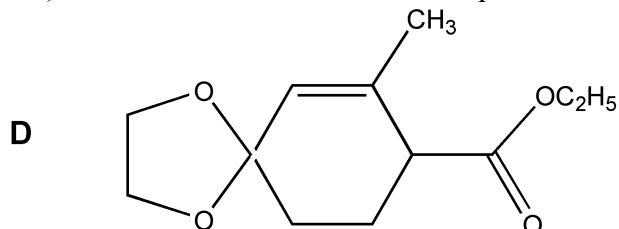


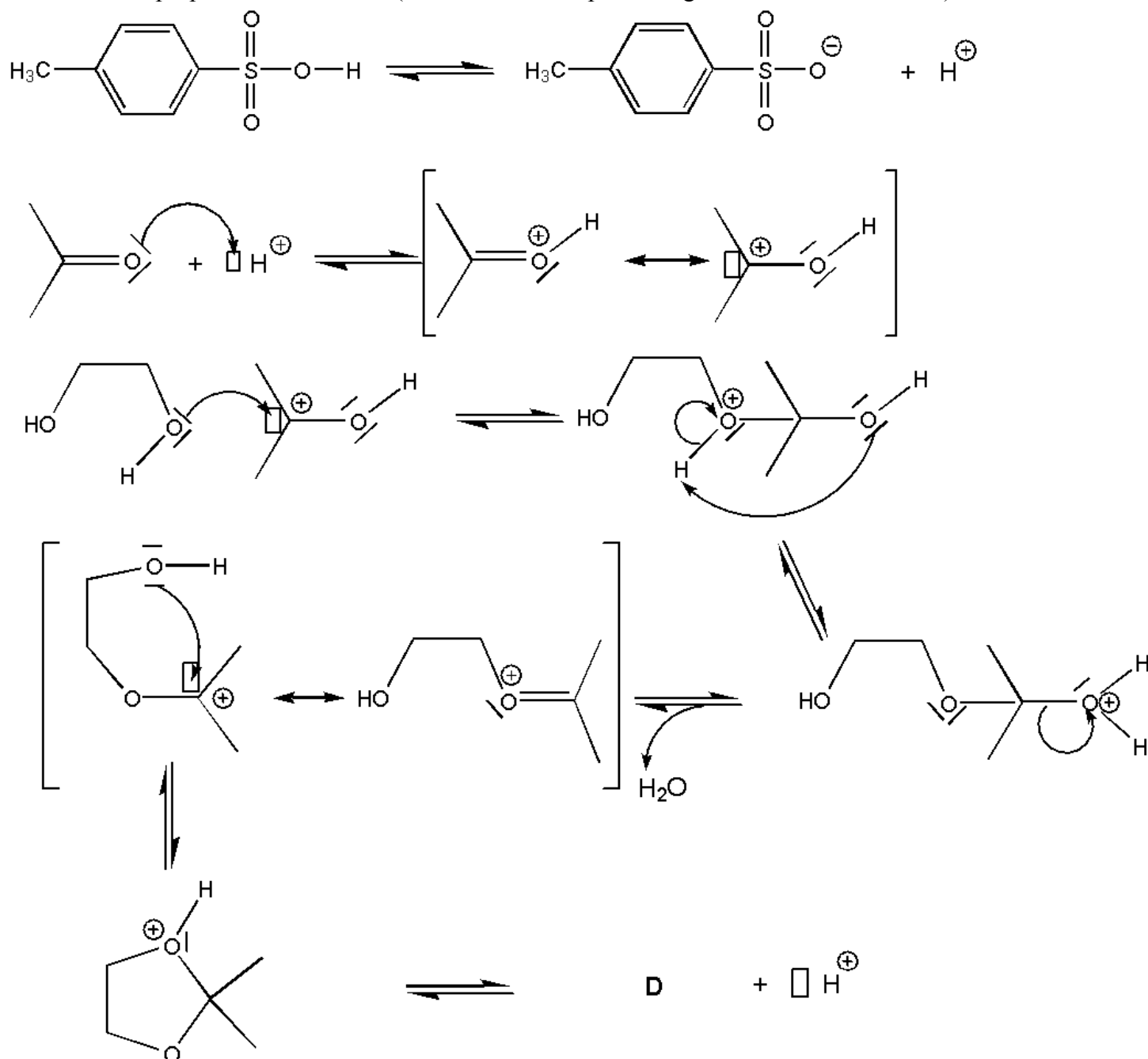
PROPOSITION DE CORRIGE
POLYTECHNIQUE-ESPCI CHIMIE
FILIERE PC AN 2000

I. Synthèse biomimétique d'un précurseur de la progestérone

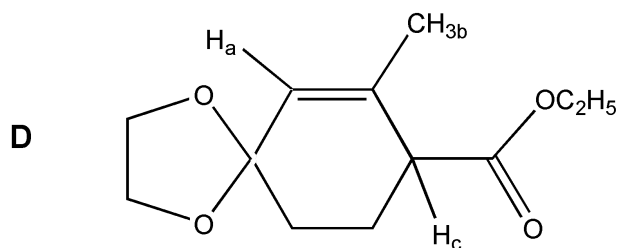
1.a) La réaction est une cétalisation qui résulte d'une addition nucléophile suivie d'une élimination.



Le mécanisme proposé est le suivant : (en se limitant à la partie réagissante de la molécule C)



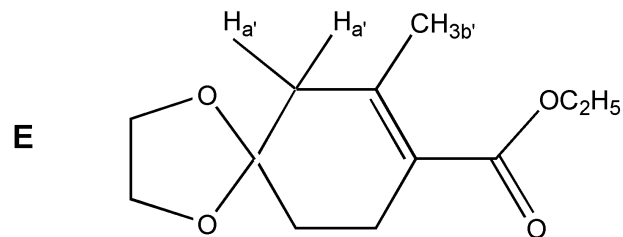
b) **D** et **E** sont des isomères de position.



H_a : singulet d'intégration 1, vers 5,2 à 6 ppm

H_b : singulet d'intégration 3, vers 1 ppm

H_c : triplet d'intégration 1, vers 2,6 ppm

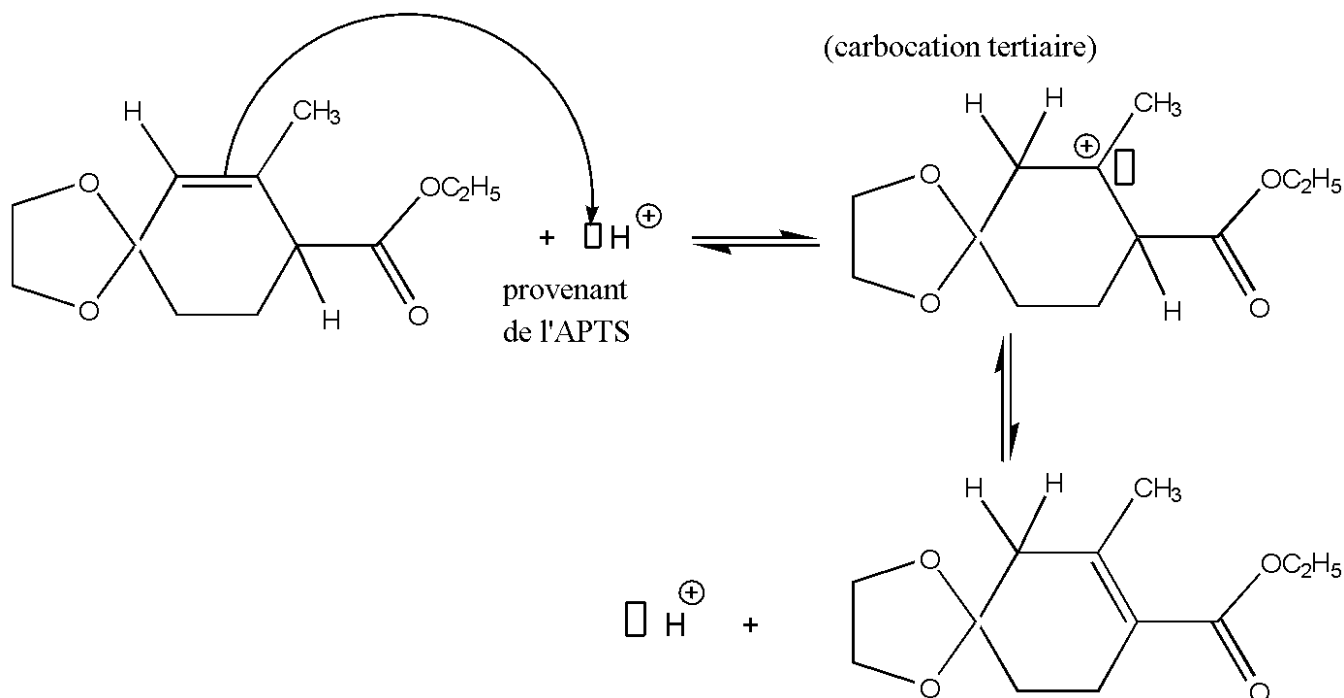


$H_{a'}$: doublet d'intégration 2 vers 2 ppm

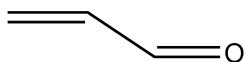
$H_{b'}$: singulet d'intégration 3 vers 1,6 à 2,1 ppm

