ENS SESSION 2002

Filière BCPST
CHIMIE
Épreuve commune aux ENS de Paris, Lyon et Cachan

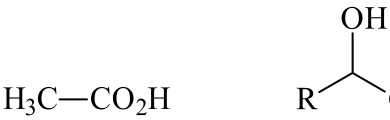
Durée 4 heures

Cette épreuve est constituée de trois parties indépendantes.
Les réponses devront être justifiées avec soin et concision.

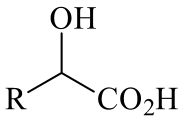
Données Constante de Faraday : F = 96500 C

Constante des gaz parfaits : R = 8,314 J.mol^{-1}.K^{-1}

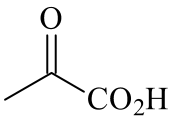
pK_a des couples acides carboxyliques / carboxylates à 25 °C



acétique : 4,7



R = H, glycolique : 3,8
R = Me, lactique : 3,9

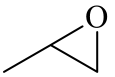


pyruvique : 2,5

Produit ionique de l'eau à 25 °C : $K_e = 10^{-14}$

Potentiel standard d'oxydo-réduction à 25 °C : pyruvique/lactique : $E°_1 = 0,27$ V

Formule brute du chlorure de méthanesulfonyle MsCl : CH_3SO_2Cl

Formule de l'oxyde de propylène : 

Partie A - Acides lactique, glycolique, pyruvique

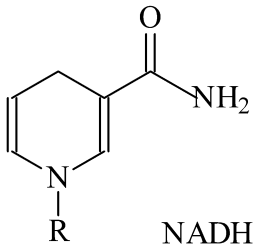
1 - Généralités

1.1. Préciser le nombre de signaux présents dans les spectres RMN ^{1}H des acides glycolique et lactique (les protons non labiles ne seront pas considérés) et indiquer, en les justifiant, leur intégration ainsi que leur multiplicité.
1.2.a. Commenter et expliquer les différences d'acidité observées entre les acides acétique, glycolique et pyruvique.
1.2.b. La présence de bactéries dans le lait provoque la transformation d'une partie du lactose en acide lactique. L'acidité d'un lait est évaluée en degré DORNIC (°D) : 1 degré DORNIC correspond à 0,1 g d'acide lactique par litre de lait. Un lait frais venant d'être recueilli, a une acidité de 15 à 18 °D. Au delà de 37 °D, la caséine risque de floculer et le lait à tendance à "tourner". Un échantillon de lait frais est titré par une solution d'hydroxyde de sodium NaOH à 0,05 mol.L^{-1} en présence de rouge de phénol (zone de virage 6,8-8,4). Pour cela, on additionne 150 mL d'eau distillée et quelques gouttes de rouge

de phénol à 20 mL de lait. L'équivalence est observée lorsque 7,1 mL de solution basique ont été introduits.
Écrire l'équation-bilan de la réaction support du dosage. Justifier le choix de l'indicateur coloré. Déterminer la masse d'acide présente dans les 20 mL de lait et le degré DORNIC du lait analysé. Commenter.
1.3.a. Montrer que le passage de l'acide pyruvique aqueux à l'acide lactique aqueux peut s'interpréter comme une hydrogénation. Écrire les deux demi-équations d'oxydo-réduction et l'équation bilan. Calculer l'enthalpie libre standard de la réaction à 25 °C. Commenter.
1.3.b. Sachant que l'enthalpie libre standard de formation de l'acide pyruvique aqueux à 25 °C est $\Delta_r G°$(pyruvique) = - 501 kJ.mol^{-1}, calculer l'enthalpie libre standard de formation $\Delta_r G°$ (lactique) de l'acide lactique aqueux à 25 °C.
1.3.c. Connaissant les pK_a des couples impliquant l'acide pyruvique et l'acide lactique, calculer le potentiel standard d'oxydo-réduction $E°_2$ du couple pyruvate / lactate ($E°_2$) à 25 °C.
1.3.d. Le potentiel standard d'oxydo-réduction du "couple biologique" NAD^+/NADH est $E°_3$ = - 0,11 V à 25 °C. Écrire la demi-équation d'oxydo-réduction correspondante. La réduction du pyruvate par le NADH est-elle thermodynamiquement favorisée dans les conditions biologiques (on prendra pH = 7) ? Quelle est l'influence du pH ?

