écart entre deux taches lumineuses est mesuré à 6.7Å.

ANNEXE 7

Tableau d'énergie libre totale calculée par une méthode *ab-initio* :

Énergie libre pour	super cellule V avec **surface A**	super cellule V avec **surface B**	super cellule V avec **surface C**	**par atome** d'argent dans le solide
F (T=OK) en eV	-163.63	-228.21	-226.02	-2.72

Table thermodynamique de dépendance du potentiel chimique de référence du dioxygène gazeux en fonction de la température :

T en K	**μ_{O2} (T, P°, gaz) en eV**
0	-9.72
100	-9.88
200	-10.06
300	-10.26
400	-10.48
500	-10.72
600	-10.94
700	-11.18
800	-11.42
900	-11.68
1000	-11.72

Partie II : Chimie Organique, de l'utilité des époxydes en tant qu'intermédiaires de synthèse.

On se propose d'étudier une partie de la synthèse totale du *FK-506*, effectuée par le groupe de Schreiber en 1990. Cette molécule **1** est extraite de microorganismes nommés *streptomyces tsukubaensis*, et elle présente un important effet *immunosuppresseur* qui a conduit de nombreux laboratoires de recherche à s'intéresser à sa synthèse. On présente ici sur le schéma 1, la logique rétrosynthétique employée.

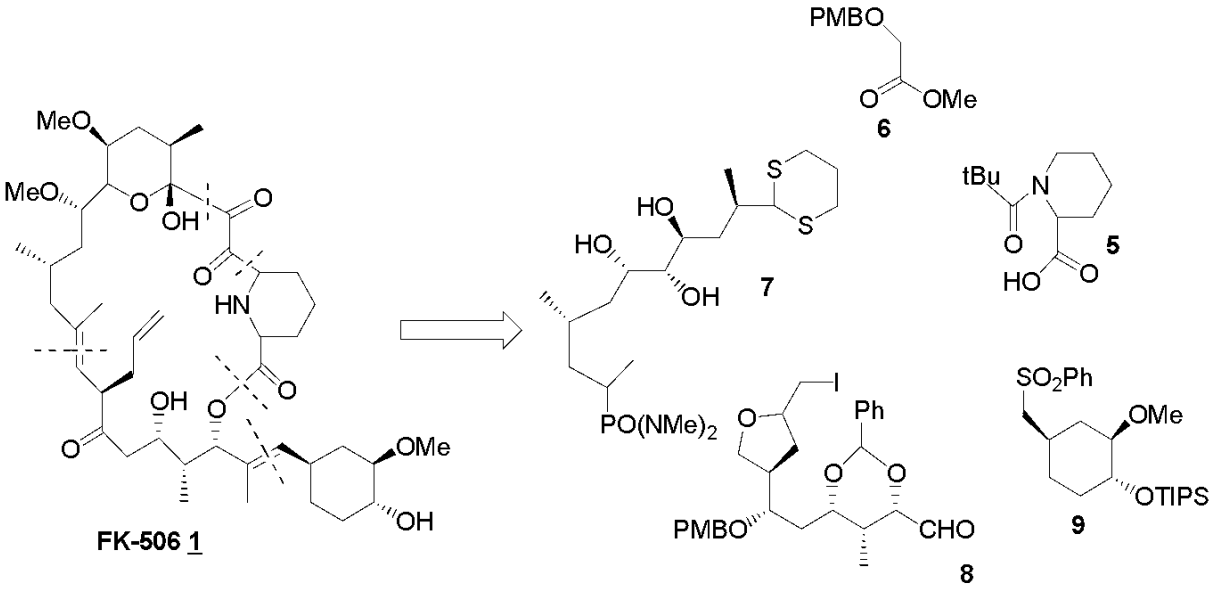


Schéma 1 : analyse rétrosynthétique du FK-506

Dans la suite du problème nous nous intéresserons plus particulièrement à la synthèse des molécules **9**, puis **7**, qui constituent deux parties *largement indépendantes*.

Questions préliminaires :

1) Connaissez-vous les différents emplois thérapeutiques d'un immunosuppresseur ?

