Il sera tenu compte du soin apporté à la rédaction, ainsi que de la concision, de la clarté et de la précision des réponses. Toutes les réponses devront être justifiées.

Ce problème comporte 7 parties indépendantes. Les annexes sont regroupées aux pages 23 à 25. Les feuilles millimétrées jointes servent à traiter les questions 5.2.5 et 6.2.3

Ce sujet illustre différents aspects de la chimie des carbohydrates. Le nom carbohydrate est donné aux sucres du fait de leur formule brute $C_n(H_2O)_{n-i}$ (hydrates de carbone). Les carbohydrates forment une grande classe de biomolécules, présentes dans la nature sous plusieurs formes : monosaccharides (Glucose et Fructose), disaccharides (lactose, sucrose), oligosaccharides, *polysaccharides* (cellulose, amidon).

1 Détermination de la configuration absolue d'un D-sucre

Dans cette partie nous nous intéresserons à la stéréochimie d'une classe de monosaccharides : les aldoses linéaires. Les aldoses linéaires sont des stéréoisomères d'aldéhydes polyhydroxylés de formule semi-développée $HOH_2C(CHOH)_nCHO$ (n = 1 à 4) .

La projection de Fischer Le système communément utilisé pour représenter les aldoses linéaires est la projection de Fischer, qui permet de décrire sans ambiguïté de telles molécules en supposant qu'elles soient dessinées de la manière suivante : (a) la chaîne carbonée est dessinée verticalement, avec le groupement carbonyle en haut ; (b) les liaisons horizontales sont en avant du plan et les liaisons verticales sont en arrière du plan. Sur la figure 1 sont représentés, en projection de Fischer, deux aldoses, le D-(+)-Glycéraldéhyde et le D-(+)-Glucose.

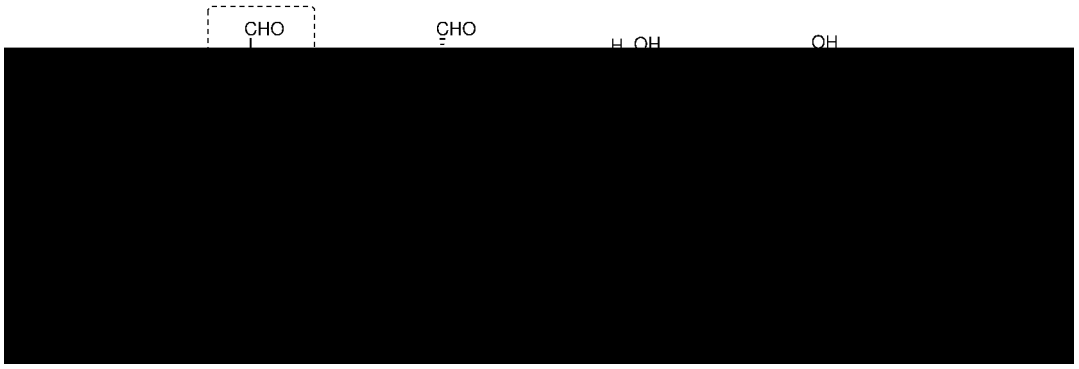


FIG. 1 – Projections de Fischer du D-(+)-Glycéraldéhyde et du D-(+)-Glucose

1.1 Un peu d'histoire

La configuration relative (attribuant la configuration des carbones asymétriques les uns par rapport aux autres) du D-(+)-Glucose, l'aldose le plus abondant dans la nature, fut établie en 1891 par Emil Fischer en utilisant seulement un polarimètre et un banc Kofler. Il reçut le prix Nobel en 1902 pour ce travail qui est encore aujourd'hui une des plus élégantes utilisations de la logique dans l'attribution de structure.
Pour déterminer la configuration absolue du D-(+)-Glucose, il est nécessaire d'avoir un produit de référence de configuration absolue connue qui peut être converti en (ou préparé à partir du) D-(+)-Glucose. Fischer utilisa la forme dextrogyre du Glycéraldéhyde, D-(+)-Glycéraldéhyde, qui peut conduire au D-(+)-Glucose par réactions d'homologation successives (figure 2). Il est à noter que les monosaccharides issus du D-(+)-Glycéraldéhyde, dextrogyre, sont notés D-sucres selon Fischer. De la même façon, les monosaccharides issus du L-(–)-Glycéraldéhyde, lévogyre, sont notés L-sucres (figure 3). Notez bien qu'un

D-sucre peut être aussi bien dextrogyre (+) que levogyre (–) ; par exemple le D-Glucose est dextrogyre (notation : D-(+)-Glucose), tandis que le D-Thréose est lévogyre (notation : D-(–)-Thréose).

1.1.1 Donner le nombre de stéréoisomères possibles pour un aldohexose linéaire.

1.1.2 Donner la configuration du carbone asymétrique du D-(+)-Glycéraldéhyde selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog.



FIG. 2 –

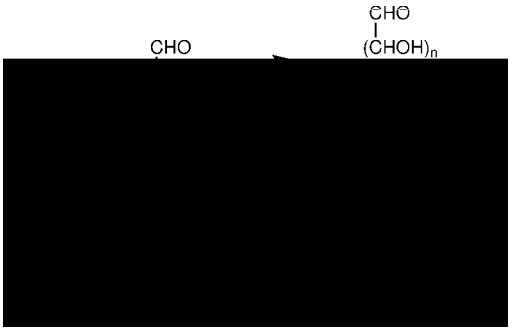


FIG. 3 – Nomenclature D ou L des sucres

1.1.3 Donner la configuration des 4 carbones asymétriques du D-(+)-Glucose selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog.

1.1.4 Dessiner en représentation de Fischer l'énantiomère du D-(+)-Glucose. Appartient-il à la famille des D-sucres ou des L-sucres ? Proposer un nom pour l'énantiomère du D-(+)-Glucose.

1.2 L'homologation de Kiliani

L'homologation de Kiliani permet d'augmenter d'un atome de carbone la chaîne d'un aldose (voir figure 4). L'homologation de Kiliani sur le D-(+)-Glycéraldéhyde conduit au D-(–)-Erythrose ($[\alpha]_D = -30$; point de fusion = 117-118°C) et au D-(–)-Thréose ($[\alpha]_D = -11$; température de fusion = 164°C). La séquence réactionnelle est décrite sur la figure 5.

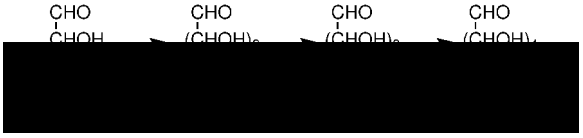


FIG. 4 – Homologation de Kiliani

1.2.1 Le D-(+)-Glycéraldéhyde réagit dans un premier temps avec l'acide cyanhydrique pour donner un mélange de stéréoisomères **1** et **1'**. Donner les structures de **1**, **1'**.

1.2.2 Donner le mécanisme d'obtention de **1** et **1'**.

1.2.3 Proposer une séquence de réactions pour passer de **1** et **1'** au mélange D-(–)-Thréose et D-(–)-Erythrose.

1.2.4 Quelle relation de stéréochimie relie le D-(–)-Thréose et le D-(–)-Erythrose ? Justifier.



FIG. 5 – Synthèse du D-(–)-Thréose et du D-(–)-Erythrose à partir du D-(+)-Glycéraldéhyde par l'homologation de Kiliani

1.2.5 Pourquoi est-il possible de les séparer ? Proposer une méthode expérimentale pour cette séparation.

Par réduction de l'aldéhyde par $NaBH_4$, le D-(–)-Thréose et le D-(–)-Erythrose conduisent respectivement au D-(–)-Threitol ($[\alpha]_D = -14$) et à l'Erythritol ($[\alpha]_D = 0$) de formule semi-développée $HOH_2C(CHOH)_2CH_2OH$.