2 - Transformations biomimétiques

2.1. Réduction de l'acide pyruvique en acide (L)-lactique
2.1.a. L'acide pyruvique est réduit par le borohydrure de sodium $NaBH_4$ en acide lactique. Justifier la chimiosélectivité de la réduction. Combien de stéréoisomère obtient-on ?
2.1.b. Cette réduction est aussi réalisée par la forme réduite du Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NADH) en milieu tamponné (tampon phosphate, pH = 7,5). Elle est catalysée par une enzyme spécifique de l'acide (L)-lactique, la Lactase DésHydrgénase, notée (L)-LDH. Donner le bilan de la réaction. Pourquoi l'acide lactique peut-il ainsi être obtenu sous forme optiquement active ?



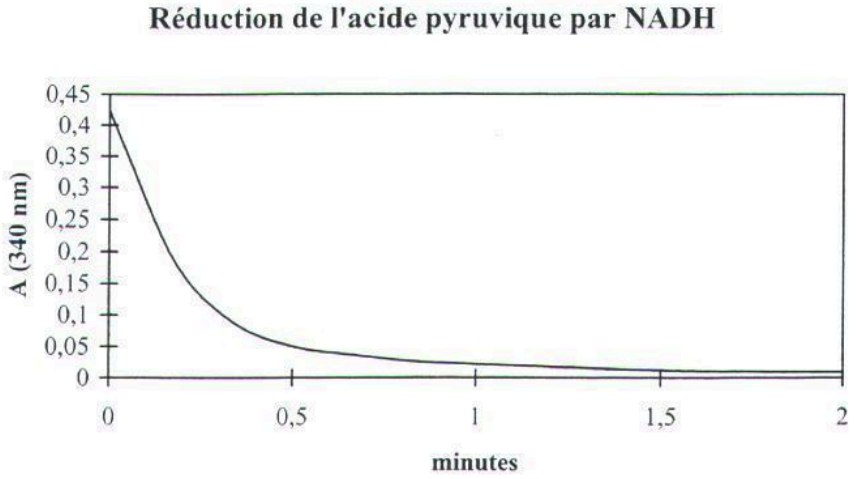
NADH

2.1.c. NADH absorbe fortement à 340 nm tandis que NAD^+ n'absorbe pratiquement pas à cette longueur d'onde. Dans quelles conditions l'avancement de la réaction pourra-t-il être directement suivi par spectrophotométrie UV ? Décrire un protocole expérimental permettant de déterminer précisément le coefficient d'absorption molaire de NADH, noté ε_{340}.
2.1.d. Montrer que si l'on admet le schéma simplifié suivant, la vitesse maximale d'une réaction enzymatique peut se mettre sous la forme $v_{max} = k.[E]_0$ lorsque l'enzyme est saturée c'est à dire lorsque la concentration en substrat est suffisante.

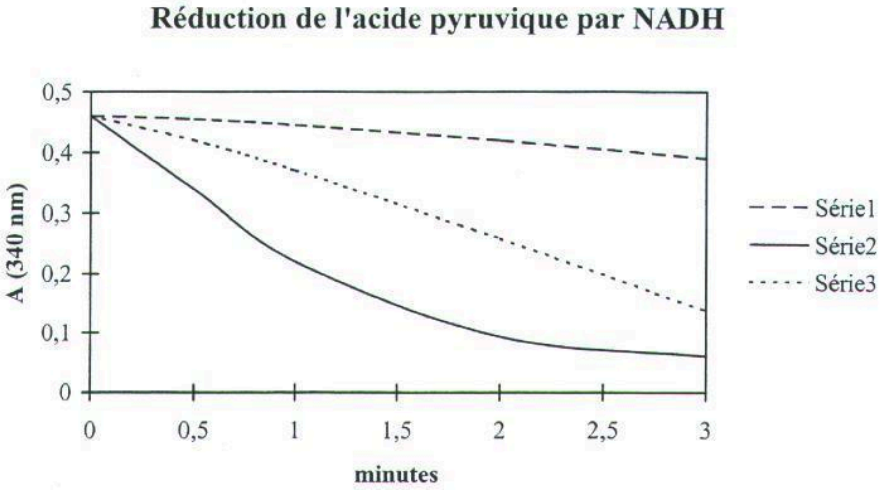
$$E + S \rightleftharpoons (ES) \longrightarrow E + P$$