Pas de signal vers 2,6 ppm

c)

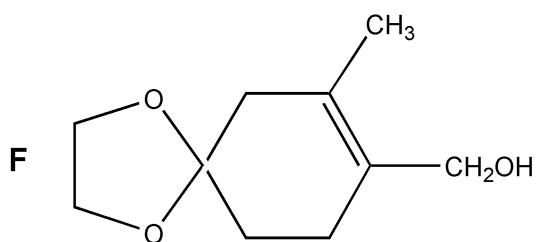


Le système conjugué

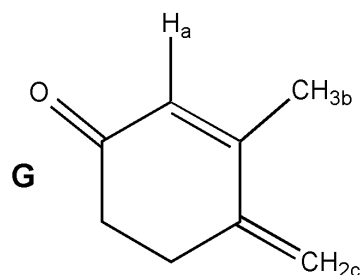
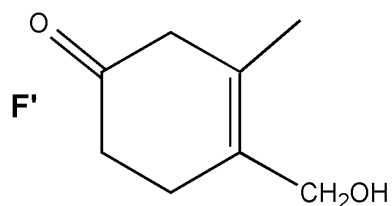
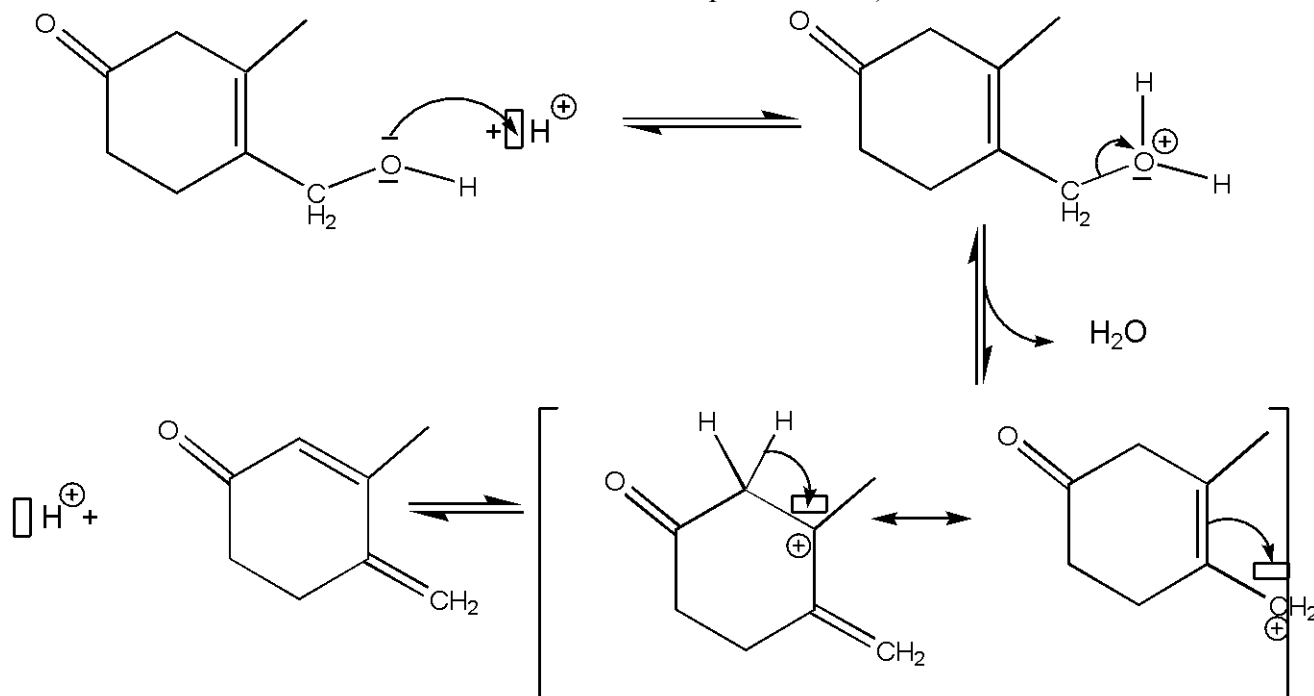
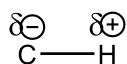


de **E** est plus stable que le système non conjugué de **D**.

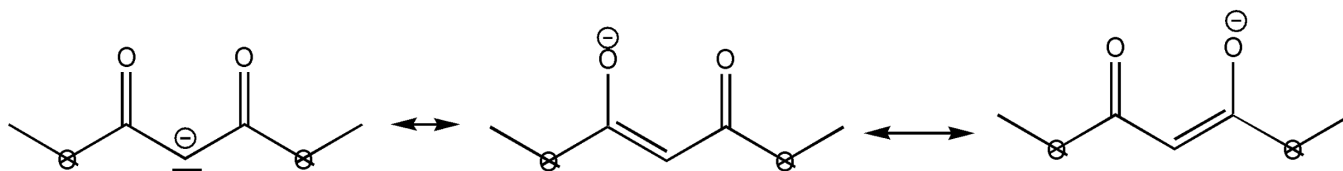
2.a)

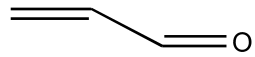


b)

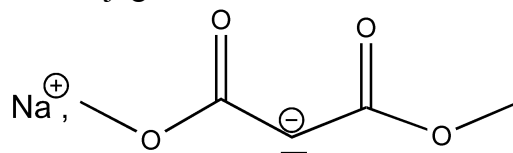
Pour **G**, spectre I.R. :1680 cm^{-1} : C=O conjugué« rien au delà de 3000 cm^{-1} » confirme la disparition du groupe OH, mais *quid des C-H éthyléniques ?*spectre RMN H_a : à 5,9 ppm, intégration : 1 H_b : à 2,1 ppm, intégration : 3 H_c : à 5,4 ppm, intégration : 2Le mécanisme de formation de **F'** est celui donné à la question **I.1.a)** en sens inversec) LiAlH_4 réduit très facilement le groupe cétone, d'où sa nécessaire protection.3.a) Les groupes $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ exerçant des effets électroniques attracteurs polarisent les liaisons C-H selon :

De plus, et c'est essentiel, l'anion obtenu par départ de H^+ est stabilisé par mésomérie :