1.2.6 Déduire de ces données expérimentales les projections de Fischer du D-(–)-Threitol et de l'Erythritol (on garde la projection de Fischer pour représenter le D-(–)-Threitol et l'Erythritol, bien qu'ils ne soient pas des sucres. On mettra le groupement hydroxyle obtenu par réduction du groupement aldéhyde en haut).

1.2.7 En déduire les projections de Fischer du D-(–)-Thréose et du D-(–)-Erythrose.

La réoxydation, sur l'un ou l'autre des alcools primaires, du tétraol en aldotétrose conduit dans le cas du D-(–)-Thréitol à un solide de point fusion 164°C et de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -11$ et dans le cas de l'Erythritol à un solide de point fusion 117-118°C et de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = 0$.

1.2.8 Justifier les données expérimentales obtenues.

1.3 Détermination de la configuration absolue du D-(+)-Xylose, du D-(–)-Gulose et du D-(+)-Idose

Le but de cette partie est de déterminer la configuration absolue de trois sucres : le D-(+)-Xylose, le D-(–)-Gulose et le D-(+)-Idose. La méthode utilisée est semblable à celle utilisée par Fischer pour déterminer la configuration relative du D-(+)-Glucose.

Le D-(+)-Xylose est un D-aldopentose obtenu à partir du D-(+)-Glycéraldéhyde par double homologation de Kiliani (figure 6). Par réduction avec $NaBH_4$, le D-(+)-Xylose conduit au Xylitol de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = O$.

1.3.1 En déduire la projection de Fischer du carbone C-4 du D-(+)-Xylose.

Le D-(–)-Gulose ($[\alpha]_D = -23$, liquide) et le D-(+)-Idose ($[\alpha]_D = +16$, température de fusion = 168-169°C) sont les D-aldohexoses obtenus à partir du D-(+)-Xylose par homologation de Kiliani (figure 6). Par réduction avec $NaBH_4$, le D-(–)-Gulose conduit au D-(–)-Gulitol de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -104$ et le D-(+)-Idose conduit au D-(+)-Iditol de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = +3$.

1.3.2 Donner les projections de Fischer des carbones C-4 du D-(-)-Gulose et du D-(+)-Idose.

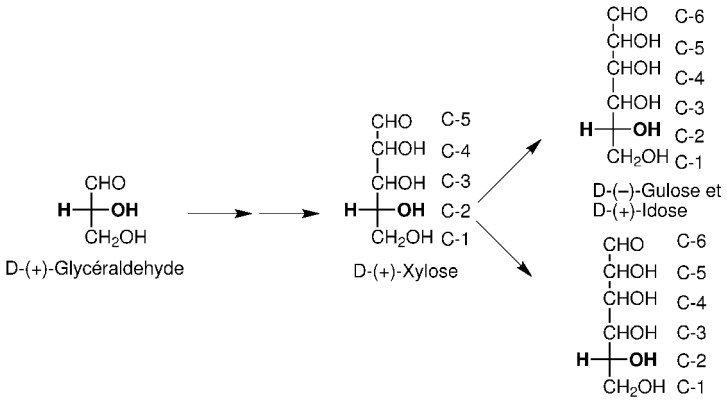


FIG. 6 –

1.3.3 Déduire des données expérimentales les projections de Fischer des carbones C-3 du D-(–)-Gulose et du D-(+)-Idose. En déduire la projection de Fischer du carbone C-3 du D-(+)-Xylose.

Pour déterminer la configuration absolue du D-(–)-Gulose et du D-(+)-Idose, il reste à déterminer la configuration du carbone C-5. La réoxydation, sur l'un ou l'autre des alcools primaires, de l'hexaol en aldohexose conduit dans le cas du D-(–)-Gulitol à un solide de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -75{,}7$ et de point de fusion 54°C , et dans le cas du D-(+)-Iditol à un solide de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = +16$, et de température de fusion 168°C.

1.3.4 Déduire de ces données expérimentales les projections de Fischer des carbones C-5 du D-(+)-Idose et du D-(–)-Gulose.

1.3.5 Interpréter les données expérimentales obtenues dans le cas du D-(–)-Gulitol (indication : le pouvoir rotatoire du D-(+)-Glucose est $[\alpha]_D = +52{,}7$).

2 Détermination de la structure d'un D-sucre

L'élucidation remarquable de la configuration du D-(+)-Glucose par Fischer ne permet pourtant pas de lever toutes les incertitudes concernant sa structure. Cette partie a pour objet l'étude de la structure du D-(+)-Glucose.

2.1 Forme cyclique et acyclique

2.1.1 La forme acyclique des sucres n'est généralement pas observée en solution. A l'aide des spectres RMN ^1H dans le DMSO-d6 et Infra-Rouge en pastille de KBr du D-(+)-Glucose donnés dans la figure 7 page suivante et en vous aidant des tables données dans l'annexe (voir page 23), montrer que la forme acyclique n'est pas détectée.

2.1.2 L'équilibre de formation des hydrates (voir figure 8) est généralement déplacé vers la forme carbonyle. Cependant, dans les deux exemples donnés dans la figure 9, la forme hydratée est prépondérante. Définir les facteurs influençant la position de l'équilibre dans ces deux cas.