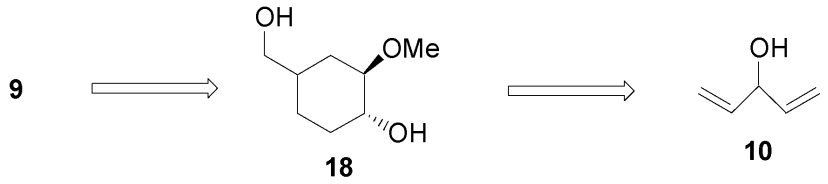
2) Expliquez *brièvement* l'utilité générale de l'analyse rétrosynthétique dans la synthèse de molécules complexes.

3) Représentez en perspective les différents stéréoisomères de l'acide tartrique de formule semi-développée : CO_2H-CH(OH)-CH(OH)-CO_2H ; nommez les centres asymétriques ; donnez les relations stéréochimiques entre les diverses molécules.

1. Synthèse du fragment 9

Le schéma global de synthèse du fragment **9** est donné en ANNEXE 1 ; le schéma 2 ci-dessous présente l'intermédiaire **18** de la synthèse de **9** auquel nous allons nous intéresser.

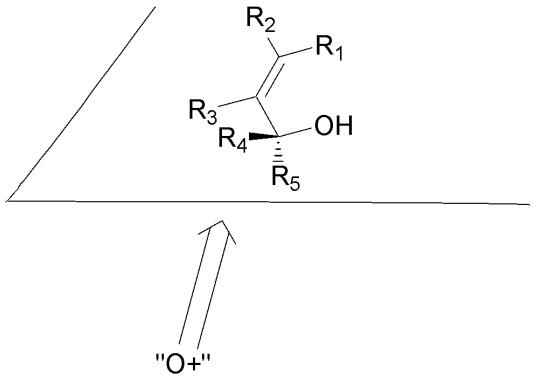
Schéma 2



1.1. Indiquer les éléments de symétrie du réactif **10**. En particulier, on s'attachera à donner la nature stéréochimique du carbone central.

1.2. Le groupe de Sharpless, prix Nobel de chimie 2001, a mis au point une technique d'époxydation énantiosélective. L'oxydant est le peroxyde de *tert*-butanol, qui vient se coordonner au titane. Sur ce même métal se trouve un ligand chiral : le L-(+)-Diisopropyltartrate, abrégé DIPT sur le schéma en Annexe, qui est un diester de l'acide tartrique. Le schéma 3 représente la voie d'approche de l'entité catalytique par rapport au substrat : dans la conformation représentée, l'approche de l'oxydant se fait par la face inférieure de l'alcène.

Schéma 3



Voie d'approche du catalyseur Ti^{IV}/ L-(+)-DIPT

1.2.1. Quelles sont les conditions classiques d'époxydation des alcènes ?

1.2.2. Représentez les différentes voies d'approche possibles pour l'oxydant par rapport aux doubles liaisons de **10**, en perspective selon le schéma 3. Indiquez celle qui vous paraît favorisée et justifiez.

