

CHIMIE

Durée : 3 heures 30 minutes

L'usage d'une calculatrice et de toute table numérique est interdit pour cette épreuve.

Cette épreuve est constituée de deux problèmes totalement indépendants.

Synthèses du sulcatol

Le sulcatol, 6-méthylhept-5-én-2-ol, est une phéromone d'agrégation de *Gnathotricus retusus*, insecte nuisible des bois du nord-ouest de l'Amérique. On s'intéresse ici à la préparation du seul énantiomère (*S*)-(+)-sulcatol par deux méthodes différentes : synthèse asymétrique et synthèse à partir d'un composé chiral facile d'accès, le L-fucose.

1. Stéréochimie

- 1.1. Rappeler la définition d'une molécule chirale. Qu'est-ce qu'un mélange racémique ?
- 1.2. Que signifient les notations « (*S*) » et « (+) » dans « (*S*)-(+)-sulcatol » ?
- 1.3. Dessiner la molécule de (*S*)-(+)-sulcatol.
- 1.4. Combien de stéréoisomères de configuration possède le sulcatol ? Quel est leur lien stéréochimique ?

2. Synthèse asymétrique

2.1. L'acétylacétate d'éthyle **1** est traité par un mélange de levure de boulanger et de saccharose pour conduire au produit **2** avec la stéréochimie indiquée ci-dessous.



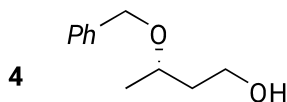
À quel grand type de réaction chimique s'apparente la transformation de **1** en **2** ? Quel réactif chimique « classique » pourrait-on utiliser pour l'effectuer ? Combien de stéréoisomères de configuration de **2** obtiendrait-on ? En quelles proportions ?

2.2. L'alcool **2** est traité par de l'hydruure de sodium NaH : il se produit un dégagement gazeux. On ajoute ensuite du chlorophénylméthane (chlorure de benzyle) au mélange réactionnel et on isole ainsi le produit **3** ne contenant plus de fonction alcool.

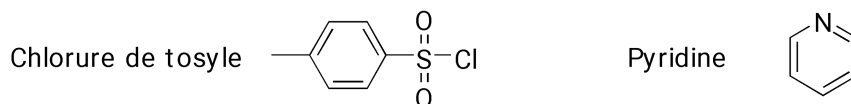
2.2.1. Quelle est la nature du dégagement gazeux lors de la réaction entre l'hydruure de sodium et l'alcool **2** ?

2.2.2. Quelle est la formule semi-développée du produit **3** ? Proposer un mécanisme pour sa formation. Quel est le sous-produit inorganique de cette réaction ?

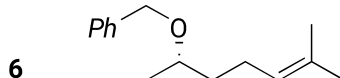
Le composé **3** est ensuite traité par le tétrahydrualuminate de lithium (LiAlH_4) pour conduire à l'alcool **4** après hydrolyse.



2.3. L'alcool **4** est traité par du chlorure de tosyle en présence de pyridine pour conduire au composé **5**. Quelle est la formule semi-développée de **5** ?



2.4. Par réaction de **5** avec l'organomagnésien issu du 1-bromo-2-méthylprop-1-ène, on récupère le composé **6**.

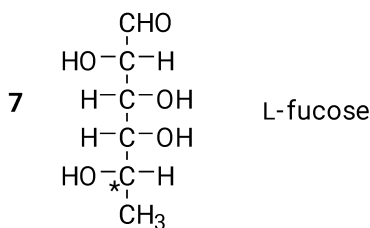


Quel est le mécanisme de cette réaction ? Quel est l'intérêt de transformer l'alcool **4** en composé **5** à l'étape précédente ?

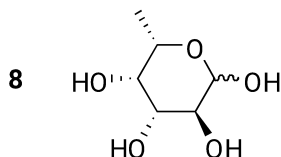
L'étheroxyde **6** est enfin traité par hydrogénolyse pour conduire au (*S*)-(+)-sulcatol selon une réaction que l'on n'étudiera pas ici.

3. Synthèse du (*S*)-(+)-sulcatol à partir du L-fucose

Cette synthèse consiste à obtenir l'énantiomère voulu à partir d'un réactif chiral peu coûteux, comportant un centre asymétrique de configuration souhaitée. Dans la synthèse étudiée ici, ce réactif est le L-fucose **7** (représenté ci-dessous en projection de FISCHER), dont la configuration de l'atome de carbone marqué d'un astérisque sera conservée tout au long de la synthèse.