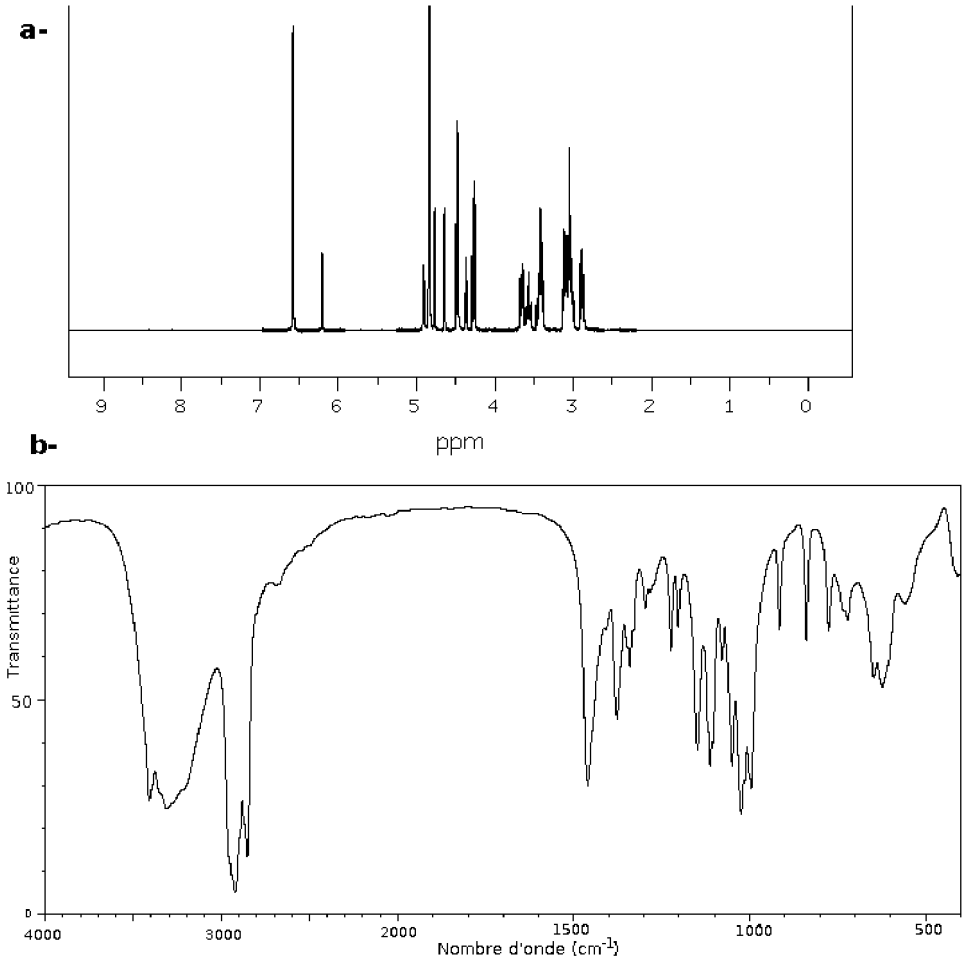


FIG. 7 – a- Spectre RMN du D-(+)-Glucose ; b- Spectre IR du D-(+)-Glucose

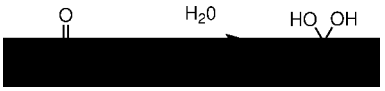


FIG. 8 – Equilibre entre un carbonyle et sa forme hydratée

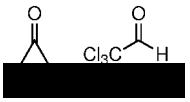


FIG. 9 –

2.1.3 Donner la formule développée générale d'un hémiacétal. Quelles formes hémiacétaliques cycliques peut-on écrire pour le D-(+)-Glucose ? Discuter d'un point de vue thermodynamique la stabilité des cycles formés ?

On s'intéressera désormais aux deux tailles de cycles les plus stables, cycles à 6 atomes et à 5 atomes.

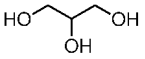
2.1.4 Afin de bloquer la taille du cycle du D-(+)-Glucose, on le fait réagir avec le méthanol en milieu acide. Cette réaction conduit à deux acétals ayant la même formule brute $C_7H_{14}O_6$; l'un est le produit thermodynamique, l'autre le produit cinétique de la réaction.

2.1.4.1 Donner la formule développée générale d'un acétal et le mécanisme de formation. Comparer la stabilité d'un hémiacétal et d'un acétal.

2.1.4.2 Décrire sous forme d'un schéma les équilibres faisant intervenir toutes les espèces présentes en solution (formes acycliques, cycliques hémiacétaliques et acétaliques).

2.1.4.3 Déterminer le produit thermodynamique et le produit cinétique de la réaction d'acétalisation du D-(+)-Glucose avec le méthanol.

2.1.4.4 Comment devrait-on procéder expérimentalement pour isoler le produit cinétique de la réaction ?



C

FIG. 10 –

2.1.5 Quels sont les produits formés par réaction d'un équivalent de periodate de sodium ($NaIO_4$) avec un diol vicinal (1,2-diol). Quels sont les produits formés lors de l'oxydation du dérivé C de la figure 10 par deux équivalents de periodate de sodium ?

2.1.6 L'oxydation, à l'aide de periodate de sodium, des produits de la réaction d'acétalisation du D-(+)-Glucose en présence de méthanol permet de déterminer la taille du cycle de l'acétal par dosage des produits formés et du periodate consommé. Justifier.

2.2 Conformation de la forme cyclique

2.2.1 Dessiner et nommer les différentes conformations adoptées par le cyclohexane.

2.2.2 La forme hémiacétalique pyranose du D-(+)-Glucose correspond à un cycle à 6 atomes. Ses différentes conformations sont les mêmes que celles du cyclohexane.

2.2.2.1 Dessiner le conformère $^4C_1$ du β-D-glucopyranose. La notation $^4C_1$ correspond au fait que la conformation est C pour chaise, le carbone 4 est au-dessus du plan du cycle et le carbone 1 est en dessous du plan du cycle (l'oxygène inclus dans le cycle étant numéroté 0, et le carbone hémiacétalique numéroté 1) ; la notation β signifie que le OH porté par le carbone hémiacétalique est en position équatoriale ; nous rappelons que la configuration des carbones asymétriques du D-(+)-Glucose est donnée dans la figure 1.

2.2.2.2 Quel conformère obtient-on par interconversion de la forme $^4C_1$ du β-D-glucopyranose ? Dans la nomenclature décrite ci-dessus, comment nommeriez-vous cette conformation ?

2.2.2.3 A partir des données regroupées dans la figure 11 répertoriant les énergies libres relatives aux interactions spatiales pour certains conformères de cycles à 6, déterminez quelle est la différence d'énergie entre le conformère $^4C_1$ et celui résultant de son interconversion. Conclure quant à la stabilité relative des deux conformères.

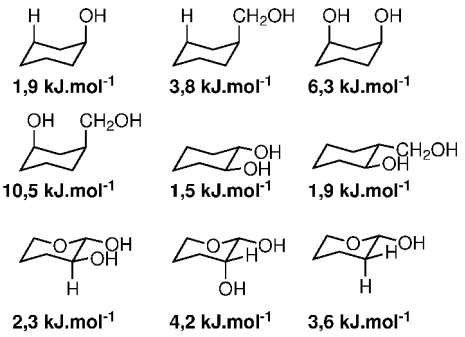


FIG. 11 – Les deux premières lignes correspondent aux valeurs estimées pour les interactions entre les groupements. La troisième ligne correspond aux valeurs estimées pour l'effet anomérique (interaction répulsive entre le doublet de l'oxygène du cycle et celui du OH porté par le carbone 1 s'il est en position

équatoriale)

2.2.3 La forme pyranose est plus stable que les autres tailles de cycles, cependant, il est possible d'isoler la forme furanose (cycle à 5 atomes)

2.2.3.1 La réaction du triol C (figure 10) avec un équivalent d'acétone (CH_3COCH_3) conduit majoritairement à un acétal cyclique de type dioxolane (cycle à 5 atomes contenant 2 atomes d'oxygène) tandis que la réaction d'un équivalent de benzaldéhyde (PhCHO) conduit majoritairement à un acétal cyclique de type dioxane (cycle à 6 atomes contenant 2 atomes d'oxygène). Représenter les produits majoritaires et minoritaires dans les deux cas. Justifier la sélectivité observée en comparant la stabilité relative des cycles à six atomes.

2.2.3.2 On peut observer expérimentalement que la réaction du D-(+)-Glucose avec un composé carbonylé conduit soit au dérivé pyranosique soit au dérivé furanosique (figure 12) . Quel est le composé préférentiellement obtenu avec le benzaldéhyde et celui préférentiellement obtenu avec l'acétone ? Justifier.

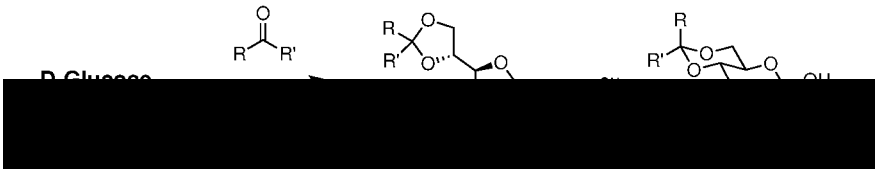


FIG. 12 –

2.2.3.3 Proposer un enchaînement de réactions et les réactifs associés permettant de passer du D-(+)-Glucose à l'éther représenté dans la figure 13.