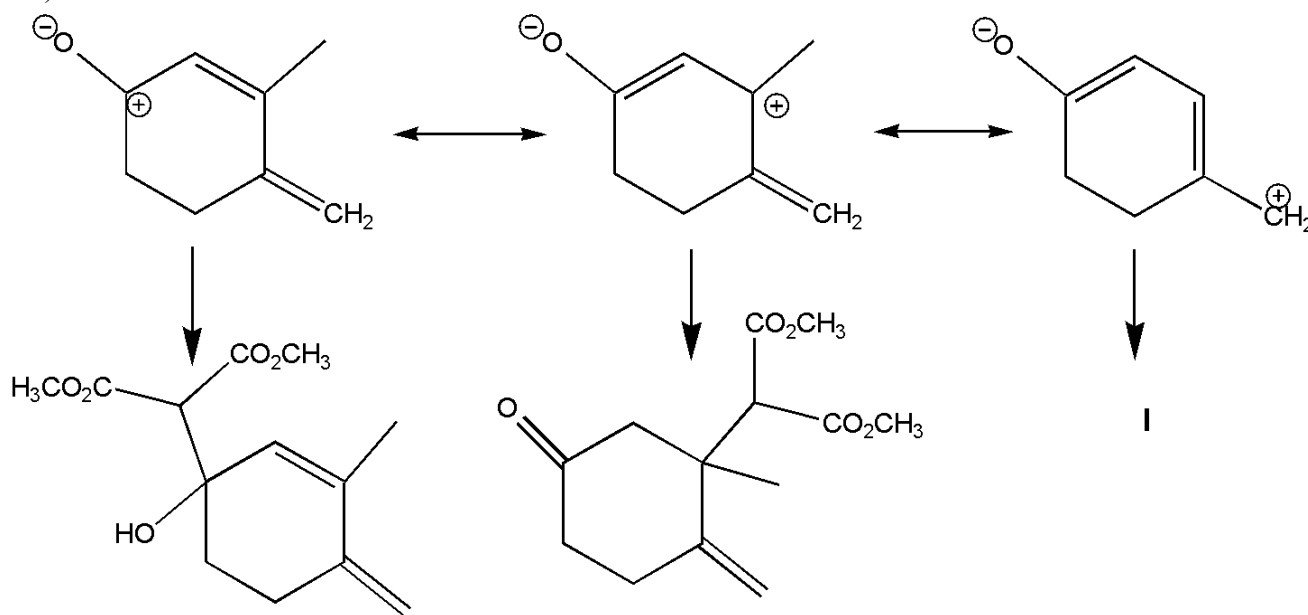


La présence du système conjugué  accroît encore cette stabilisation.

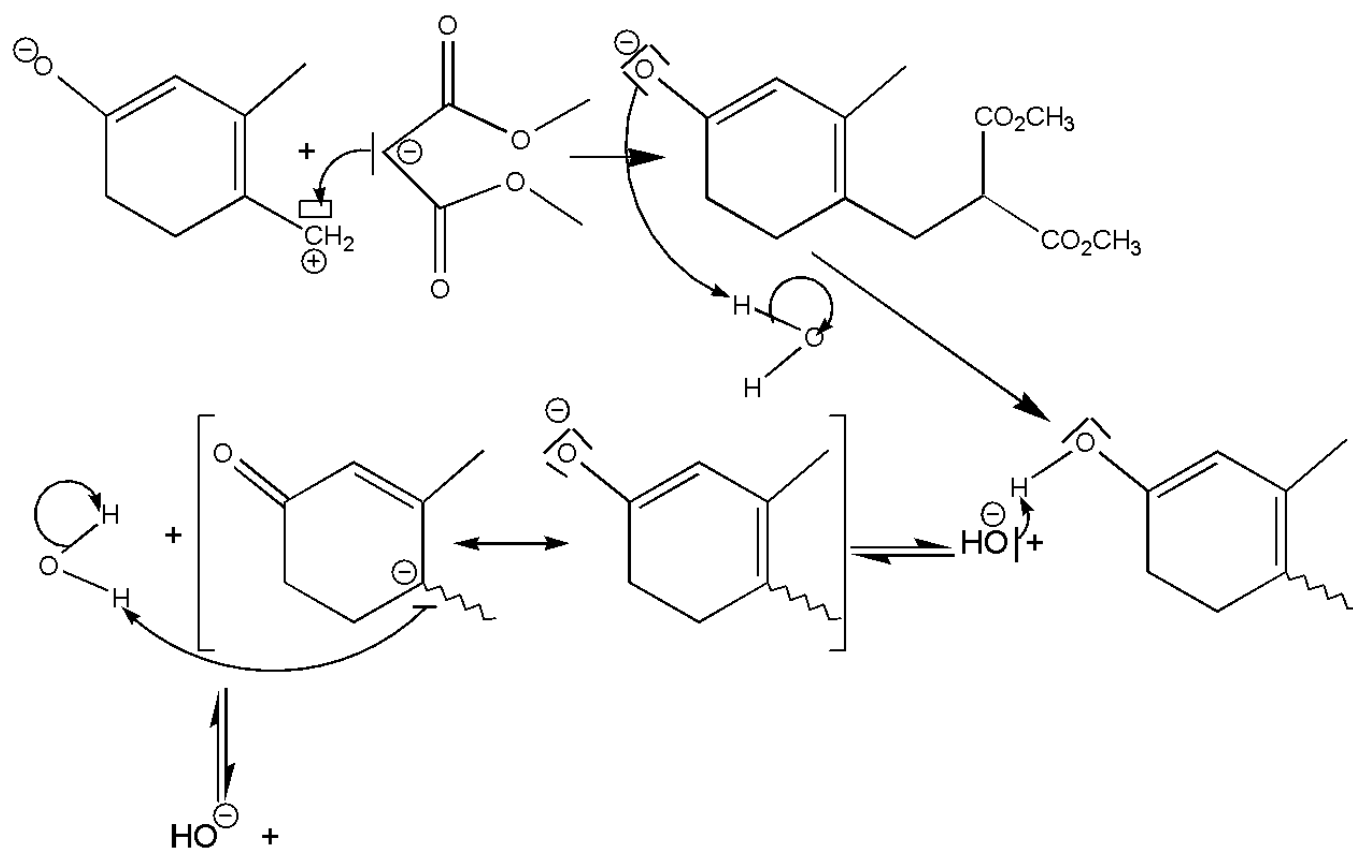
Le composé **H** est :



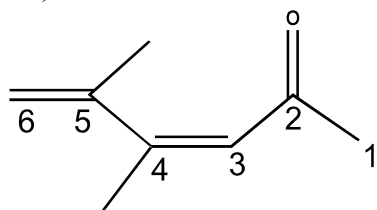
b)



c)



4.a)



Nombre d'électrons π : $2 * 3 + 2 * 3 = 12$

$\uparrow$ $\uparrow$
 3 doubles 3 groupes
 liaison méthyles

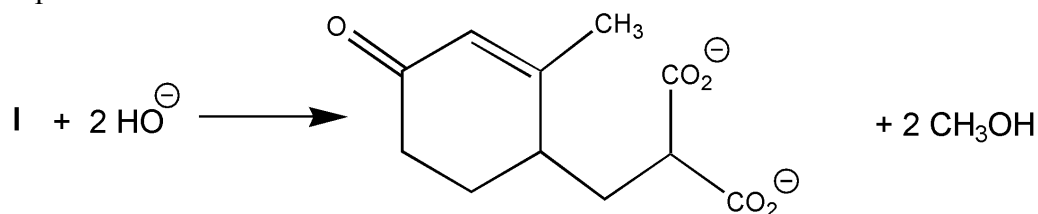
La H.O. est la n°6 ; la B.V. est la n° 7.

b) Vis à vis d'un nucléophile, le composé se comporte comme un électrophile, il faut donc considérer sa B.V. qui est surtout développée en C₆ (plus fort coefficient en valeur absolue). C'est donc sur ce carbone (C₆) que l'addition nucléophile a lieu (dans l'interprétation du modèle des orbitales frontières).

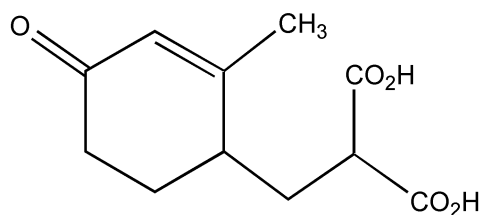
c) **I** est bien le produit majoritaire attendu. La moindre gêne stérique sur cet atome de carbone peut aussi faciliter la formation de ce produit.