1.2.3. Quel sera le produit majoritaire de monoépoxydation de **10,** dans les conditions de Sharpless. Quel(s) sous-produits sont attendus, donner leur relation stéréochimique avec le produit majoritaire ?
1.2.4. Combien de centres asymétriques a-t'on créé par cette époxydation énantiosélective ? Nommez les d'après Cahn, Ingold, Prelogg dans le produit majoritaire **11**.
1.3. On souhaite protéger l'alcool secondaire du produit **11** ainsi obtenu, par un groupement *para*-méthoxybenzyle (abrégé PMB). Pour cela, un milieu basique est nécessaire, cependant le substrat étant un époxy-alcool, il risque de se produire un réarrangement (appelé réarrangement de Payne).
1.3.1 Pouvez-vous préciser quel isomère est formé par ce réarrangement ?
1.3.2 L'utilisation d'hydrure de sodium, NaH, à basse température, réduit le risque de formation du sous-produit mentionné à la question a). Quel réactif utiliseriez-vous entre le chlorure ou le bromure de para-méthoxybenzyle ? Quel est le mécanisme de la réaction ?
1.4. On fait réagir sur l'époxyalcool ainsi protégé, un équivalent d'anion d'alcyne. Cette réaction est catalysée par un acide de Lewis : le trifluorure de bore, BF_3.
1.4.1. Donnez le mécanisme de la réaction conduisant de **12** à **13**, en montrant le rôle du catalyseur.
1.4.2. Justifiez la régiosélectivité de cette réaction. Quelle quantité de catalyseur est-elle nécessaire pour réaliser la réaction ?
1.5.1. La suite de la synthèse nécessite de méthyler l'alcool secondaire libre (étape1).Quel est le rôle de l'hydrure de sodium ? Indiquez une autre base éventuellement employable dans cette réaction.
1.5.2. Un traitement acide de la molécule protégée ainsi obtenue permet d'obtenir **14**. Proposez un mécanisme pour cette transformation. Quel est finalement l'énolate équivalent à l'alcynure utilisé dans l'étape conduisant de **12** à **13** ?
1.6. Le DDQ est un réactif sélectif de déprotection du PMB (aucune question n'est posée sur le mécanisme de cette déprotection). Ecrivez brièvement le mécanisme d'obtention du produit cyclique **15** à partir de l'alcool déprotégé.
1.7.1. Le groupement triflate, abrégé O-Tf, de formule O-SO2-CF3 est un excellent groupement partant. Pouvez-vous justifier cette caractéristique ?
1.7.2. Rappelez les conditions usuelles d'alkylation en α d'une cétone ? Pourquoi dit-on que l'énolate est un nucléophile ambident ? Quel sous-produit est en général observé ?
1.7.3. Le silicium est un élément de la classification périodique qui se trouve juste en dessous du carbone. On donne en annexe les forces de liaisons simples respectives pour ces deux éléments. Le silicium présente une forte affinité pour l'oxygène.
Outre ces différences, les molécules possédant une liaison Si-X, où X est un groupement partant ont la particularité de conduire à des réactions de type Substitution Nucléophile Bimoléculaire (SN2) très rapides. Le groupement *Tert*ButyldiméthylSilyle, abrégé TBS, est un groupement très utilisé pour protéger les oxygènes.
Ecrivez le bilan de la réaction d'un énolate avec le triflate de *Tert*ButyldiméthylSilyle, sachant que le produit est un éther d'énol silylé.

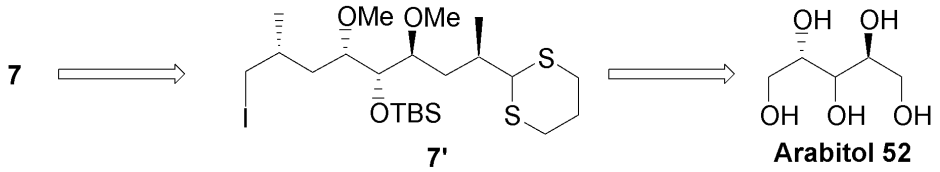
1.8. **15** est traité par une amine tertiaire. Donner les pKa approximatifs des espèces en présence. La réaction est-elle totale ? La présence du triflate de *Tert*ButyldiméthylSilyle joue-t'elle un rôle sur la réaction entre l'amine et le produit **15** ?
1.9. Par chauffage, on aboutit après un réarrangement sigmatropique, à 6 centres, de type Ireland-Claisen, au produit **17**. Un réarrangement sigmatropique est une réaction qui implique la cassure puis la reformation d'une liaison σ ainsi que le mouvement du système π de deux autres liaisons. Proposez un mécanisme justifiant la formation de **17**.
1.10.1. Quelles sont les deux méthodes classiques pour transformer un alcène en alcool ? Rappelez *brièvement* leurs caractéristiques principales.
1.10.2. Représentez les états de transition ou intermédiaires réactionnels par l'une et l'autre de ces deux méthodes, en mettant en évidence les charges fragmentaires qui se développent sur **17** au cours de la réaction. En admettant que la régiosélectivité de ces réactions est déterminée par le contrôle de charge, et en utilisant un postulat classique de cinétique, dites laquelle de ces deux méthodes vous paraît ainsi pouvoir conduire au bon régioisomère ?
1.10.3. Proposez réactifs et conditions pour transformer **17** en **18** (en une ou plusieurs étapes).
NB : **18** est un produit de dégradation du FK-506, ce qui a permis de confirmer la structure obtenue par voie chimique.

2. Synthèse du fragment C10-C19 : 7

Cette sous-partie de la synthèse du FK-506 utilise avec profit le concept de « synthèse de chaîne bidirectionnelle », que nous allons mettre en évidence par la suite.