FIG. 13 –

3 Utilisation du D-(+)-Glucose en synthèse organique

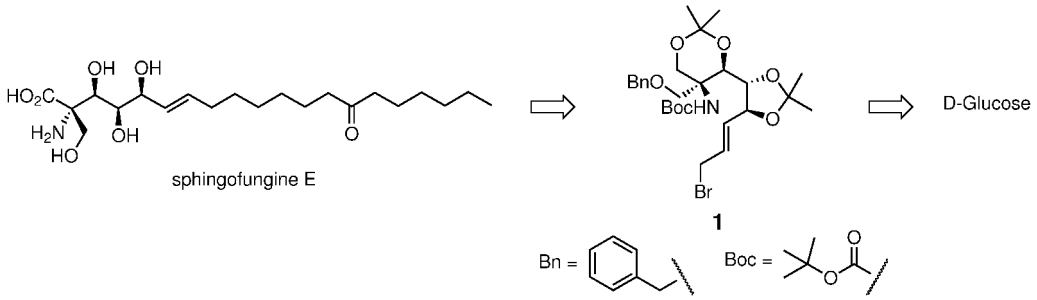


FIG. 14 – Rétrosynthèse de la Sphingofungine E

Cette partie permet d'illustrer l'utilisation des sucres en synthèse organique. Les sucres appartiennent au "réservoir de chiralité" ou "pool chiral", ensemble des molécules chirales naturelles et leurs dérivés disponibles à faibles coûts. L'idée est d'utiliser la chiralité naturelle des sucres pour synthétiser des molécules plus complexes.

La Sphingofungine E, un agent antifongique isolé à partir d'*Aspergillus* et de *Paecilomyces,* est un inhibiteur très efficace et spécifique de la sérinepalmitoyltransférase.

Sa synthèse peut être réalisée à partir de l'intermédiaire **1** (figure 14). Cet intermédiaire peut être obtenu en 18 étapes à partir du D-(+)-Glucose. La synthèse du composé **1** est décrite sur la figure 15 page suivante.

3.1 Le diacétone-D-Glucose **2**, synthétisé à partir du D-(+)-Glucose, réagit avec le chlorure de

méthoxyméthylène (CH_3OCH_2Cl ou MOMCl) en présence de diisopropyléthylamine dans le dichlorométhane pour conduire au composé **3**.

3.1.1 Donner la structure du composé **3**.

3.1.2 Donner le mécanisme de la réaction d'obtention de **3**.

3.1.3 Quel est le rôle de la diisopropyléthylamine ?

3.1.4 Quelle fonction forme-t-on au cours de cette réaction ?

3.1.5 Proposer une méthode de coupure du groupement protecteur MOM.

3.2 Le composé **3** réagit ensuite avec un mélange acide acétique / eau pour conduire au diol **4** dont l'une des fonctions alcool est primaire.

3.2.1 Donner la structure du composé **4**.

3.2.2 Donner le mécanisme de la réaction d'obtention de **4**.

3.3 L'étape suivante est la protection sélective de **4** par un groupement benzyle ($PhCH_2$-, également noté Bn) pour conduire au composé 5.

3.3.1 Proposer une réaction permettant l'obtention de **5** à partir de **4**. On indiquera les réactifs envisagés.

3.3.2 Justifier la sélectivité observée.

3.4 Proposer un enchaînement de réactions permettant d'obtenir l'alcène **6** à partir du composé **5**. On donnera les réactifs envisagés pour chaque réaction.

FIG. 15 –

3.5 Le composé **6** réagit avec deux équivalents d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) dans le toluène à -78°C pour conduire au composé **7**.

3.5.1 Proposer un réactif analogue à l'hydrure de diisobutylaluminium.
3.5.2 Quelle est la réactivité de l'hydrure de diisobutylaluminium ?
3.5.3 Donner la structure du composé **7**.
3.5.4 Justifier l'emploi de deux équivalents d'hydrure de diisobutylaluminium.
3.5.5 Quel produit obtiendrait-on si l'on utilisait seulement un équivalent ?

3.6 Le composé **7** en présence de trichloroacétonitrile (Cl_3CCN) et d'une base forte non nucléophile, le diazabicycloundécène (DBU) dans le dichlorométhane, conduit après hydrolyse au trichloroacétimidate **8**.

3.6.1 Ecrire la formule de Lewis du trichloroacétonitrile.

3.6.2 Ecrire les formules mésomères du trichloroacétonitrile.

3.6.3 En déduire le centre électrophile du trichloroacétonitrile.

3.6.4 Donner la structure de **8**.

3.6.5 Proposer un mécanisme pour cette réaction.

3.7 Par un réarrangemement d'Overman, le trichloroacétimidate **8** conduit à un mélange de stéréoisomères **9** et **10** avec respectivement un rendement de 60 % et 14%.

3.7.1 Quelle relation de stéréochimie relie **9** et **10** ?

3.7.2 Donner la configuration du carbone quaternaire 5 du stéréoisomère **9** d'après les règles de Cahn-Ingold-Prelog.

3.7.3 Sachant que le réarrangement d'Overman possède un mécanisme analogue à celui du réarrangement de Claisen décrit sur la figure 16, proposer un mécanisme pour la formation de **9** et **10** à partir de **8**.

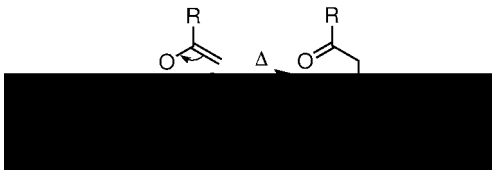


FIG. 16 – Réarrangement de Claisen

3.8 Le composé 9 réagit avec l'ozone dans le dichlorométhane à –78°C pour conduire au composé **11**.

3.8.1 Donner la structure du composé **11**.
3.8.2 Proposer un test permettant de caractériser facilement la nouvelle fonction créée.

3.9 Le composé **12** est obtenu par réaction de $Zn(BH_4)_2$ avec le composé **11** dans l'éther diéthylique à 0°C. Sachant que $Zn(BH_4)_2$ a une réactivité similaire à celle de $NaBH_4$ donner la structure de **12**.

3.10 Le composé **12** est traité avec une solution 6M aqueuse d'acide chlorhydrique dans le tétrahydrofurane pour conduire au composé cyclique **13**. Donner la structure du composé **13**.

3.11 Le composé **13** réagit ensuite avec le (carbéthoxyméthylène)triphénylphosphorane au reflux du toluène pour conduire au composé linéaire **14**.

3.11.1 Donner la structure du composé **14**.
3.11.2 Quel est le nom de cette réaction ?
3.11.3 Quels sont les deux diastéréoisomères que l'on peut obtenir ?

3.12 Le composé **14** est traité avec le 2,2'-diméthoxypropane en présence d'acide camphorsulfonique (CSA) pour conduire au composé **15**.

3.12.1 Donner le nom de la réaction.
3.12.2 Donner la formule développée du 2,2'-diméthoxypropane.
3.12.3 Proposer un autre réactif que le diméthoxypropane pour cette réaction. Quel est l'avantage d'utiliser le diméthoxypropane ?

3.12.4 Quel rôle joue l'acide camphorsulfonique ?

3.13 Le composé **16** obtenu à partir de 15 réagit ensuite avec le di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc_2O) en présence d'hydrogénocarbonate de sodium pour conduire au composé **17**.

3.13.1 Justifier la chimiosélectivité observée.

3.13.2 Sachant que le di-*tert*-butyl dicarbonate est l'anhydride de l'acide *tert*-butylcarbonique (t-BuO(C=O)OH) proposer un mécanisme pour cette réaction (indication : on forme lors de la réaction une mole de CO_2 et une mole de tert-butanol).

3.14 Le composé **1** peut finalement être obtenu à partir de l'alcool **17**. Proposer une réaction ou une succession de réactions permettant le passage de **17** à **1**.

4 Complexation de substrats aromatiques par les cyclodextrines.

Une cyclodextrine (ou Cy-D) est un oligomère cyclique de glucose formé lors de l'action de certaines enzymes sur l'amidon. Il existe trois cyclodextrines naturelles : l'α-cyclodextrine, qui comporte six unités glucose, la β-cyclodextrine qui en comporte sept et la γ-cyclodextrine qui en comporte huit. Une représentation de l'α-cyclodextrine est donnée figure 17. Les unités glucose sont liées par des liaisons glycoside entre les carbones 1 et 4, comme indiqué sur la figure 18. Ce mode de liaison confère à la molécule une forme de tronc de cône. Sur l'un des bords se trouvent *n* groupes hydroxyle primaires (pour *n* unités glucose), l'autre bord présentant 2*n* groupes hydroxyle secondaires. L'intérieur de la cavité est quant à lui "tapissé" de groupes CH et d'oxygènes glycosidiques. On peut le voir sur la figure 18 qui donne une vue de la liaison glycosidique vue de l'intérieur de la cavité. Les bords de la molécule, avec leurs groupes hydroxyles, sont donc polaires, alors que l'intérieur de la cavité l'est beaucoup moins. Les caractéristiques des trois cyclodextrines naturelles sont indiquées dans le tableau 1.