E : enzyme
S : substrat
(ES) : complexe enzyme-substrat
P : produit

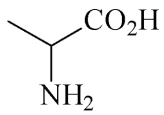
2.1.e. Dans une cuve de spectrophotomètre thermostatée à 25 °C, on introduit 2,85 mL de solution d'acide pyruvique (obtenue par dissolution de 0,8 mg d'acide pyruvique dans 28,5 mL de tampon phosphate), 50 µL de solution de NADH (3,1 mg de NADH, M = 709,4 g.mol^{-1} dans 1 mL de tampon phosphate). On additionne ensuite 100 µL de la suspension enzymatique (0,1 mg de LDH dans 10 mL de tampon phosphate) et on suit l'absorbance de la solution à 340 nm en fonction du temps.



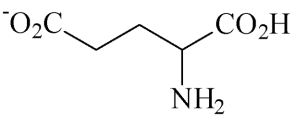
L'activité d'une enzyme est définie comme la quantité maximale de substrat converti en produit par unité de temps. Par convention, une unité d'activité, notée U, correspond à la transformation de 10^{-6} mole de substrat par minute, à pH = 7,0 et à 25 °C.
A quel moment de l'expérience l'enzyme a-t-elle le plus de chance d'être effectivement saturée en substrat ? En supposant que cette hypothèse est vérifiée, déterminer l'activité de l'enzyme utilisée ici et la comparer à la valeur annoncée sur la suspension commerciale (60-90 U pour 0,1 mg d'enzyme).
2.1.f. Une série d'expériences semblables est réalisée sans LDH (série 1), avec LDH (série 2), et avec LDH en présence d'acide oxamique H_2NCOCO_2H (série 3). Commenter.



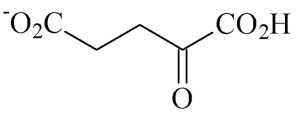
2.2. Oxydation de l'acide lactique en acide pyruvique
On considère dans cette partie la réaction inverse où l'acide (L)-lactique est oxydé par le Nicotinamide Adénine Dinucléotide NAD^+ en acide pyruvique, toujours en tampon phosphate.
2.2.a. Cette réaction peut-elle aussi être catalysée par la (L)-LDH ? Justifier.
2.2.b. Pour obtenir un rendement convenable, il faut réaliser la réaction en présence d'hydrazine H_2NNH_2. Écrire le bilan total de la réaction et expliquer le rôle de l'hydrazine.
2.2.c. Alternativement, on peut coupler l'oxydation de l'acide (L)-lactique avec une réaction de transamination. Au fur et à mesure de sa formation, l'acide pyruvique est alors converti en (L)-alanine tandis que du (L)-glutamate est converti en 2-oxoglutarate. Cette dernière réaction de transamination est catalysée par une enzyme à phosphate de pyridoxal. Écrire le bilan de la réaction de transamination.