- Le schéma global de synthèse du fragment **7** est donné en ANNEXE 2 ; le schéma 4 ci-dessous présente l'intermédiaire **7'** auquel nous allons nous intéresser.

Schéma 4



7' **Arabitol 52**

2.1. Donnez les éléments de symétrie de l'arabitol **52**, produit de départ de cette voie de synthèse. Est-il chiral ? Indiquez les configurations des carbones asymétriques, précisez la nature stéréochimique du carbone central.
2.2. Indiquez le mécanisme de la réaction donnant **54,** sachant que les alcools primaires sont plus nucléophiles que les secondaires, par suite de l'encombrement stérique et que le réactif, appelé réactif de Moffatt, commence par se cycliser pour donner une espèce cationique et un anion chlorure.
2.3.1. Indiquez réactifs et conditions pour transformer **54** en **55**.

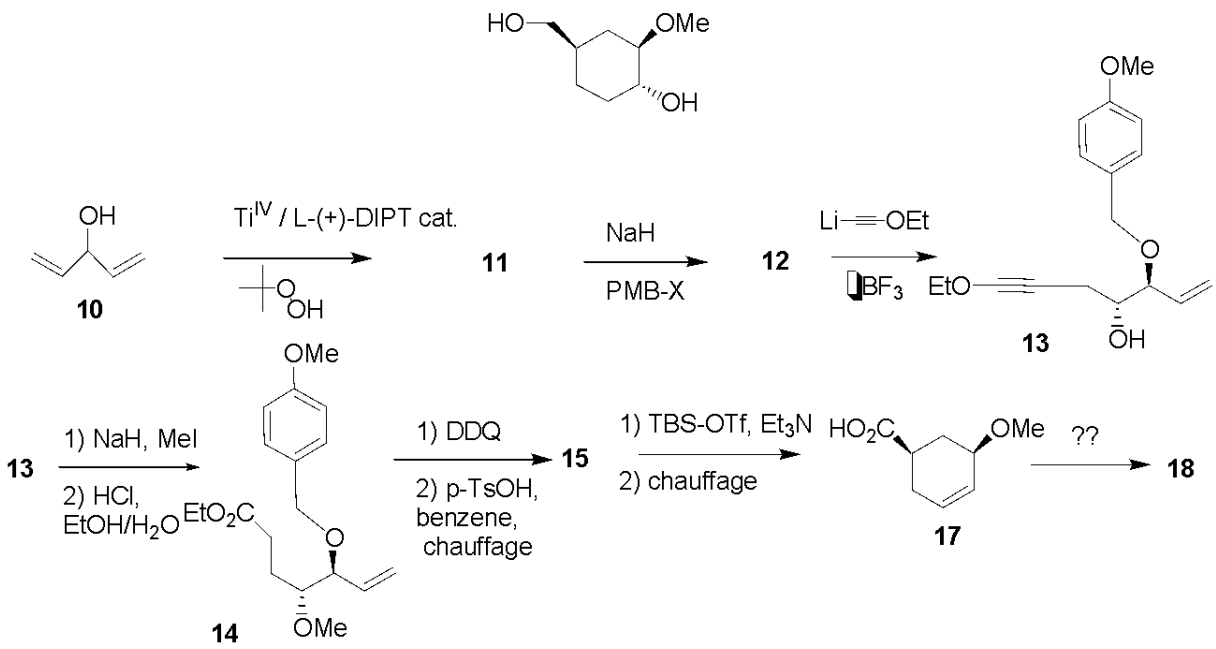
2.3.2. Justifier la sélectivité de la réaction. Proposez une autre méthode d'obtention de **55** à partir de **10**, en utilisant une méthode évoquée en première partie.
2.3.3. Qu'est ce qui justifie, à votre avis, le choix de cette voie de synthèse ?
2.4. Là encore, la suite de la synthèse nécessite de protéger l'alcool secondaire libre présent dans la molécule **55**. On utilise un groupement silyle particulièrement adapté (étape1). Une fois l'alcool protégé, on fait réagir deux équivalents de l'alcynure utilisé en 4) de la première partie. Le traitement acide identique conduit alors à **56**. Indiquez les produits successifs des trois étapes conduisant à **56**.
2.5. La réaction de méthylation permettant d'obtenir **57** se fait dans des conditions classiques : en présence de di-isopropylamidure de lithium, avec l'iodométhane.
2.5.1. Donnez le mécanisme.
2.5.2. Pouvait-on utiliser de l'hydroxyde de sodium (NaOH) ou du butyllithium (BuLi) pour réaliser cette réaction ?
2.6. Justifiez le fait que HF soit un réactif couramment employé pour déprotéger les éthers de silanes, en utilisant l'annexe donnant les forces de liaisons.