C'est l'existence d'une cavité qui fait tout l'intérêt des cyclodextrines en chimie. En effet cela permet de faire interagir avec elles différents substrats, le plus souvent des molécules organiques aromatiques, pour former des complexes d'inclusion, dits aussi complexes "hôte-invité". Les substrats se lient à l'intérieur de la cavité de façon non-covalente. Différents types d'interactions entre la cyclodextrine et les molécules "invitées" sont envisageables, principalement des interactions de type liaison hydrogène et Van der Waals. Une molécule de substrat est généralement complexée par une, ou plus rarement deux molécules de cyclodextrine.

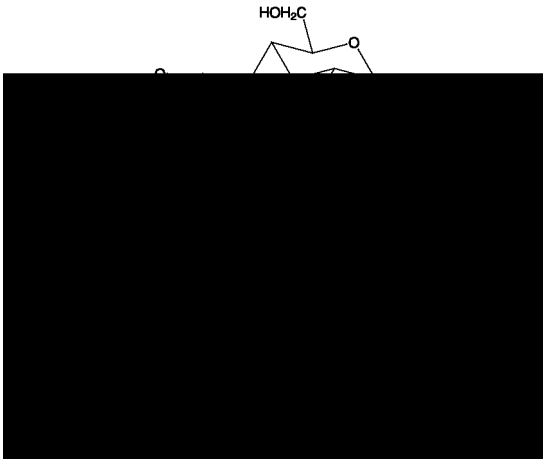


FIG. 17 – Structure de l'α-cyclodextrine.



FIG. 18 – Les liaisons glycosidiques confèrent à la molécule de cyclodextrine une forme de tronc de cône creux.

	α-Cy-D	β-Cy-D	γ-Cy-D
Nb. d'unités glucose	6	7	8
Diamètre moyen de la cavité D (nm)	0,52	0,66	0,84
Longueur de la cavité L (nm)	0,8	0,8	0,8

TAB. 1 – Dimensions des cavités des cyclodextrines α, β et γ

4.1 Etude de la polarité de la cavité centrale des cyclodextrines

4.1.1. Parmi les interactions non covalentes qui peuvent intervenir entre une cyclodextrine et un substrat qui se trouverait dans sa cavité centrale figurent les liaisons hydrogène et de type Van der Waals. Quelle est l'énergie typique de ces liaisons ? Quelle est l'énergie typique d'une liaison covalente ?

Afin d'étudier plus précisément les interactions substrat-cyclodextrine, une étude par fluorescence a été menée. Le phénomène de fluorescence peut se résumer comme suit : lorsqu'on fait passer une molécule de son état fondamental à un état excité en la soumettant à un rayonnement lumineux, elle peut, en se désexcitant, réémettre à son tour un rayonnement de longueur d'onde différente de celle du rayonnement incident. Pour faire de la spectroscopie de fluorescence, on enregistre ce rayonnement et on trace ensuite un spectre présentant l'intensité réémise en fonction de la longueur d'onde du rayonnement **réémis**. Il arrive, pour certaines molécules, que la longueur d'onde à laquelle la molécule fluoresce le plus dépende du solvant dans lequel elle se trouve : c'est le phénomène de solvatochromisme, que l'on peut utiliser pour étudier l'interaction entre un substrat et une cyclodextrine.

Solvatochromisme du composé PRODAN. Une étude de solvatochromisme a été menée avec un substrat aromatique appelé PRODAN, dont la molécule présente un fort moment dipolaire. Son spectre de fluorescence a été enregistré dans différents solvants, les résultats sont rapportés dans la figure 20 (les intensités de fluorescence ont été ramenées à 1 au maximum pour plus de clarté). DMSO est l'abréviation couramment utilisée pour désigner le diméthylsulfoxyde.

4.1.2. Dessiner la molécule de chacun des solvants mis en jeu, et classer ces solvants en fonction de leur polarité.

4.1.3. Commenter les spectres obtenus : quelle peut-être l'origine du solvatochromisme du PRODAN ici ?



FIG. 19 – Représentation de la molécule de PRODAN

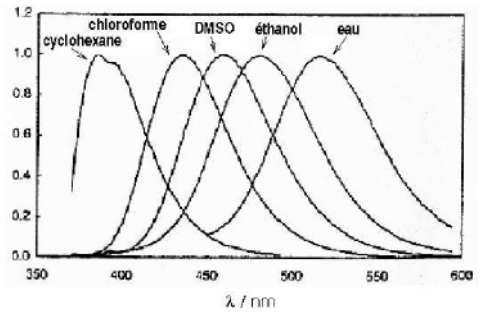


FIG. 20 – Spectres d'émission de fluorescence de solutions de PRODAN à 10^{-6} mol.L^{-1} dans différents solvants. L'intensité de fluorescence est tracée en fonction de la longueur d'onde du rayonnement réémis (en nm).

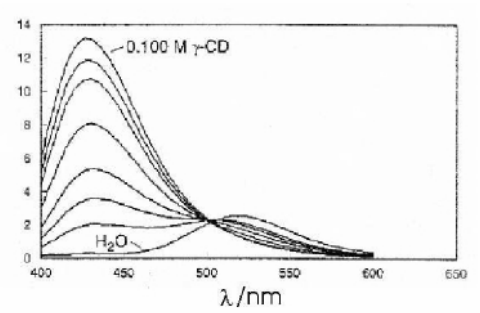


FIG. 21 – Spectres d'émission de fluorescence d'une solution de PRODAN dans une solution aqueuse contenant, par ordre d'intensité croissante, 0 ; 0,007 ; 0,010 ; 0,015 ; 0,025 ; 0,050 ; 0,070 ; 0,100 mol.L^{-1} de γ-Cy-D. L'intensité de fluorescence est donnée en fonction de la longueur d'onde du rayonnement réémis (en nm).

Spectre de fluorescence d'un complexe PRODAN-cyclodextrine. Les spectres de fluorescence d'une solution aqueuse de PRODAN ont été enregistrés après ajout dans la solution de quantités croissantes de γ-Cy-D. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 21.

4.1.4. Justifier la solubilité dans l'eau des cyclodextrines.

4.1.5. Commenter l'évolution des spectres obtenus au cours des ajouts. Que peut-on en déduire sur la polarité à l'intérieur de la cavité de la γ-cyclodextrine par rapport à celle de l'eau ? Justifier.

Cette propriété peut expliquer que les cyclodextrines complexent bien les molécules aromatiques. En vue d'approfondir la connaissance des interactions dans ce type de complexes, des travaux ont été effectués sur les nitrophénols en présence d'α-cyclodextrine, en solution aqueuse.