(L)-alanine

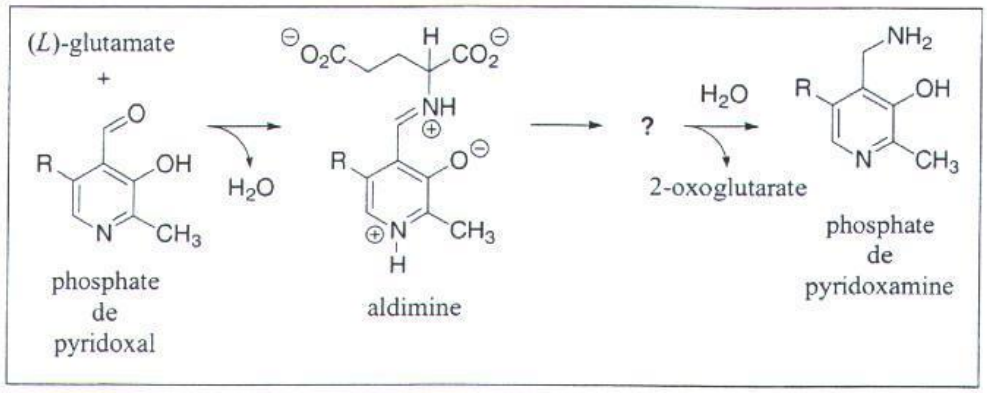


(L)-glutamate



2-oxoglutarate

La première étape est la condensation du phosphate de pyridoxal et du (L)-glutamate pour conduire à une aldimine. Expliquer. L'étape suivante est formellement une tautomérie. Donner la structure du produit ainsi obtenu et expliquer qu'il libère par hydrolyse le 2-oxoglutarate et le phosphate de pyridoxamine. Expliquer enfin comment est obtenue la (L)-alanine.



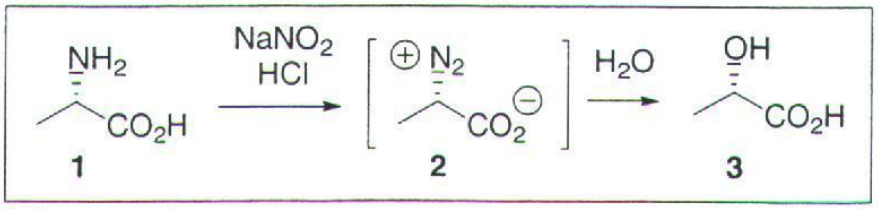
2.3. Inversion de l'acide (L)-lactique

L'acide (D)-lactique est ses dérivés sont difficiles d'accès et donc très coûteux. D'où l'intérêt de mettre au point une méthode d'inversion de l'acide (L)-lactique, produit très répandu. Ceci a été réalisé par voie bioélectrochimique. Pour cela, on travaille en tampon phosphate et on utilise une quantité catalytique de NADH et de la (L)-LDH. Sachant que le pyruvate peut être réduit à la surface d'une électrode et ne NADH oxydé à une autre, proposer un montage permettant de réaliser l'inversion de l'acide (L)-lactique. On expliquera le fonctionnement de ce procédé astucieux.

3 - Acide lactique : synthèse, réactivité

3.1. L'acide lactique peut être préparé par action de cyanure de potassium KCN sur l'éthanal suivie d'une hydrolyse acide. Préciser les mécanismes des réactions mises en jeu. Combien de stéréoisomères sont obtenus ?

3.2. L'acide lactique **3** peut aussi être synthétisé en traitant l'alanine **1** par du nitrite de sodium $NaNO_2$ en présence d'acide chlorhydrique aqueux. On observe alors une complète rétention de stéréochimie.



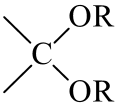
La réaction met en jeu un intermédiaire **2** appelé diazonium. Donner la structure développée de ce composé. Expliquer pourquoi N_2 est un très bon groupe partant.

Montrer que les "mécanismes limites" des substitutions nucléophiles S_N1 et S_N2 ne permettent pas d'expliquer la stéréosélectivité observée lors du passage de **2** à **3**. Proposer une alternative faisant intervenir le groupe carboxylate.

3.3. Quel produit obtient-on en chauffant l'acide lactique dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique ? Écrire le bilan et détailler le mécanisme. Proposer des conditions opératoires permettant d'obtenir un bon rendement.
3.4 Alternativement, on peut traiter l'acide lactique par de l'hydrogénocarbonate de sodium $NaHCO_3$ et de l'iodure d'éthyle. Écrire le bilan et détailler le mécanisme.