3.1. En solution aqueuse, ce composé est en équilibre avec quelques isomères cycliques parmi lesquels le pyranoside **8**.

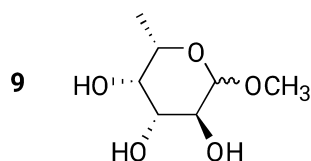


La notation  signifie que la stéréochimie de l'atome porteur du groupe OH n'est pas précisée.

3.1.1. Donner la configuration (*R* ou *S*) de l'atome de carbone marqué d'un astérisque dans la formule du L-fucose en nomenclature de CAHN, INGOLD et PRELOG en justifiant très brièvement la réponse.

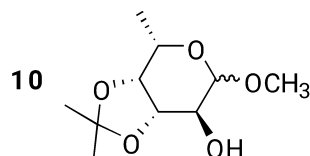
3.1.2. Proposer un mécanisme pour justifier le passage de **7** à **8**, en milieu acide.

3.2. Traité par du méthanol en présence d'acide chlorhydrique, **8** est transformé en **9**.

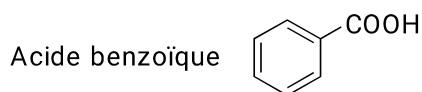


Proposer un mécanisme pour cette transformation.

3.3. Proposer des conditions (réactif et catalyseur éventuel) pour transformer **9** en **10**. Justifier la régiosélectivité de cette réaction.



3.4. On traite la molécule **10**, que l'on notera *R*-OH dans cette question, par le chlorure de benzoyle (chlorure de l'acide benzoïque) en présence de pyridine. Quel est le produit (que l'on notera **11**) obtenu ? Rappeler le mécanisme de cette réaction. Quels sont les avantages de l'utilisation du chlorure de benzoyle plutôt que de l'acide benzoïque ?

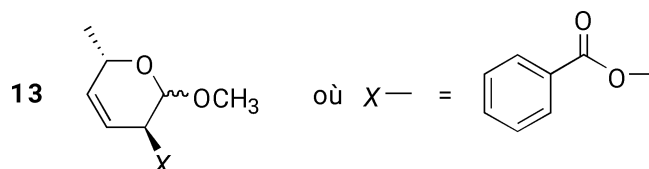


3.5. Le composé **11** est ensuite transformé en un produit que l'on notera **12**, par la réaction inverse de celle permettant le passage de **9** à **10**.

3.5.1. Quels réactifs doit-on utiliser pour effectuer cette réaction, et en quelles proportions ?

3.5.2. Quel est l'intérêt du passage par le produit **10** pour transformer **9** en **12** ?

Ce composé **12** est ensuite transformé en produit **13** par une suite de réactions que l'on n'étudiera pas ici.



3.6. Le spectre de RMN du proton de **13** fait apparaître, entre autres, les signaux suivants :

- un doublet intégrant pour 3H de déplacement chimique $\delta = 1,30$ ppm (noté *a*)
- un singulet intégrant pour 3H de déplacement chimique $\delta = 3,50$ ppm (noté *b*)
- un doublet intégrant pour 1H de déplacement chimique $\delta = 4,90$ ppm (noté *c*)
- un multiplet mal résolu intégrant pour 2H de déplacement chimique $\delta = 5,82$ ppm (noté *d*)
- un massif intégrant pour 5H de déplacement chimique entre 7,3 et 8,2 ppm (noté *e*)

Identifier les protons correspondant à ces cinq signaux dans la molécule **13**.

Rappel : déplacements chimiques de protons (indiqués en gras)

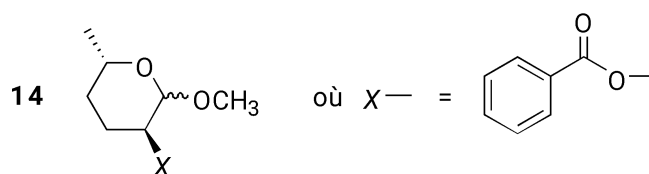
$\text{H}_3\text{C} - \text{C}$: $\delta = 1$ ppm environ

$\text{H}_3\text{C} - \text{O}$: $\delta = 4$ ppm environ

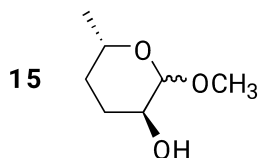
$\text{C} - \text{HC} = \text{CH} - \text{C}$: $\delta = 5$ à 6 ppm environ

H aromatique : $\delta = 6$ à 8 ppm environ

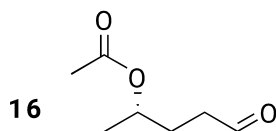
3.7. Comment obtenir le produit **14** à partir de **13** ? Donner l'équation-bilan de cette réaction.