4.2 Etude des modes de complexation de substrats aromatiques par les cyclodextrines.

Le 4-nitrophénol, ainsi que l'ion 4-nitrophénolate, peuvent former des complexes d'inclusion avec la a-cyclodextrine. Le pKa du couple 4-nitrophénol/4-nitrophénolate (noté SH/S) n'est pas le même suivant que le 4-nitrophénol est ou non complexé par l'α-cyclodextrine (notée C). Les constantes de formation des complexes avec chacun de ces deux substrats sont elles aussi différentes. Ces diverses constantes ont été mesurées, et les résultats sont présentés dans le diagramme de la figure 22. K_{ij} est la constante de l'équilibre entre les états i et j *dans le sens de i vers j.*

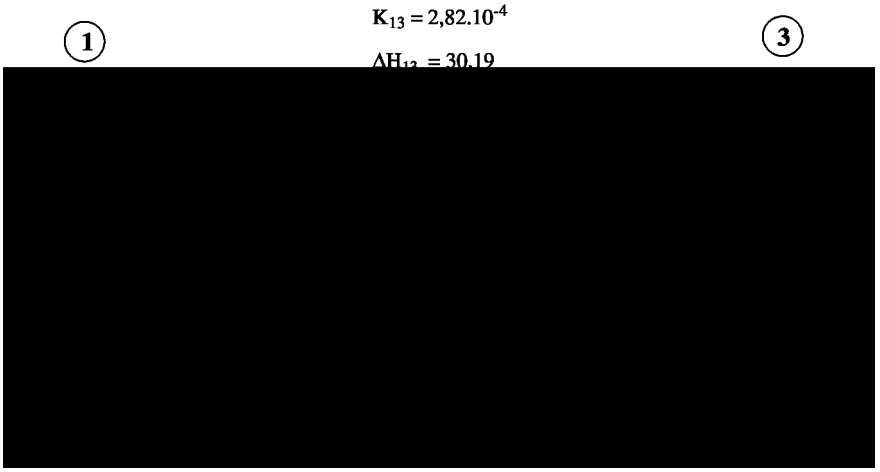


FIG. 22 – Données thermodynamiques pour le système 4-nitrophénol- α-Cy-D. Les enthalpies sont données en kJ.mol-[1]

4.2.1. Calculer les pKa des couples SH/S - et CSH/CS .

4.2.2. Donner l'ordre de grandeur du pKa des alcools aliphatiques et comparer avec celui des phénols. Quelle est l'origine de la différence de pKa observée entre ces deux classes d'alcools ?

4.2.3. Comparer la valeur du pKa du couple 4-nitrophénol/4-nitrophénolate avec celui du couple phénol/phénolate. Comment expliquer cette différence ?

4.2.4. Dans le diagramme on a supposé que la stœchiométrie des complexes formés est 1 : 1. Quelle relation doit alors être vérifiée entre K_{12}, K_{13}, K_{24} et K_{34} ? Et entre ΔH_{12}, ΔH_{13}, ΔH_{24} et ΔH_{34} ?

Conclure sur la stœchiométrie la plus probable du complexe.

4.2.5. Calculer la variation d'entropie ΔS_{12} entre les états 1 et 2, à une température de 298 K. *On donne la valeur de la constante* $R = 8{,}31\,J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$

On cherche à connaître plus précisément le mode d'interaction des molécules de type 4-nitrophénol et ion 4-nitrophénolate avec la cyclodextrine "hôtesse". On peut imaginer qu'il existe deux modes de liaison, comme indiqué sur la figure 23.

Les constantes de formation de complexes 1 : 1 de divers nitrophénols et nitrophénolates substitués avec l'α-cyclodextrine dans l'eau sont données dans le tableau 2.

4.2.6. Déduire de ces données le mode de complexation le plus probable des substrats de type 4-nitrophénol et 4-nitrophénolate avec l'α-cyclodextrine.

4.2.7. Du point de vue de la structure des cyclodextrines, qu'est-ce qui pourrait expliquer que la stabilité des complexes d'ions de type 4-nitrophénolate soit plus grande que celle des complexes de 4-nitrophénols correspondants ?



FIG. 23 – Deux modes d'interaction possibles entre le 4-nitrophénol et une Cy-D.

Substrat	K_F^{11}	Substrat	K_F^{11}
4-nitrophénol	190	3-méthyl-4-nitrophénol	0

4-nitrophénolate	2130	3-méthyl-4-nitrophénolate	26
2,6-diméthyl-4-nitrophénol	60	3,5-diméthyl-4-nitrophénol	0
2,6-diméthyl-4-nitrophénolate	1180	3,5-diméthyl-4-nitrophénolate	0

TAB. 2 – Constantes de complexation du nitrophénol et de ses dérivés par l' -Cy-D dans l'eau.

Une étude du même type a été menée avec l'acide cinnamique (cf. figure 24) et certains de ses dérivés, également en solution aqueuse.

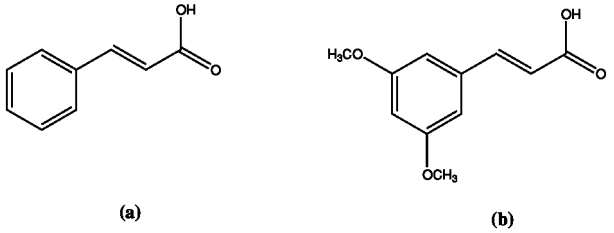


FIG. 24 – Structures de (a) l'acide cinnamique et (b) l'acide 3,5-diméthoxycinnamique.

Ces molécules présentent deux sites susceptibles d'entrer dans la cavité d'une cyclodextrine : le groupe aromatique et la chaîne latérale. Elles peuvent être complexées par une ou deux cyclodextrines. Les résultats du tableau 3 ont été obtenus pour les constantes de formation de complexes de stœchiométrie 1 : 1 et 1 : 2 avec l' -cyclodextrine.

Substrat	K_F^{11}	K_F^{12}
Acide cinnamique	2260	60
Ion cinnamate	1105	15
Acide 3,5-diméthoxycinnamique	1965	0
Cinnamate de méthyle	1200	50

TAB. 3 – Constantes de formation de complexes avec l'α-cyclodextrine.

4.2.8. Déduire de ces données lequel des deux sites des dérivés de l'acide cinnamique s'intègre le plus facilement dans la cavité d'une α-cyclodextrine.

4.2.9. La constante K_F^{11} est plus faible d'un ordre de grandeur pour l'ion cinnamate que pour l'acide cinnamique. Proposer une explication.

4.2.10. Les constantes de formation des divers complexes en solution aqueuse étudiés ci-dessus sont relativement grandes. Quelle est la force motrice de ces réactions ?

5 Etude d'un équilibre de complexation par une cyclodextrine

Hernandez-Benito et collaborateurs ont étudié l'équilibre de complexation de l'acide 3-méthyl-5-(4-sulfophénylazo)salicylique (noté S par la suite) par la cyclodextrine α (notée C par la suite) par spectrométrie d'absorption UV-visible. Des solutions de substrat S et de α-cyclodextrine à différentes

concentrations ont été préparées et on a enregistré leur spectre d'absorption UV-visible. Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 25.

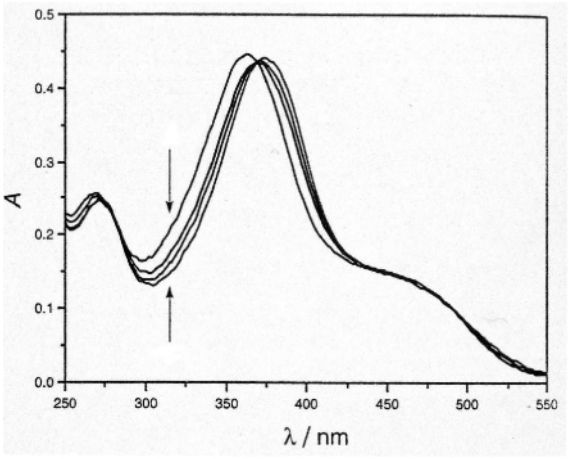


FIG. 25 – Spectres d'absorption UV-visible pour le substrat S en solution aqueuse. Les solutions contiennent, en lisant de haut en bas au niveau des flèches : $[S]_0 = 3{,}338.10^{-5}$ mol.L ^{1} (identique pour toutes les solutions) ; $[C]_0 = 0$; $8{,}350.10^{-4}$; $3{,}340.10^{-3}$; $6{,}680.10^{-3}$ mol.L^{-1}

5.1 Principe de la spectroscopie d'absorption UV-visible

5.1.1. Quel domaine de longueurs d'onde est étudié en spectroscopie UV-visible, en spectroscopie infrarouge, en RMN ?

5.1 2. Décrire sommairement le fonctionnement d'un appareil de spectroscopie UV-visible. Quelle est la grandeur physique effectivement mesurée par un tel appareil lors de l'enregistrement d'un spectre ?