5.a)

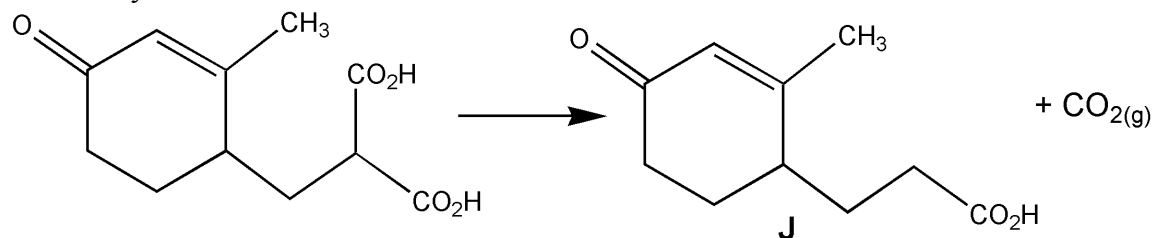
Saponification :



Acidification :

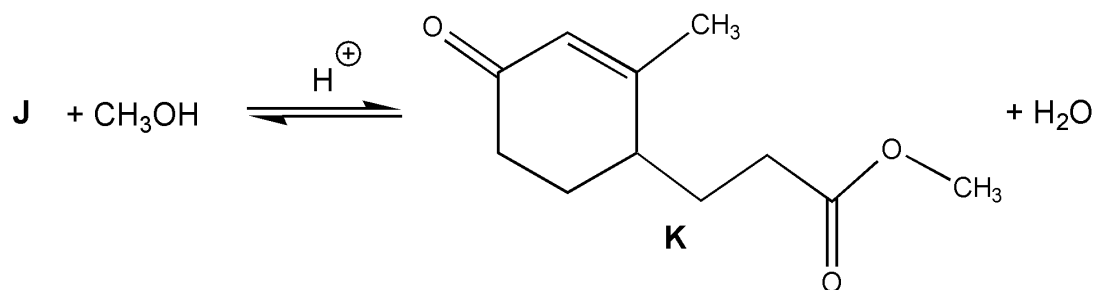


Décarboxylation :

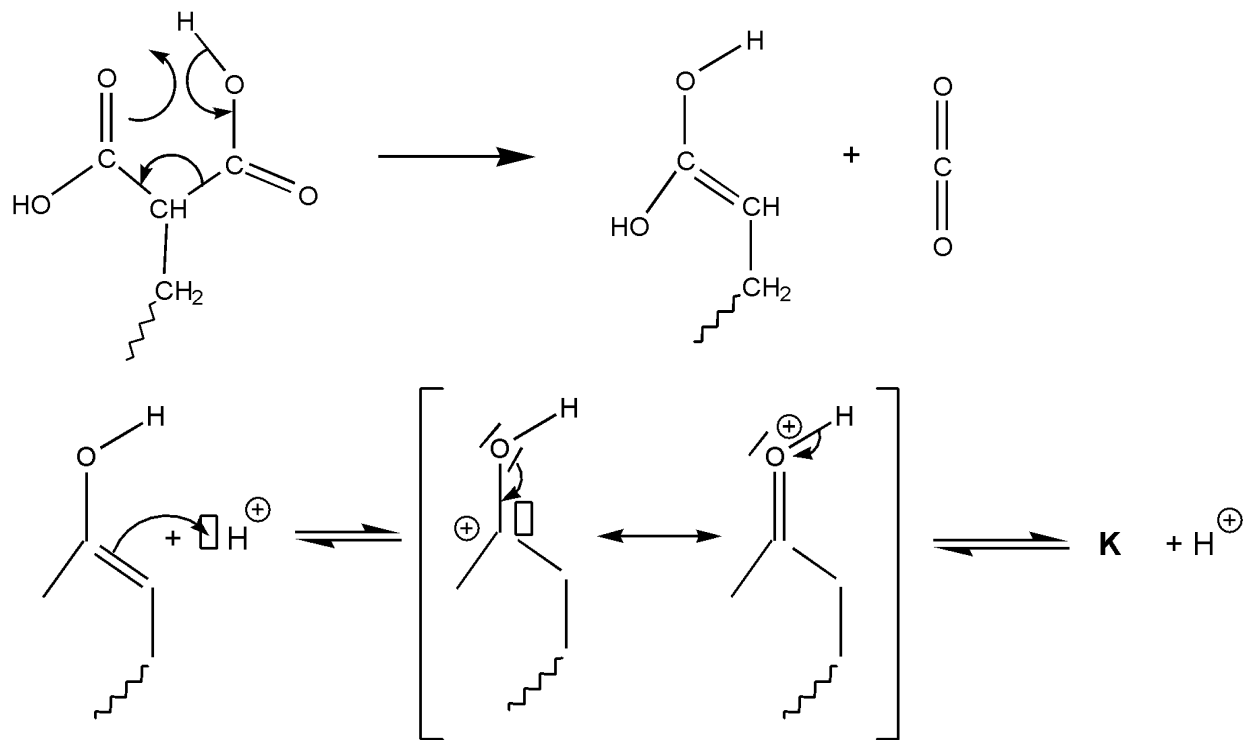


Le gaz dégagé est du dioxyde de carbone.

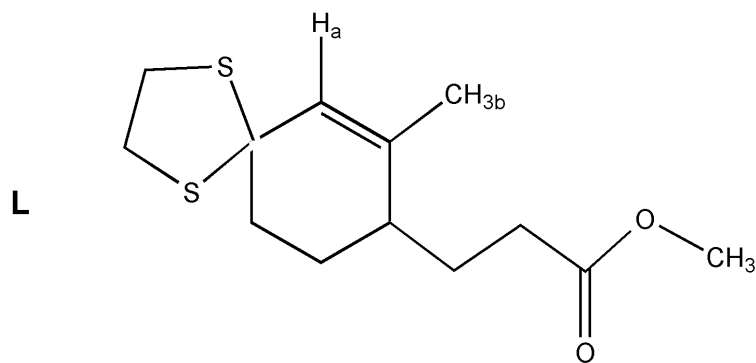
Estérification :



Ici aussi, le mécanisme est écrit avec la partie réagissante de la molécule. Il s'agit d'un transfert circulaire concerté à six centres



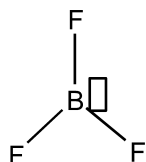
6.a)



H_a n'a pas de voisin ; les trois protons H_b sont équivalents et n'ont d'autres voisins que eux-mêmes, d'où les singulets obtenus. Le rapport d'intégration est en accord avec le nombre de protons 3 : 1.

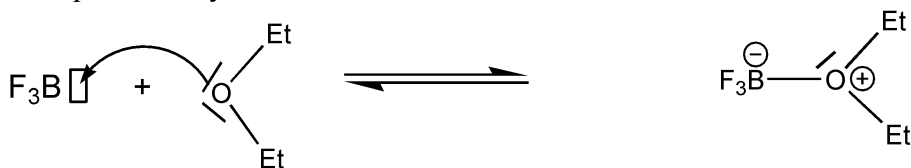
H_a sort à 5,6 ppm or $5,2 < 5,6 < 6,0$.

Les H_b sortent à 1,7 ppm or $1,6 < 1,7 < 2,1$



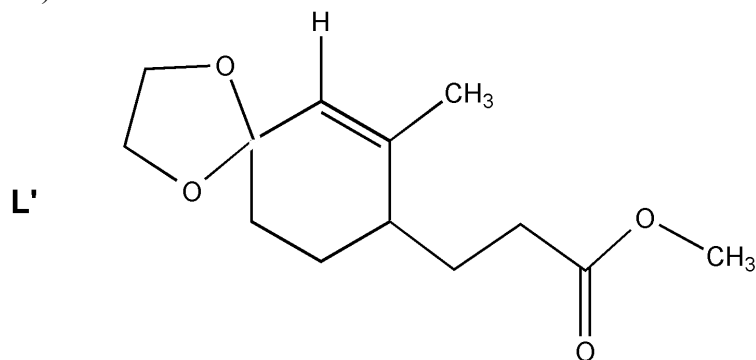
BF_3 est de type AX_3 , il a donc une géométrie plane trigonale.