3.8. Comment obtenir alors le produit **15** ?



Ce composé **15** est ensuite transformé en produit **16** par une suite de réactions que l'on n'étudiera pas ici.



3.9. Un aldéhyde est plus réactif qu'un ester vis-à-vis d'un organomagnésien.

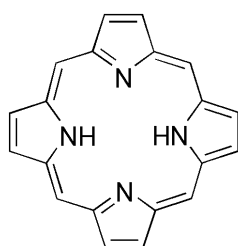
3.9.1. En déduire le produit de la réaction entre **16** et un équivalent d'un organomagnésien noté $RMgBr$ à basse température suivie d'hydrolyse.

3.9.2. Proposer alors une méthode de synthèse, en plusieurs étapes utilisant des réactifs de votre choix, permettant d'obtenir le (S)-(+)-sulcatol à partir du produit **16**.

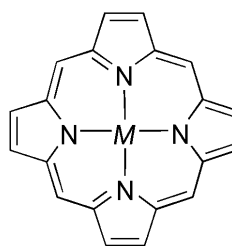
Hémoglobine et complexes du fer

Les différentes parties de ce problème sont indépendantes.

L'hémoglobine, composé responsable du transport du dioxygène dans le sang, est une molécule constituée de quatre sous-unités globine. Le centre actif de chacune de celles-ci est le groupement « hème ». Il est constitué d'une porphyrine chélatant un ion fer (II). La porphyrine (notée PH_2) est un macrocycle possédant des doubles liaisons conjuguées et portant divers substituants dont on ne se préoccupera pas dans ce problème. Elle peut accepter deux protons pour former PH_4^{2+} ou en céder deux et devenir P^{2-} . C'est sous cette dernière forme que les porphyrines complexent des ions métalliques, habituellement chargés $2+$, pour former des complexes métalloporphyrine.



Porphyrine PH_2



Complexe métalloporphyrine MP

Dans la globine, l'ion Fe^{2+} au centre de l'hème est dans un environnement octaédrique : les quatre positions équatoriales sont occupées par la porphyrine, une position axiale est occupée par un atome d'azote d'un autre fragment de la protéine et la dernière position axiale est vacante ou occupée par une molécule de dioxygène.

L'hémoglobine (notée Hb lorsqu'elle n'est liée à aucune molécule de dioxygène) possédant quatre sous-unités globine, peut fixer quatre molécules de dioxygène et former ainsi quatre complexes $Hb(O_2)$, $Hb(O_2)_2$, $Hb(O_2)_3$ et $Hb(O_2)_4$.

La molécule de myoglobine (notée Mb lorsqu'elle n'est pas liée à O_2) est analogue à une des sous-unités globine de l'hémoglobine. Elle peut donc fixer au plus une molécule de dioxygène pour donner le complexe $Mb(O_2)$.

Dans ce problème, on se propose d'illustrer quelques propriétés de l'hémoglobine par analogie avec des complexes entre l'ion Fe^{2+} et des ligands azotés classiques de la chimie de coordination.

Notations et données utiles pour toute cette partie

Toutes les réactions seront considérées à 298 K.

On note β_n la constante thermodynamique de formation globale d'un complexe ML_n selon l'équation-bilan :



On note K_{fn} la constante thermodynamique de formation successive d'un complexe ML_n selon l'équation-bilan :



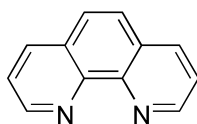
On note K_{dn} la constante thermodynamique de la réaction inverse de la précédente.