5.1.3. On note *A* l'absorbance de la solution étudiée. Rappeler la définition de cette quantité.

5.1.4. Rappeler la loi de Beer-Lambert, en précisant les noms et les unités des quantités qui y apparaissent.

5.1.5. L'acide 3-méthyl-5-(4-sulfophénylazo)salicylique est utilisé comme teinture textile en raison de sa couleur vive. Déterminer cette couleur à l'aide des spectres des solutions.

5.2 Mesure de la constante de formation du complexe CS

On considère un complexe de stœchiométrie 1 : 1.

5.2.1. Exprimer K_F, constante de formation du complexe CS, en fonction des concentrations de C, S et CS. On supposera, et cela restera valable par la suite, que les activités des espèces présentes sont égales à leur concentration.

On note $[C]_0$ et $[S]_0$ les concentrations initiales en-cyclodextrine et en substrat, et x l'avancement *en concentration* de la réaction. La concentration initiale en complexe $[CS]_0$ est nulle. On travaille dans des conditions telles que $[C]_0 \gg [S]_0$ et $[C]_0 \cdot [S]_0 \gg x^2$.

5.2.2. On note $\Delta A = A - A_0$ avec A_0 l'absorbance à l'instant initial, A l'absorbance à l'instant t, et l la longueur de la cuve utilisée pour la mesure. Montrer que

$$\Delta A = l(\varepsilon_{CS} - \varepsilon_S - \varepsilon_C)x = l \cdot \Delta\varepsilon \cdot x$$

5.2.3. En déduire que $\dfrac{[C]_0[S]_0}{\Delta A} = \dfrac{1}{K_F l\ \Delta\varepsilon} + \dfrac{[C]_0}{l\ \Delta\varepsilon}$

5.2.4. Comment peut-on déterminer graphiquement la valeur de K_F ?

5.2.5. Déterminer K_F. On a $[S]_0 = 3{,}338.10^{-5}$ et les valeurs du tableau 4 pour ΔA à 360 nm.

$10^3 * [C]_0$ en mol ^{1}.L	0,276	0,483	0,690	0,966	1,380	1,932	2,760
$10^2 * \Delta A$	-1,624	-2,075	-2,632	-2,905	-2,765	-2,902	-3,316

TAB. 4 – Valeurs de ΔA à 360 nm pour diverses solutions S-(α-Cy-D).

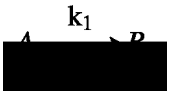
6 Etude d'une cinétique de complexation

6.1 Méthode des perturbations

Lors de l'étude de certaines réactions, il arrive que l'équilibre s'établisse trop rapidement pour que l'on puisse faire un suivi de la réaction par des méthodes de mesure des concentrations au cours du temps. On peut alors employer la méthode dite des perturbations. Elle consiste essentiellement en trois étapes :

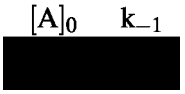
- on laisse le système chimique atteindre un premier équilibre, dans des conditions de température et de pression connues
- on provoque une brusque variation de température ou de pression, ce qui induit une perturbation du système ; la nouvelle température ou pression est maintenue
- on laisse le système évoluer vers un nouvel équilibre, en mesurant le temps nécessaire à son établissement (temps de relaxation).

On étudie une réaction dont le mécanisme ne comporte qu'une étape élémentaire,



On note $[A]_0$ et $[B]_0$ les concentrations initiales en A et B, c'est-à-dire les concentrations avant le saut de température. On pose $x = [A]_0 - [A]$, on note x_e sa valeur lorsque le second équilibre est atteint.

6.1.1. Montrer que juste avant le saut de température, à une température $T = T_0$ on a

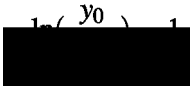


6.1.2. Exprimer la loi de vitesse de la réaction pour le régime transitoire après le saut de température en fonction de $[A]_0$, $[B]_0$ et x. Peut-on utiliser la relation trouvée à la question 6.1.1. pour la simplifier ? Pourquoi ?

6.1.3. Écrire la condition d'équilibre final.

6.1.4. On note $y = x - x_e$. Déduire des questions précédentes l'équation différentielle du premier ordre vérifiée par y.

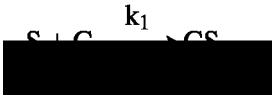
6.1.5. En déduire la valeur du temps de relaxation r, défini par



6.2 Application aux complexes CS

On s'intéresse maintenant à la réaction de complexation du substrat S par l'α-cyclodextrine. On supposera dans toute cette partie que la concentration initiale en complexe $[CS]_0$ est nulle. On suppose

d'abord que l'on a affaire à un mécanisme en une seule étape :



On pose $x = [S]_0 - [S]$ et $y = x - x_e$. On suppose x et y petits devant les autres concentrations, et on se place dans le cas où $[C]_0 \gg [S]_0$.

6.2.1. Montrer que, en négligeant les termes d'ordre 2, on peut exprimer le temps de relaxation τ sous la forme : $\tau = \frac{1}{k_1[C]_0 + k_{-1}}$

6.2.2. Comment pourrait-on déduire graphiquement les constantes k_1 et k_{-1} ?

Pour le complexe de l'acide 3-méthyl-5-(4-sulfophénylazo)salicylique S avec l'α-cyclodextrine, les valeurs de temps de relaxation obtenues expérimentalement sont résumées dans le tableau 5.

$[C]_0$ en $mol.L^{-1}$	τ en s
$4{,}4.10^{-4}$	1,986
$6{,}3.10^{-4}$	1,752
$8{,}8.10^{-4}$	1,456
$1{,}25.10^{-3}$	1,234
$1{,}75.10^{-3}$	1,062
$2{,}50.10^{-3}$	0,919
$3{,}50.10^{-3}$	0,829
$5{,}00.10^{-3}$	0,720
$7{,}00.10^{-3}$	0,681
$10{,}00.10^{-3}$	0,621

TAB. 5 – Temps de relaxation pour différentes concentrations initiales en Cy-D

6.2.3. En s'appuyant sur ces valeurs, tracer la courbe proposée en 6.2.2. Quelle est son allure ? Que peut-on en conclure sur l'hypothèse de départ ?

Au vu de ces résultats, un mécanisme en deux étapes a été proposé, avec passage par un intermédiaire CS* formé par un premier équilibre rapide et formant graduellement le complexe CS.

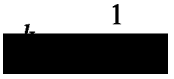


Le premier équilibre, de constante K_1, est beaucoup plus rapidement établi que le second, de constante K_2.

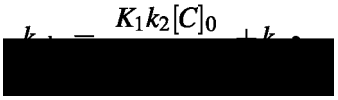
6.2.4. L'étape cinétiquement déterminante est-elle la première ou la seconde ?

6.2.5. Peut-on exprimer la constante K_1 en fonction des concentrations en régime transitoire [C], [S] et [CS] ? Justifier.