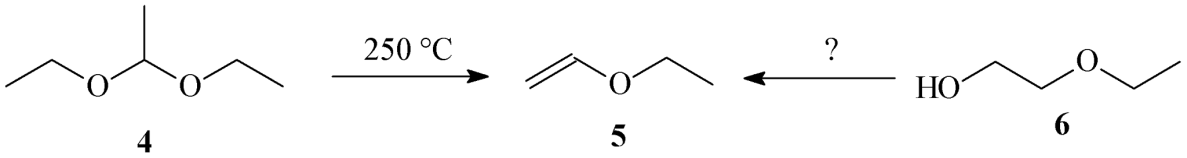
4 - Utilisation en synthèse multi-étapes

4.1. Préliminaires
4.1.a. Les dérivés carbonylés sont souvent protégés sous forme d'acétals. Donner l'équation bilan de l'acétalisation de l'éthanal avec le méthanol. Expliquer en quoi on protège un dérivé carbonylé en le transformant en acétal.



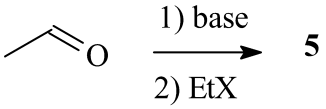
acétal

4.1.b. Les alcools peuvent aussi être temporairement bloqués sous forme d'acétals. Expliquer.
4.1.c. Un exemple de protection d'alcools sous forme d'acétal est donné dans la séquence suivante. L'éthoxy-éthylène **5** peut être obtenu par chauffage de **4**. De quel type de réaction s'agit-il ? Dans quelles conditions peut-on préparer **4** à partir d'éthanal ?
Une alternative consiste à partir du composé **6**. Avec quel(s) réactif(s) peut-on transformer **6** en **5** ? Proposer une synthèse et des conditions opératoires précises pour obtenir **6** à partir d'un époxyde.

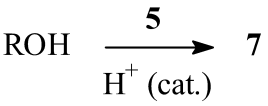


4 **5** **6**

L'alkylation de l'éthanal apparaît comme une alternative intéressante pour préparer **5**. A quelle(s) réaction(s) parasite(s) peut-on s'attendre ? Conclure.

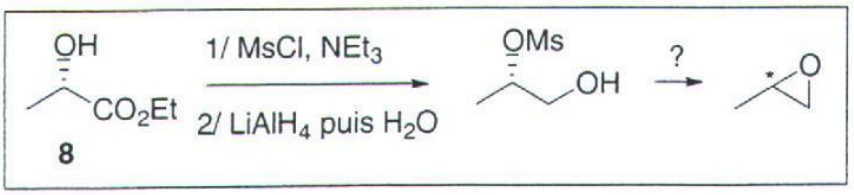


Comparer les différents sites de protonation de **5**. En déduire la structure et le mécanisme de formation de **7**. Dans quelles conditions pourra-t-on débloquer le groupe protecteur en temps voulu ? Mécanisme ?

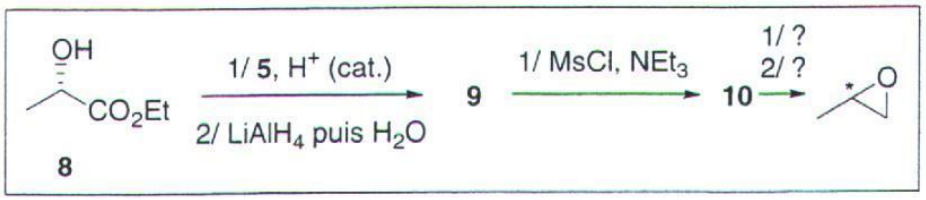


4.2. Synthèse de l'oxyde de propylène
4.2.a. Préciser le nombre de signaux présents dans le spectre RMN ^1H de l'oxyde de propylène et indiquer, en les justifiant, leur intégration ainsi que leur multiplicité.
4.2.b. La voie de synthèse la plus directe est l'oxydation du propylène. Quel réactif permet de réaliser cette transformation ? Donner le bilan de la réaction. Cette méthode permet-elle d'obtenir un seul des énantiomères ?
Une alternative consiste à utiliser l'ester éthylique de l'acide lactique **8** comme précurseur. Un seul énantiomère étant disponible commercialement, deux méthodes ont été développées pour accéder sélectivement aux deux énantiomères de l'oxyde de propylène.