2.7. Le réactif **40** est de la famille des trichloroacétimidates. Il permet de protéger dans des conditions douces (milieu faiblement acide) l'alcool secondaire libre sous forme d'éther benzylique. Le sous-produit formé est une amide facilement éliminée du milieu réactionnel.
2.7.1. Indiquez le mécanisme de cette transformation.
2.7.2. Une protection classique se fait avec de l'hydrure de sodium et un halogénure de benzyle (cf par exemple entre **13** et **14**). Indiquez quels risques présentent ce genre de conditions réactionnelles par rapport à une molécule telle que **57**.
2.8. Justifiez le choix, et les quantités des réactifs utilisés pour la dernière étape permettant d'obtenir **58**. Indiquez le mécanisme de cette dernière étape.
2.9. L'hydrogénation en catalyse hétérogène est une méthode usuelle de déprotection des éthers benzyliques ; indiquez brièvement les étapes générales du processus d'hydrogénation, ainsi que différents catalyseurs employables (on ne demande aucune précision sur le mécanisme précis de débenzylation).
2.10.1. Expliquez le passage de l'alcool déprotégé à **59**, en milieu faiblement acide. On tirera profit d'une représentation dans l'espace des réactifs et produits.
2.10.2 Sous quel type de contrôle se trouve-t'on ? Indiquez quel est le produit minoritaire, dans un rapport un pour cinq.
2.11.1. Comparez la nature stéréochimique du carbone central originel de l'arabitol et du produit **59** (cf. question II.1). Quel élément de symétrie a disparu lors de la transformation de **58** à **59** ?
2.11.2. Justifiez le terme de « synthèse de chaîne bidirectionnelle ».
2.11.3 Quel est à votre avis l'interêt majeur de cette stratégie dans une synthèse multi-étapes d'une molécule complexe?
2.12. La lactone de **59** est transformée en lactol par un borohydrure encombré qui permet de la réduire sélectivement par rapport à l'ester terminal. Justifier l'incertitude quant à la stéréochimie du carbone du lactol dans **60**.