Tableau donnant les logarithmes décimaux (log) des constantes globales de formation de quelques complexes, à 298 K :

	$\log \beta_1$	$\log \beta_2$	$\log \beta_3$	$\log \beta_4$
$M = \text{Fe}^{2+}$ et $L = en$	4,3	7,5	9,5	
$M = \text{Fe}^{2+}$ et $L = o\text{-phen}$	5,9	11,1	21,3	
$M = \text{Fe}^{2+}$ et $L = \text{NH}_3$		2,2		3,7
$M = \text{Fe}^{3+}$ et $L = o\text{-phen}$			14,3	

en : éthylènediamine = 1,2-diaminoéthane

o-phen : 1,10-phénanthroline



1,10-phénanthroline

La 1,10-phénanthroline est une monobase faible dans l'eau, son acide conjugué est noté $o\text{-phenH}^+$. On donne : $pK_A (o\text{-phenH}^+ / o\text{-phen}) = 4,8$.

Potentiels d'oxydoréduction standard, à 298 K : $E^0 (\text{Fe}^{3+} (\text{aq}) / \text{Fe}^{2+} (\text{aq})) = 0,77 \text{ V}$
 $E^0 (\text{O}_2 (\text{g}) / \text{H}_2\text{O} (\text{liq})) = 1,23 \text{ V}$

On prendra $\ln(10) \cdot RT/F = 0,06 \text{ V}$.

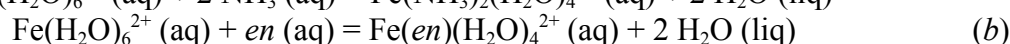
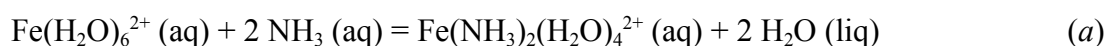
1. Atomistique

1.1. Le numéro atomique du fer est $Z = 26$. Donner la configuration électronique de cet atome dans son état fondamental. Rappeler brièvement les règles qui permettent d'établir cette configuration.

1.2. Donner les configurations électroniques fondamentales des ions Fe^{2+} et Fe^{3+} .

2. Chélates de fer (II)

2.1. En ne considérant que les enthalpies dues aux créations de liaisons, comparer qualitativement les enthalpies standard $\Delta_r H_a^0$ et $\Delta_r H_b^0$ des réactions d'équation-bilan :



2.2. Comparer qualitativement les entropies standard $\Delta_r S_a^0$ et $\Delta_r S_b^0$ de ces mêmes réactions.

2.3. Justifier alors que $\log \beta_2$ pour $M = \text{Fe}^{2+}$ et $L = \text{NH}_3$ soit inférieur à $\log \beta_1$ pour $M = \text{Fe}^{2+}$ et $L = en$.

2.4. Le fait que, dans l'hémoglobine, le ligand complexant le fer soit une molécule de porphyrine cyclique tétradente (à quatre sites de complexation) est-il plus ou moins favorable à la complexation que si les ligands étaient quatre molécules distinctes ?

3. Influence du ligand sur les propriétés d'oxydoréduction du fer (II)

3.1. Connaissant le potentiel d'oxydoréduction standard du couple $\text{Fe}^{3+}(\text{aq}) / \text{Fe}^{2+}(\text{aq})$ et les constantes de formation β_3 des complexes $\text{Fe}(\text{o-phen})_3^{3+}$ et $\text{Fe}(\text{o-phen})_3^{2+}$, calculer le potentiel rédox standard du couple $\text{Fe}(\text{o-phen})_3^{3+} / \text{Fe}(\text{o-phen})_3^{2+}$.

3.2. Le fer (II) en présence de 1,10-phénanthroline est-il plus ou moins réducteur que sous forme $\text{Fe}^{2+}(\text{aq})$?

3.3. En admettant que la porphyrine complexant Fe^{2+} dans l'hémoglobine se comporte de la même façon que la 1,10-phénanthroline vis-à-vis des propriétés rédox du fer, en quoi cette propriété est-elle utile dans le cadre du transport du dioxygène par l'hémoglobine ?

4. Influence du fer (II) sur les propriétés acido-basiques du ligand

On prépare une solution aqueuse (notée S) de o-phenH^+ (acide conjugué de o-phen) de concentration $C_0 = 1,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$.

4.1. Quel est le pH de la solution S ?

4.2. On souhaite suivre par pH-métrie le dosage de $V_0 = 100 \text{ mL}$ de solution S par de la soude de concentration $C = 1,00 \cdot 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$.

4.2.1. Dessiner le montage expérimental pour réaliser ce dosage. Préciser la nature des électrodes utilisées.

4.2.2. Dessiner l'allure de la courbe de dosage obtenue (pH en fonction du volume V de soude ajouté) en indiquant la valeur du pH en $V = 5 \text{ mL}$ et $V = 10 \text{ mL}$ (on négligera les variations de volume dues à l'ajout de soude).