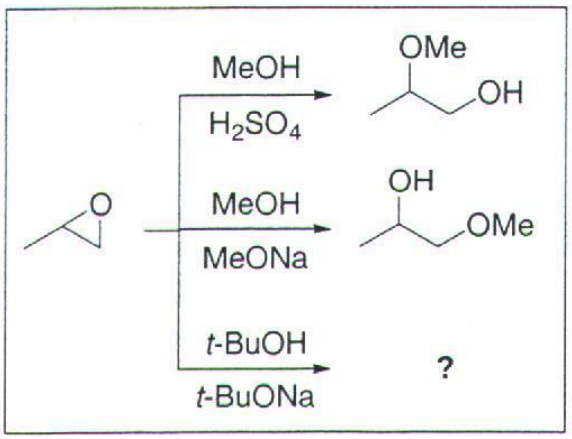
4.2.c. Dans la première, on traite d'abord le précurseur par du chlorure de méthane sulfonyle MsCl en présence de triéthylamine. Donner la structure de Lewis de MsCl (S : Z = 32), le bilan de la réaction et proposer un mécanisme. Quel est le rôle de la triéthylamine NEt_3 ?



L'étape suivant est l'action de l'hydrure mixte d'aluminium et de lithium $LiAlH_4$ suivie d'une hydrolyse. De quel type de transformation s'agit-il ?
Pourquoi le mésylate MsO^- est-il un très bon groupe partant ? En déduire un réactif permettant finalement d'obtenir l'oxyde de propylène ? Préciser le mécanisme et en déduire la configuration absolue du carbone asymétrique.
Quel est l'intérêt de la première étape (alcool → sulfonate) dans cette séquence ?
4.2.d. La seconde séquence débute par la protection de la fonction alcool du précurseur. Donner la structure des produits obtenus respectivement après action de **5** et de $LiAlH_4$. Commenter le passage de **9** à **10**. Quels réactifs permettent finalement d'obtenir l'oxyde de propylène ? Préciser la configuration absolue du carbone asymétrique. Commenter.



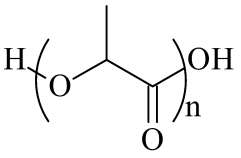
4.3. Ouverture de l'oxyde de propylène
Pourquoi les époxydes ont-ils tendance à subir des ouvertures nucléophiles ? Expliquer la régiosélectivité observée lors de l'action du méthanol sur l'oxyde de propylène en milieu acide ou basique. Discuter de la stéréochimie de ces réactions. Quel produit de formule brute C_3H_6O obtient-on avec le mélange *tert*-butanol / *tert*-butanolate ? Justifier.



Partie B - Polymérisation des lactones

1. Ces dernières années, une attention croissante est portée sur les polymères synthétiques biodégradables. Ces biomatériaux sont utilisés aussi bien en chirurgie (prothèses, sutures...) qu'en pharmacologie (piégeage et libération contrôlée de principes actifs). Les polyesters et en particulier le

poly(acide lactique), noté PLA, joue un rôle privilégié en raison de son caractère biodégradable et biocompatible. Expliquer brièvement le mode de fonctionnement et l'intérêt de ces matrices.

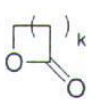


PLA

2. Pourquoi la polycondensation d'hydroxy-acides n'est-elle pas une méthode de choix pour préparer de tels polyesters ?
3. On préfère préparer les polymères d'hydroxy-acides par ouverture de cycle à partir des lactones correspondantes. L'allongement de la chaîne est alors contrôlé par l'équilibre de propagation / dépropagation suivant (le monomère est noté M et la chaîne en croissance contenant n motifs est notée P_n^*) :

$$P_n^* + M \rightleftharpoons P_{n+1}^*$$

On note $\Delta_P H°$ l'enthalpie standard de propagation et $\Delta_P S°$ l'entropie standard de propagation.
3.1. Pourquoi la valeur de $\Delta_P S°$ est-elle toujours négative ? Expliquer les différences observées pour $\Delta_P H°$ et $\Delta_P S°$ dans la série des lactones à 4, 5, 6 ou 7 chaînons



monomère	k	$\Delta_p H°$ (kJ.mol^{-1})	$\Delta_p S°$ (J.mol^{-1}.K^{-1})
β-propiolactone	1	- 75	- 54
γ-butyrolactone	2	+ 5	- 30
pentanolactone	3	- 10.5	- 15
ε-caprolactone	4	- 17	- 4