BF_3 , possédant une lacune électronique, est un acide de Lewis, il peut donc réagir avec une base de Lewis telle que l'éthoxyéthane :



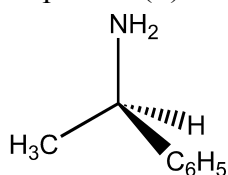
c) Il s'agit d'une activation électrophile par l'acide BF_3 , qui, en régissant avec l'oxygène du carbonyle accroît l'électrophilie du carbone fonctionnel.

d)

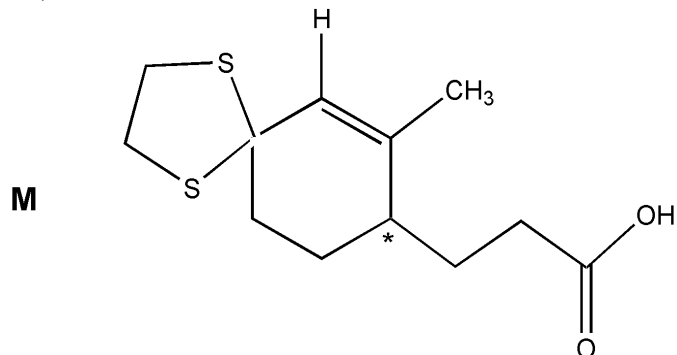


7.a) Le préfixe (R) est lié à une convention de nomenclature selon Cahn, Ingold et Prelog basée sur les numéros atomiques et des règles séquentielles.

Le préfixe (+) a une signification expérimentale. La substance étudiée est dextrogyre.

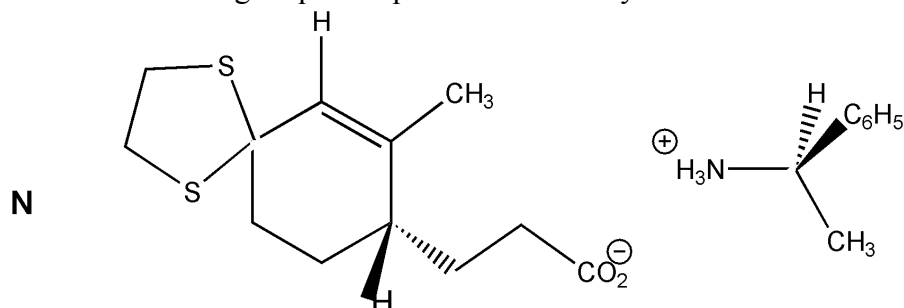


b)



M a un atome de carbone asymétrique noté C*. Ce composé n'est pas optiquement pur car le carbone asymétrique est formé en 3.b) à partir d'une structure plane, donc il existe sous deux configurations.

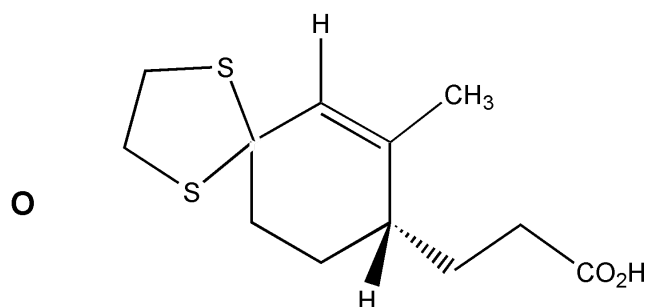
c) **N** est un composé ionique, à température de fusion élevée, donc, il est possible de l'obtenir cristallisé dans un solvant organique tel que l'acétate d'éthyle.

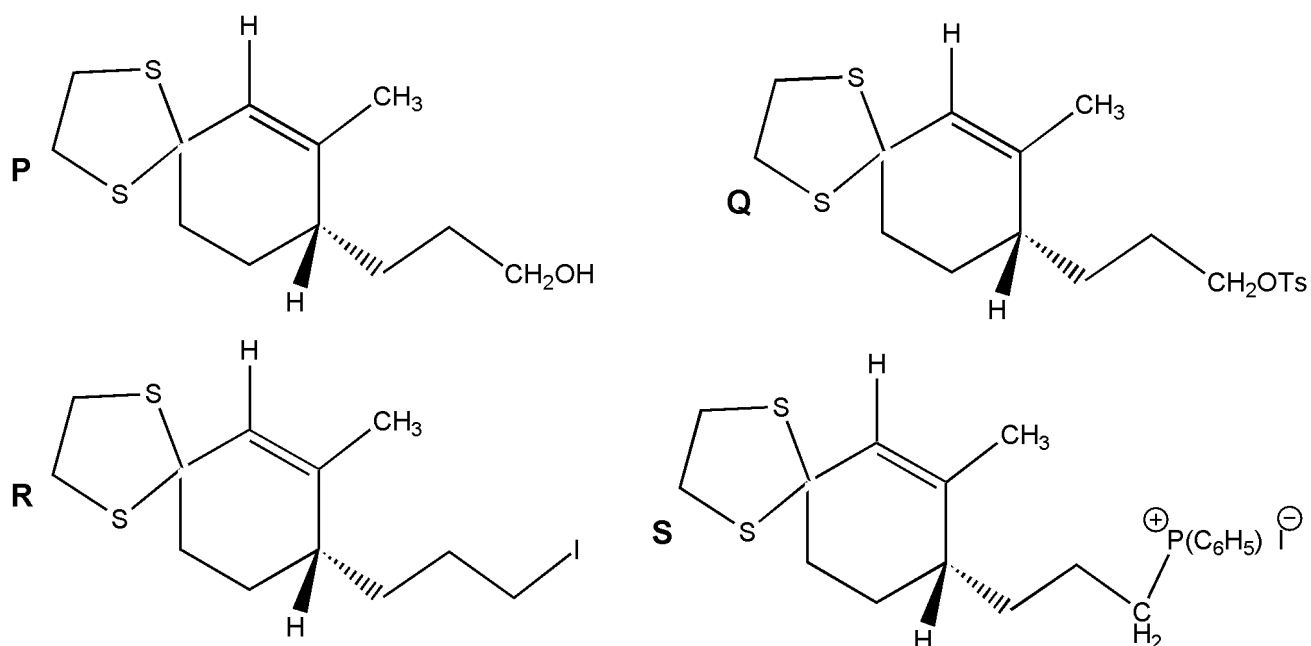


D'une part, une purification est nécessaire car, lors de toute précipitation, il y a piégeage de molécules étrangères (réactifs, par exemple) dans le solide.

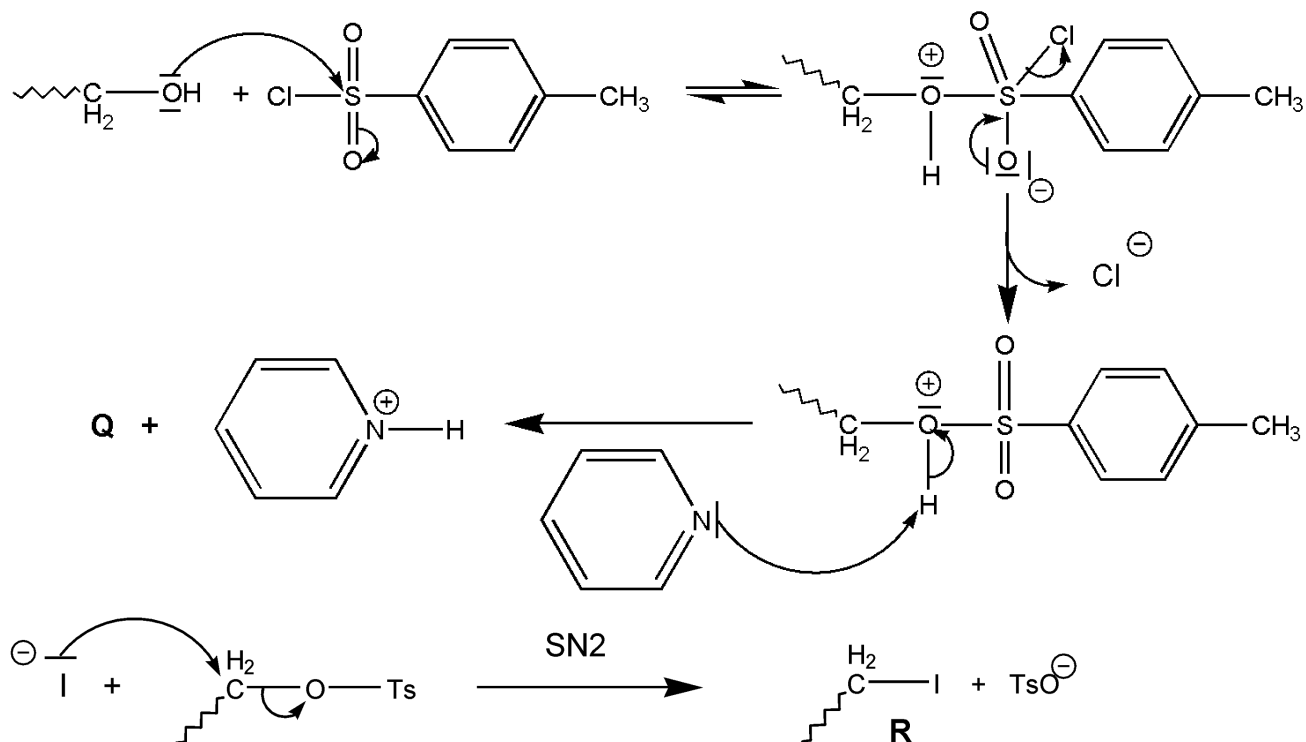
D'autre part, et c'est le point le plus important ici, le « sel » obtenu est un mélange de deux diastéréoisomères (S,R et R,R). Les solubilités différentes de ces deux stéréoisomères dans un solvant bien choisi permet de les séparer et, dans le cas étudié, de recueillir le seul diastéréoisomère solide (R,R).