4.3. On ajoute à 100 mL de solution S une quantité $n = 1,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$ d'ions Fe^{2+} , sans variation de volume.

4.3.1. En admettant que le seul complexe éventuellement formé est $\text{Fe}(\text{o-phen})_3^{2+}$, écrire l'équation-bilan de la réaction se produisant lors de l'ajout des ions Fe^{2+} à la solution S . Calculer sa constante thermodynamique.

4.3.2. En déduire l'ordre de grandeur de la concentration résiduelle en o-phenH^+ et le pH de la solution à l'issue de la réaction.

4.4. Calculer le pK_A apparent du couple $\text{o-phenH}^+ / \text{o-phen}$ en présence d'ions Fe^{2+} à $0,100 \text{ mol.L}^{-1}$ en excès, c'est-à-dire dans le cas où o-phen est sous forme $1/3 \text{ Fe}(\text{o-phen})_3^{2+}$. Commenter cette valeur et retrouver le pH demandé à la question **4.3.2.**

4.5. Les pK_A des couples $\text{PH}_2 / \text{PH}^-$ et $\text{PH}^- / \text{P}^{2-}$ sont supérieurs à 14. Comment expliquer la présence de P^{2-} , base forte dans l'eau, comme ligand de Fe^{2+} dans l'hémoglobine, en milieu aqueux ?

5. Complexes successifs du fer (II)

5.1. Quelle est la relation entre K_{dn} et K_{fn} ?

5.2. Quelle est la relation entre β_n et les K_{fi} pour i entier compris entre 1 et n ?

5.3. On s'intéresse ici aux complexes entre $M = \text{Fe}^{2+}$ et $L = en$ (éthylènediamine).

5.3.1. Calculer les valeurs numériques de $\log K_{f1}$, $\log K_{f2}$, $\log K_{f3}$ pour ces complexes.

5.3.2. Tracer un diagramme donnant les zones de prédominance des différents complexes de Fe^{2+} avec en en fonction de $p(en)$ (on note $p(X) = -\log [X]$).

5.3.3. Que se passe-t-il quand on ajoute peu à peu une solution d'éthylènediamine à une solution d'ions fer (II) ? (on ne tiendra pas compte des propriétés acido-basiques de BRÖNSTED de ces deux espèces)

5.4. On considère maintenant les complexes entre $M = \text{Fe}^{2+}$ et $L = o\text{-phen}$ (1,10-phénanthroline, de formule indiquée précédemment).

5.4.1. Calculer les valeurs numériques de $\log K_{f1}$, $\log K_{f2}$, $\log K_{f3}$ pour ces complexes.

5.4.2. Peut-on tracer un diagramme donnant les zones de prédominance des différents complexes de Fe^{2+} avec $o\text{-phen}$ en fonction de $p(o\text{-phen})$ comme à la question 5.3.2. ? Pourquoi ?

5.4.3. Tracer alors le diagramme de prédominance réel, faisant intervenir les espèces stables.

5.4.4. Que se passe-t-il quand on ajoute peu à peu une solution de 1,10-phénanthroline dans une solution d'ions fer (II) ? (on ne tiendra pas compte des propriétés acido-basiques de BRÖNSTED de ces deux espèces)

5.5. Application au cas de la myoglobine et de l'hémoglobine

On constate expérimentalement que la constante de formation du complexe $Mb(\text{O}_2)$ est légèrement supérieure à celle de $Hb(\text{O}_2)$. Grâce à un phénomène complexe lié à la déformation de l'hémoglobine lors de sa complexation par O_2 , les constantes successives K_{fi} dans le cas de $M = Hb$ et $L = \text{O}_2$ augmentent quand i varie de 1 à 4.

5.5.1. En raisonnant par analogie avec la question 5.4., prévoir quel est le complexe principalement formé par réaction entre l'hémoglobine et le dioxygène dans les poumons.

5.5.2. Dans les muscles (où la pression en dioxygène est environ 20 fois plus faible que dans les poumons), le dioxygène est transféré de l'hémoglobine à la myoglobine. Écrire l'équation-bilan de ce transfert de dioxygène de l'hémoglobine vers la myoglobine.

Fin de l'épreuve