6.2.6. Donner la loi de vitesse correspondant à la deuxième étape.

6.2.7. On appelle k_{obs} la constante de vitesse apparente de la réaction. Pourquoi peut-on dire 

6.2.8. Montrer que quand on se place dans des conditions telles que $[C]_0 \gg [S]_0$, on peut écrire



L'équation obtenue permet ensuite de déterminer les différentes constantes par mesure de k_{obs} puis par

traitement mathématique des résultats. Les mesures effectuées sur le système α-cyclodextrine-acide 3-méthyl-5-(4-sulfophénylazo)salicylique ont donné les résultats contenus dans le tableau 6.

6.2.9. Donner l'expression de la constante de l'équilibre de complexation globale du substrat S par la cyclodextrine C, et la calculer. La valeur obtenue est-elle cohérente avec celle trouvée à la question 5.2.5 ?

$k_2(s^{-1})$	$k_{-2}(s^{-1})$	K_1	K_2
$1,69 \pm 0,18$	$0,26 \pm 0,02$	382 ± 29	$6,5 \pm 0,9$

TAB. 6 –

7 Utilisation des cyclodextrines pour la purification de solvants organiques industriels

Les solvants organiques industriels contiennent souvent une part d'impuretés organiques, que l'on doit éliminer. L'un des protocoles utilisés est l'extraction liquide-liquide. Il s'agit de "laver" la solution organique avec une solution aqueuse, en essayant d'extraire les impuretés, c'est-à-dire de les faire passer dans la solution aqueuse en en laissant le moins possible en phase organique.

7.1 Principe de l'extraction liquide-liquide

On définit le coefficient de partage P d'une espèce X entre une phase aqueuse et une phase organique comme la constante d'équilibre de la réaction :

$$X_{orga} \rightleftharpoons X_{aq}$$

7.1.1. On souhaite extraire l'espèce X d'une phase organique grâce à une solution aqueuse. Pour que l'extraction soit utile, pour lequel des deux solvants l'espèce X doit-elle avoir le plus d'affinité ?

7.1.2. Exprimer le coefficient de partage P pour l'espèce X.

7.1.3. Un industriel souhaite purifier un volume Vs = 250 L d'un solvant organique pollué par l'espèce X avec 250 L d'eau. Il hésite entre deux méthodes :

a) Faire une seule extraction avec un volume V_{aq} = 250 L d'eau

b) Faire une première extraction avec 125 L d'eau, puis réextraire la solution organique une deuxième fois avec les 125 L d'eau pure restants.

L'une des méthodes est-elle préférable ? Si oui, laquelle doit-il choisir pour purifier au mieux le solvant organique ? Pour répondre, on pourra calculer dans chaque cas la quantité de X restant en phase organique, en l'exprimant en fonction de P et de la quantité initiale de X notée n_0^X .

7.2 Extraction d'alcools dans des solvants hydrocarbures par des cyclodextrines

Les solvants organiques industriels hydrocarbures comme le toluène ou le cyclohexane contiennent souvent des dérivés oxygénés, en particulier des alcools, qu'il peut être nécessaire d'éliminer suivant l'utilisation que l'on veut faire de ces solvants. Eliminer ces alcools par distillation s'avère coûteux, on cherche donc à mettre au point des méthodes alternatives, telle l'extraction liquide-liquide par une solution

aqueuse. On va s'intéresser ici plus précisément à l'extraction de l'alcool benzylique contenu dans le toluène. On a remarqué que le coefficient de partage de l'alcool benzylique du toluène vers l'eau n'est pas assez favorable pour que l'extraction liquide-liquide soit une méthode rationnelle en coût. On cherche donc à l'améliorer. Dans ce but, une étude a été menée avec une solution aqueuse contenant des α ou des β-cyclodextrines.

7.2.1. Du point de vue chimique, quel mécanisme peut expliquer le transport de l'alcool vers la phase aqueuse par les cyclodextrines ?

On note D_{alc}, le rapport de distribution de l'alcool benzylique, défini par

[redacted]

avec c_{alc}^{aq} la concentration en alcool libre dans la phase aqueuse, c_{CEalc}^{aq} la concentration en alcool complexé par les cyclodextrines dans la phase aqueuse, et c_{alc}^{org} la concentration en alcool dans laphase organique. C'est donc le rapport entre les concentrations en alcool sous toutes ses formes en phase aqueuse et sa concentration en phase organique (la valeur du coefficient de partage du complexe cyclodextrine-alcool est en effet telle que l'on puisse négliger sa présence en phase organique). Kuzmanovic et collaborateurs ont mesuré D_{alc} en fonction de la concentration en différentes cyclodextrines, et ont obtenu les résultats décrits dans la figure 26 :

7.2.2. A l'aide du graphique, déterminer le coefficient de partage de l'alcool benzylique entre le toluène et l'eau. L'utilisation des cyclodextrines est-elle un progrès par rapport à celle de l'eau pure ?

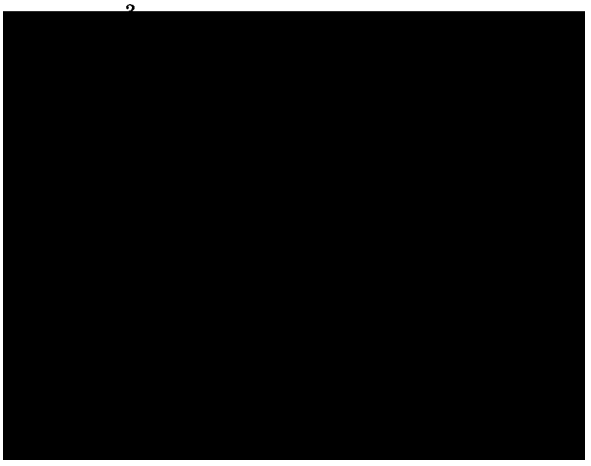


FIG. 26 – Rapport de distribution de l'alcool benzylique entre le toluène et une solution aqueuse en fonction de la concentration initiale en agent d'extraction ; ( ), a-Cy-D ; (+), P-Cy-D.

7.2.3. Pour purifier au mieux le toluène, doit-on utiliser l'α ou la β-cyclodextrine ? Qu'est-ce qui peut expliquer la différence d'efficacité entre les deux cyclodextrines ?

Annexes

Table de déplacements chimiques (δ) de quelques protons

Type de Proton	Structure	Déplacement chimique (ppm)
Cyclopropane	C_3H_6	0,1-0,2
Primaire	R-CH_3	0,8-1,0
Secondaire	R_2-CH_2	1,0-1,3
Tertiaire	R_3-C-H	1,4-1,8
Vinylique	C=C-H	4,6-8,0
Acétylénique	C≡C-H	2,0-3,0
Aromatique	Ar-H	6,0-8,5
Benzylique	Ar-C-H	2,2-3,0
Allylique	C=C-CH_3	1,7
Fluorure	H-C-F	4,0-4,5
Chlorure	H-C-Cl	3,0-4,0
Bromure	H-C-Br	2,5-4,0
Iodure	H-C-I	2,0-4,0
Alcool	H-C-OH	1,0-5,0
Ether	H-C-OR	3,3-5,0
Ester	RCOO-C-H	3,7-4,1
Ester	H-C-COOR	2,0-4,0
Acide	H-C-COOH	2,0-2,6
Composé carbonylé	H-C-C=O	2,0-2,7
Aldéhydique	R-(H-)C=O	9,0-10,0
Hydroxylique	R-C-OH	1,0-5,5
Phénolique	Ar-OH	4,0-12,0
Enolique	C=C-OH	15,0-17,0
Carboxylique	RCOOH	10,0-12,0
Amine	RNH_2	1,0-5,0



1,2,3 1,2,4 1,3,5	*déformation* *déformation* *déformation*	770-800 685-720 860-900 800-860 810-865 675-730	F et m ; 2 bandes F et m ; 2 bandes F ; 2 bandes
C-Cl	valence	700-800	F
C-Br	valence	600-750	F
C-I	valence	500-600	F