d) Par « résolution » du racémique ou séparation énantiomérique, on obtient qu'un seul stéréoisomère :



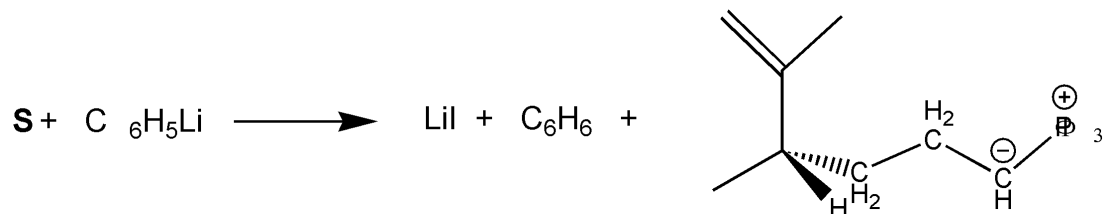


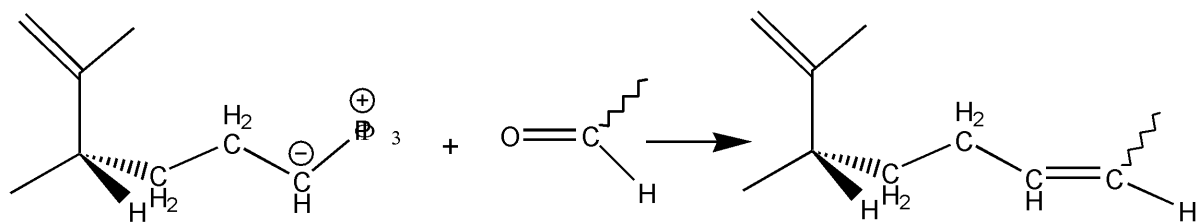
b) En ne s'intéressant qu'à la partie réactive de la molécule :



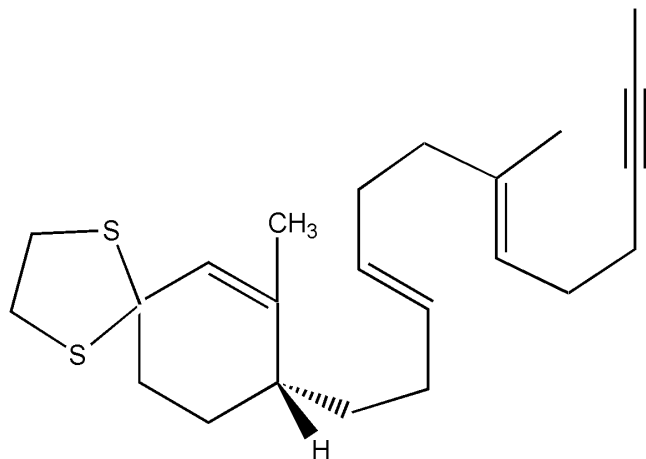
c) Il s'agit d'une substitution nucléophile bimoléculaire sur un atome de carbone primaire ; I^- est un bon nucléofuge et P_3 est un bon nucléophile.

9. On obtient le mélange **T** et **T'** par une réaction de Wittig.

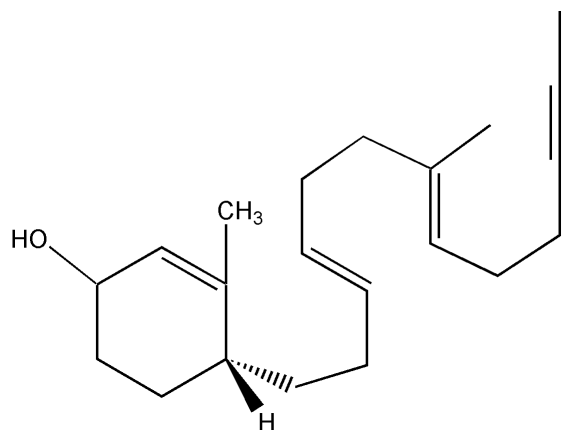




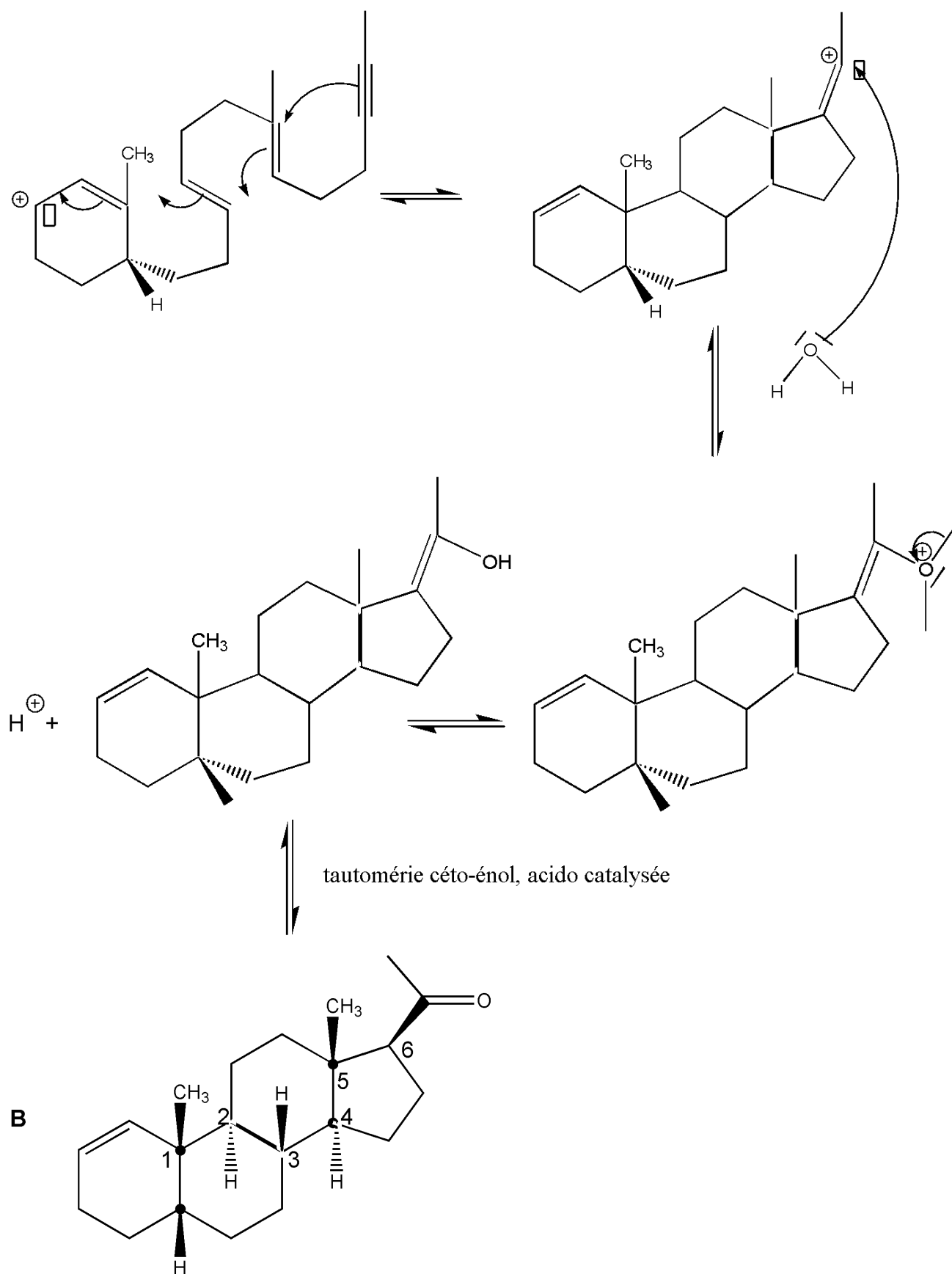
Le produit **T** obtenu s'écrit :