2.13. La réaction entre un groupement carbonyle et un alcool se fait par catalyse acide de bronsted. Par analogie, justifier la formation de **61**, et l'utilisation d'un acide de lewis.
2.14. Donner le produit de réduction de **61** par l'hydrure de lithium-aluminium. Indiquez une méthode plausible pour le convertir en **7'**.

La synthèse totale développée par le groupe de Schreiber a permis l'obtention du *FK-506*, ainsi que de dérivés marqués au carbone 13, en 56 étapes. Ces études ont motivé par la suite des recherches sur le mode d'action de cette molécule, notamment sur les interactions avec le récepteur *in vivo*. Par ailleurs, des études de Relation Structure-Activité (SAR) ont pu être menées pour découvrir des dérivés de la molécule naturelle plus actifs.
La synthèse « bidirectionnelle » est par ailleurs une méthode qui a été appliquée avec succès à de nombreuses autres synthèses de molécules complexes d'intérêt biologique.

Fin de la partie II
voir les 2 annexes rattachées à cette partie.

ANNEXE 1 : voie de synthèse du fragment **18.**

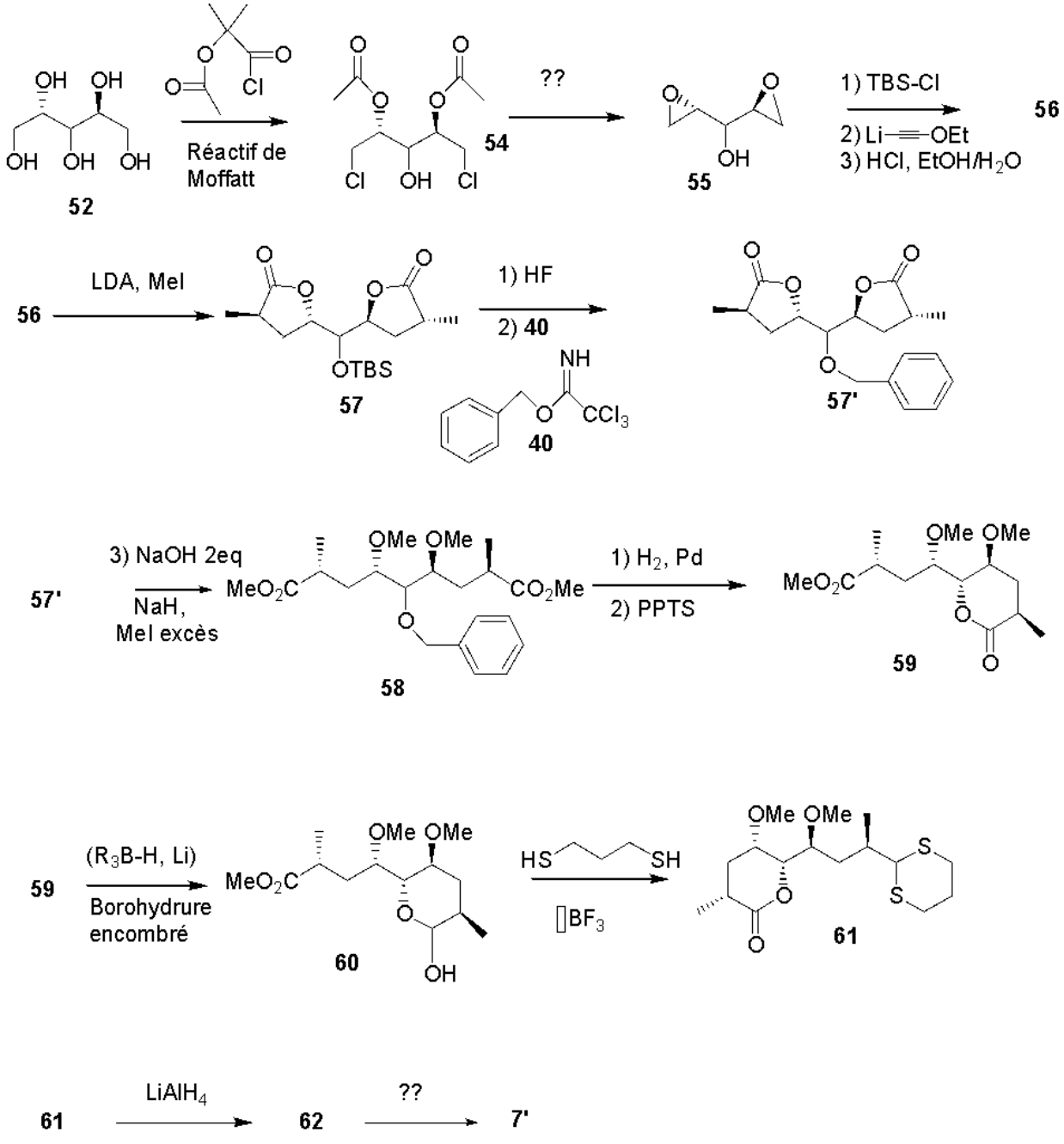


Abréviations :
TIPS=tri-isopropylsylile
TBS-OTf=triflate de tert-butyldiméthylsylile
PMB= *para*-méthoxybenzyle
DDQ=dichloro-dicyanoquinone
PPTS=Pyridinium *para*-toluenesulfonate (acide faible de pKa≈5)
p-TsOH=acide *para*-toluènesulfonique
LDA=di-isopropylamidure de lithium
Bn=Benzyl =CH2-Ph
DIPT= Di-isopropyl-tartrate
Me=Méthyle, Et=Ethyle, tBu=*tert*-butyle
Ac=Acétyle

Forces de liaison (en $kJ.mol^{-1}$)

		Si-C	318
Si-Si	330	C-C	368
Si-O	452	C-O	360
Si-F	565	C-F	484
Si-Cl	380	C-Cl	352

ANNEXE 2 : voie de synthèse du fragment **7'**



Dernière annexe de la partie II
Fin de l'épreuve