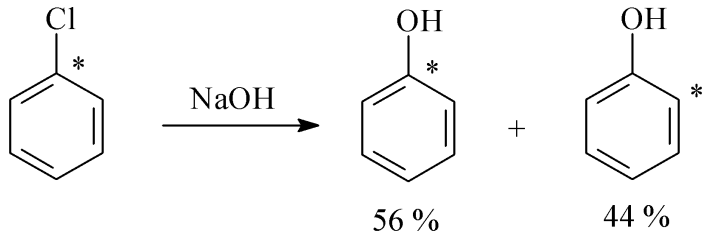
3.2. Quel est le sens physique de la température critique T_C définie par la relation $T_C = \Delta_P H°/\Delta_P S°$? Calculer T_C pour la série des lactones. Commenter.
4. Écrire les étapes d'amorçage et de propagation de la polymérisation anionique de l'ε-caprolactone par l'éthylate de sodium. Quel type de polymère obtient-on ?
5. Dans le cas de la polymérisation anionique de la propiolactone amorcée par l'éthylate de sodium, on observe principalement l'ouverture du cycle conduisant à un anion carboxylate. Proposer un mécanisme.
6. Un des amorceurs les plus utilisés pour la polymérisation par coordination des lactones est le tris(isopropylate) d'aluminium $Al(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ (Al : Z = 13). Proposer un mécanisme pour les étapes d'amorçage et de propagation de la polymérisation par coordination de l'ε-caprolactone. On fera dans chaque cas intervenir une étape de coordination du monomère et une étape d'insertion du monomère dans une liaison Al-O. On précise que l'espèce active reste un alcoolate métallique tout au long du processus.
7. Que ce soit en polymérisation anionique ou par coordination, il existe des réactions parasites de transestérifications. Donner de façon schématique le bilan de ces réactions en version intra- et inter-moléculaire. Discuter leur influence sur la masse molaire moyenne du polymère.

Partie C - Synthèse assistée par les métaux de transition : Les complexes chrome-carbonyle en chimie des aromatiques

1 - Synthèse de l'anisole à partir du phénol

1.1. Le phénol C_6H_5OH peut être obtenu par action de soude fondue (T_f = 318 °C) sur le chlorobenzène C_6H_5Cl. Écrire le bilan de la réaction. Pourquoi des conditions aussi dures sont-elles nécessaires ?
1.2. Deux mécanismes limites en deux étapes sont envisageables pour cette substitution nucléophile. Le groupe partant peut être éliminé avant l'attaque du nucléophile pour conduire à un intermédiaire réactionnel de formule brute C_6H_4. On parlera alors de mécanisme par élimination-addition.

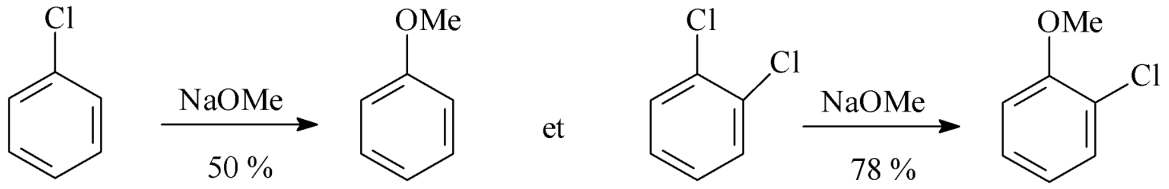
Alternativement, le groupe partant peut être éliminé après l'attaque du nucléophile, et on parlera alors de mécanisme par addition-élimination. Détailler ces mécanismes et donner les profils énergétiques correspondants. Préciser dans chaque cas l'étape cinétiquement déterminante.
1.3. Lorsqu'on utilise du chlorobenzène dont seul le carbone 1 est marqué au carbone 14 radioactif, on obtient un mélange de phénols marqués en position 1 (56 %) et en position 2 (44 %). En déduire le mécanisme mis en jeu.