10.a)
L'alcool **A** est :

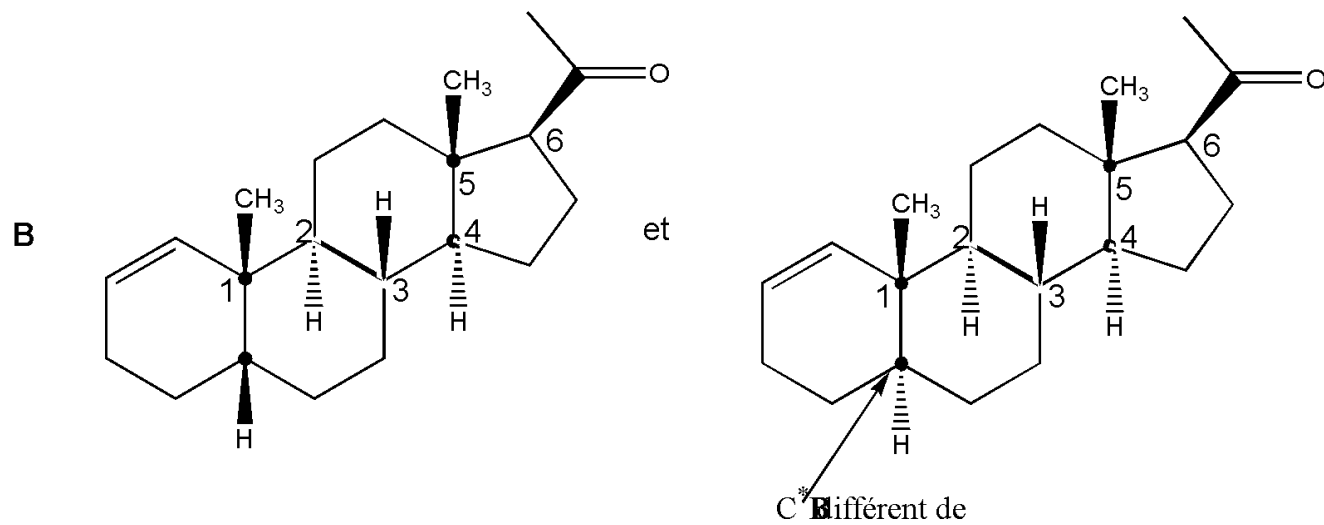


La protonation de l'atome d'oxygène du groupe alcool, suivie d'une élimination d'eau conduit au carbocation :



b) Au cours de cette étape six atomes de carbone asymétriques sont créés et contrôlés. Dans la représentation précédente, ils sont numérotés de 1 à 6.

c) En partant de **M**, on aurait un mélange de deux diastéréoisomères qui diffèrent par un atome de carbone asymétrique :



II – Dosages par spectrophotométrie UV – visible.

Première partie : généralités

1. $A = \log(I_0/I)$ loi de Beer – Lambert : $A = \epsilon l c$

2 $\epsilon = 2,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ $A \leq 2 \Rightarrow c \leq 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

On ne peut étudier que des solutions diluées.

3. $A = \sum A_i = l (\sum \epsilon_i c_i)$

Dans le cas de deux composés : $A = l (\epsilon_1 c_1 + \epsilon_2 c_2)$

$$c_i = \frac{n_i}{V} = x_i \frac{n_{\text{tot}}}{V} = x_i c_0$$

$$A = l c_0 [\epsilon_1 x_1 + \epsilon_2 (1-x_1)]$$

4. L'absorption UV-visible correspond à une transition électronique d'un niveau occupé à un niveau vacant (la transition doit être permise), niveaux d'énergie tels que $\Delta E = h\nu$, ν fréquence de l'onde électromagnétique, située dans l'UV ou le visible ici. Les composés aromatiques possèdent de nombreux niveaux π et π^* , et absorbent généralement dans l'UV. La multiplication du nombre d'électrons π conjugués abaisse généralement l'écart d'énergie ΔE , l'absorption se fait alors dans le visible, ces composés sont colorés.

Deuxième partie : dosage d'un acide faible

1. Deux raisons à la faible amplitude du saut de pH :

- le pK_a élevé (acide faible) : le pH à la demi-équivalence est de l'ordre de pK_a
- la faible concentration de l'acide : au double de l'équivalence, la solution obtenue est sensiblement une solution de soude de concentration c_0 , de pH de l'ordre de $14 + \log c_0$.

Le saut de pH est plus faible si pK_a est élevé et c_0 plus faible.

2. $\text{pH} = pK_a$ à la demi-équivalence si $[\text{HA}] = [\text{A}^-]$ (vérifié sur la simulation) ; cela suppose la réaction de dosage quantitative (les courbes de % sont ici quasiment des droites, la condition est remplie), et les réactions de HA et A^- avec l'eau ainsi que l'autoprotolyse de l'eau négligeables devant celle du dosage.

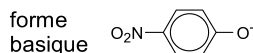
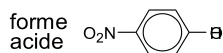
La détermination du pK_a par cette méthode nécessite une lecture de la valeur du pH à la demi-équivalence, donc nécessite de repérer l'équivalence avec précision, ce qui n'est pas le cas ici.

Pour $0 \leq x \leq 1$,
$$\text{pH} = pK_a + \log \frac{x}{1-x} \quad \frac{d\text{pH}}{dx} = \frac{1}{2,3 \cdot x \cdot (1-x)}$$

$$\left(\frac{d\text{pH}}{dx} \right)_{x=0,5} = 1,74$$

$$\Delta x = 0,05 \Rightarrow \Delta \text{pH} = 0,087 \quad \text{d'où} \quad \Delta pK_a \approx 0,1$$

3. À $\text{pH} = 6$ ($pK_a - 1$), l'absorption à 390 nm est faible, elle augmente avec le pH. C'est la forme basique qui absorbe à cette longueur d'onde. La forme acide absorbe à 310 nm (absorption d'autant plus importante que le pH est faible).



4. Le point isobestique est le point d'intersection des courbes

d'après I.3. $A = l c_0 [\epsilon_{\text{BH}}(1-\alpha) + \epsilon_{\text{B}}\alpha]$ (cf. notation du II.5.)

α étant le coefficient de dissociation de l'acide (BH)

Pour $\lambda = \lambda_{\text{iso}} \approx 330 \text{ nm}$, $\epsilon_{\text{BH}} = \epsilon_{\text{B}}$ d'où $A = \epsilon_{\text{BH}} l c_0 \forall x_{\text{BH}}$ donc $\forall \text{pH}$.

5. (a) $A_1 = l c_0 [\epsilon_{1,\text{BH}}(1-\alpha) + \epsilon_{1,\text{B}}\alpha]$ (b) $A_2 = l c_0 [\epsilon_{2,\text{BH}}(1-\alpha) + \epsilon_{2,\text{B}}\alpha]$

(a) $\times \epsilon_{2,\text{BH}} - \text{(b)} \times \epsilon_{1,\text{BH}} \rightarrow$ (a') $A_1 \cdot \epsilon_{2,\text{BH}} - A_2 \cdot \epsilon_{1,\text{BH}} = l c_0 \alpha (\epsilon_{1,\text{B}} \cdot \epsilon_{2,\text{BH}} - \epsilon_{2,\text{B}} \cdot \epsilon_{1,\text{BH}})$

(a) $\times \epsilon_{2,\text{B}} - \text{(b)} \times \epsilon_{1,\text{B}} \rightarrow$ (b') $A_1 \cdot \epsilon_{2,\text{B}} - A_2 \cdot \epsilon_{1,\text{B}} = l c_0 (1-\alpha) (\epsilon_{1,\text{BH}} \cdot \epsilon_{2,\text{B}} - \epsilon_{2,\text{BH}} \cdot \epsilon_{1,\text{B}})$

(a') - (b') $\rightarrow A_1 (\epsilon_{2,\text{B}} - \epsilon_{2,\text{BH}}) = A_2 (\epsilon_{1,\text{B}} - \epsilon_{1,\text{BH}}) - l c_0 (\epsilon_{1,\text{B}} \cdot \epsilon_{2,\text{BH}} - \epsilon_{2,\text{B}} \cdot \epsilon_{1,\text{BH}})$

La courbe $A_1 = f(A_2)$ doit être une droite, ce qui est vérifié par les données expérimentales.

6. d'après (a) : $A_1 - \text{lc}_0 \varepsilon_{1,BH} = \text{lc}_0 (\varepsilon_{1,B} - \varepsilon_{1,BH}) \alpha$ (a")

$A_1 - \text{lc}_0 \varepsilon_{1,B} = \text{lc}_0 (-\varepsilon_{1,B} + \varepsilon_{1,BH}) (1 - \alpha)$ (b")

(a")/(b") $\rightarrow \frac{\alpha}{1 - \alpha} = \frac{A_1 - \text{lc}_0 \varepsilon_{1,BH}}{\text{lc}_0 \varepsilon_{1,B} - A_1} = \frac{[B]}{[BH]} = \frac{K_a}{[H^+]}$

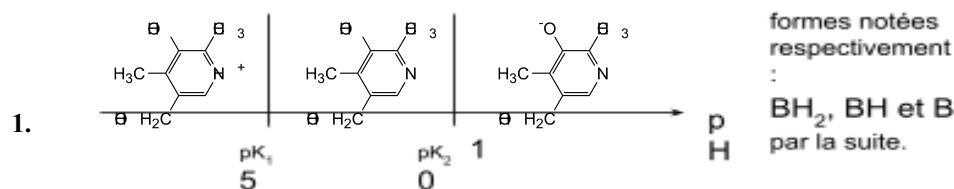
$\log \frac{A_1 - \text{lc}_0 \varepsilon_{1,BH}}{\text{lc}_0 \varepsilon_{1,B} - A_1} = \text{pH} - \text{p}K_a$

d'où

La courbe représentant f en fonction du pH est une droite, coupant l'axe des abscisses en $\text{pH} = \text{p}K_a$. La lecture graphique fournit $\text{p}K_a \approx 7,05$.

Cette méthode permet a priori d'espérer une bonne précision (intersection de deux droites de pentes nettement différentes). Cependant, la taille du graphe fourni ainsi que l'échelle choisie permettent-ils de faire mieux que 0,1 unité de $\text{p}K_a$, précision estimée au II.2. ? Nous guetterons avec intérêt le compte-rendu du jury de TP, pour voir si on ne reproche pas aux candidats le choix d'échelles inadaptées pour rendre compte de leurs mesures !

Troisième partie : application au dosage d'un acide faible



2.a Au point de départ, la solution ne contient que deux espèces :

- environ 80% de la forme BH_2 (courbe , décroissante entre 0 et 0,1 mL)
- environ 20% de la forme BH (courbe , croissante de 0 à 0,1 mL, puis décroissante)

2.b. La première acidité n'est pas très faible ($\text{p}K_1 \approx 5$), et les deux acidités assez nettement différentes ($\text{p}K \approx 5$), l'amplitude du premier saut sera de l'ordre de 5 unités pH (pH de l'ordre de 5 à la première demi-équivalence, de l'ordre de 10 à la deuxième demi-équivalence). En revanche, la deuxième acidité est plus faible que celle étudiée dans la seconde partie, avec la même concentration en acide : $10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$). L'étude précédente permet de conclure à l'absence d'un deuxième saut de pH voir II.1).

2.c. Les courbes % BH_2 et % BH d'une part, % BH et % B d'autre part, ne se coupent pas aux points de demi-équivalence, d'où $\text{pH} \neq \text{p}K_a$ aux demi-équivalences (0,05 et 0,15 mL)

3. La détermination des $\text{p}K_i$ par lecture du pH aux demi-équivalence est évidemment impossible ici !

4. L'existence d'un point isobestique suppose qu'il existe une longueur d'onde λ_{iso} pour laquelle on observe simultanément $\varepsilon_{BH_2} = \varepsilon_{BH} = \varepsilon_B$, ce qui est a priori peu probable, et non réalisé ici.

5. La branche de gauche de la figure 6 correspond à des valeurs croissantes simultanément pour A_3 et A_4 . D'après le tableau I, ces mesures correspondent aux valeurs de pH les plus faibles ; les deux formes prépondérantes sont alors les formes BH_2 et BH .

La branche de droite (A_4 décroissante et A_3 croissante et supérieure ou égale à 0,35) correspond aux valeurs de pH les plus élevées, elle est imputable au couple BH/B .

6. Les courbes de la figure 5 montrent que la première partie du dosage ne fait intervenir que le couple BH_2/BH (% $B = 0$ pour $V \leq 0,1 \text{ mL}$), et la seconde ($V \geq 0,1 \text{ mL}$) uniquement le couple BH/B (% $BH_2 = 0$). Sur chaque partie du dosage, on est donc dans le même cas que celui étudié au II.6. Des calculs analogues permettent d'établir les relations :

pour $V \leq 0,1 \text{ mL}$, $f_1 = \text{pH} - \text{p}K_1$

pour $V \geq 0,1 \text{ mL}$, $f_2 = \text{pH} - \text{pK}_2$

Le tracé des courbes correspondantes fournit les pK_i , de même qu'au **II.6.** :

$$\text{pK}_1 \approx 5,25 \quad \text{pK}_2 \approx 9,8 \quad (\text{voir courbes fin du corrigé})$$

Même discussion que plus haut pour la précision sur les pK_i .

Quatrième partie : étude cinétique de la diffusion membranaire

Remarque préliminaire : l'introduction évoque la diffusion des principes actifs de l'intérieur de la vésicule vers l'extérieur, alors que le problème étudie la diffusion des protons de l'extérieur vers l'intérieur, sans même l'écrire explicitement !

1. Le pH-mètre permet de mesurer le pH de la solution extérieure. Le pH à l'intérieur des vésicules est suivi par absorptiométrie grâce à la sonde indicatrice (cf. parties précédentes). Les valeurs obtenues seront différentes tant que dure la diffusion.

Le volume de la solution extérieure étant beaucoup plus important que le volume intérieur des vésicules, on peut admettre que le pH extérieur ne variera quasiment pas, alors que le pH intérieur variera au cours du temps. Les variations d'absorbance permettent donc de suivre l'évolution du pH à l'intérieur des vésicules, donc la vitesse de diffusion des protons à travers la membrane.

2. Les calculs du **II.6.** ont permis d'établir :

$$\frac{A - \text{lc}_0 \varepsilon_B}{\text{lc}_0 \varepsilon_{\text{BH}} - A} = \frac{[\text{H}^+]/c^0}{K_a} = \frac{h/c^0}{K_a} = \alpha h$$

✪ étant ici une constante (et non le coefficient de l'acide utilisé comme sonde de pH).

$$\alpha = \frac{1}{K_a c^0}$$

$c^0 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$ est la concentration de référence ; elle a été explicitement écrite ici pour éviter les problèmes de dimension (cf. question 4.)

3. La concentration h varie linéairement en fonction du temps !

4. $g = \alpha h = At + B$

Vitesse d'augmentation de la concentration des protons :

$$v = \frac{dh}{dt} = \frac{A}{\alpha} = \alpha K_a c^0 = 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

Une augmentation de $10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ de h durera 100 s, soit 1 min 40 s.

Courbes du **III.6.**, avec une précision approchant celle des graphes de l'énoncé !