1.4. Proposer un protocole précis (équation bilan, conditions expérimentales de réaction, traitement) pour la préparation de l'anisole PhOMe à partir du phénol.

2 - Synthèse directe de l'anisole

L'anisole peut être obtenu directement avec 50 % de rendement à partir de chlorobenzène et de méthylate de sodium MeONa à 120 °C dans l'hexaméthylphosphoramide $(Me_2N)_3PO$. De façon similaire, l'action d'un équivalent de MeONa sur le 1,2-dichlorobenzène à 90 °C conduit uniquement au 2-chloroanisole avec 78 % de rendement.



2.1. Quel est le mécanisme mis en jeu dans ces substitutions nucléophiles aromatiques ?
2.2. Pourquoi suffit-il de chauffer à 90 °C avec le 1,2-dichlorobenzène ? Justifier la formation sélective du produit de monosubstitution.
2.3. En série aliphatique, il est bien connu que les réactions d'élimination sont thermodynamiquement favorisées à chaud par rapport aux réactions de substitutions. Justifier cet effet de température à l'aide d'un bilan énergétique (on raisonnera en particulier sur les enthalpies libres et entropies de réaction). Montrer qu'en appliquant un raisonnement analogue, on peut expliquer la différence de mécanisme observée lors des substitutions nucléophiles sur le chlorobenzène à 120 °C et 318 °C.

3 - Synthèse de l'anisole assistée par le chrome

3.1. Quelle est la configuration électronique du chrome (2 = 24) ?
3.2. Le monoxyde de carbone CO se lie aux métaux en apportant deux électrons. En déduire le nombre d'électrons autour du métal dans le complexe chrome hexacarbonyle $Cr(CO)_6$. Commenter. Quelle est la géométrie de ce complexe ?
3.3. La complexation des systèmes benzéniques (arènes) par le chrome s'effectue par échange de ligands à partir de $Cr(CO)_6$. L'arène occupe un seul site de coordination autour du métal. Donner le nombre d'électrons autour du métal dans les complexes $Cr(CO)_3$(arène) et préciser leur géométrie.
3.4. Lorsqu'il est complexé au fragment $Cr(CO)_3$, le chlorobenzène C_6H_5Cl réagit facilement et rapidement avec le méthylate de sodium dans le méthanol pour conduire à l'anisole C_6H_5OMe. Comment peut-on expliquer cette activation ?
3.5. La décomplexation de l'anisole peut s'effectuer par échange de ligand avec deux équivalents de triéthylphosphine PEt_3 (P : Z = 15). Écrire le bilan de la réaction. En pratique, on utilise plutôt un équivalent de bis(diéthylphosphino)éthane $Et_2PCH_2CH_2PEt_2$. Expliquer.

4 - Fonctionnalisation de l'anisole

4.1. Quel(s) produit(s) obtient-on par acylation de l'anisole C_6H_5OMe avec le chlorure d'acétyle CH_3COCl ? En pratique, il faut utiliser un peu plus d'un équivalent de trichlorure d'aluminium $AlCl_3$ (Al : Z = 13) pour que la réaction s'opère dans de bonnes conditions. Expliquer le rôle du chlorure d'aluminium et donner le bilan complet de la réaction.
4.2. Une alternative consiste à traiter successivement l'anisole avec le *n*BuLi puis avec le chlorure d'acétyle. On peut ainsi obtenir sélectivement le 2-acétylanisole. Expliquer l'effet activant et orientant du groupe méthoxy dans l'étape de métallation.
4.3. Le 2-acétylanisole est ensuite activé par complexation avec le chrome. Combien de stéréoisomères présente le complexe obtenu **11** ? Même question pour l'alcool **12** résultant de l'action de bromure de phénylmagnésium C_6H_5MgBr. Proposer un modèle permettant de rationaliser la stéréochimie du produit majoritaire.

