

**DS1 – Solutions (PCSI) + Complexes (PC)
Chimie organique (PCSI)**



Chaque problème sera rédigé sur une copie spécifique.
Le numéro du candidat sera clairement indiqué dans le coin supérieur de la copie.

1 – Synthèse de la coronatine

Données

Numéros atomiques $_{13}\text{Al}$ $_{17}\text{Cl}$

Table de nombres d'ondes caractéristiques en spectroscopie d'absorption IR :

Liaison	Nombre d'onde (cm^{-1})	Intensité
O – H alcool libre	3500 - 3700	F (fine)
O – H alcool lié	3200 - 3400	F (large)
O – H carboxylique	2500 - 3200	F ou m (large)
C – H	2800 - 3100	F ou m
C = O ester	1700 - 1740	F
C = O aldéhyde et cétone	1650 - 1730	F
C = C alcène	1640 - 1680	m

Déplacements chimiques caractéristiques en spectroscopie de RMN ^1H

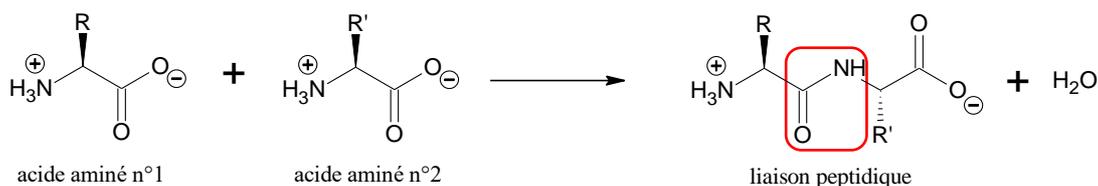
H	Déplacement chimique δ
O–H (alcool)	0,7 – 5,5
CH–OH	3,4 – 3,7
HC=C (alcène)	4,5 – 6,0
OCH ₃	3,3 – 3,7
CCH ₃	0,9 – 1,1
RCH=O (aldéhyde)	9,5 – 10,0

• **Banque de transformations (pas encore abordées dans le cadre du programme)**

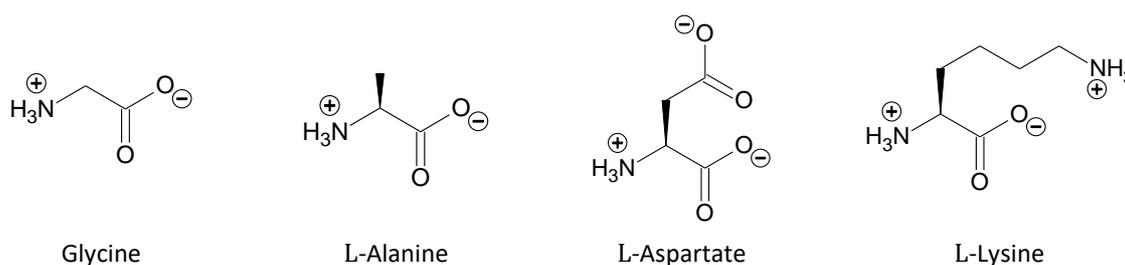
Protonation d'un dérivé éthylénique (ceci n'est pas une transformation mais une étape élémentaire de mécanisme réactionnel)	
Hydrolyse d'ester en présence d'une base forte	
Formation d'un chlorure d'acyle	
Acylation d'une amine	
Action du chlorure de mésyle sur un alcool	

• **Information sur les protéines**

Les holoprotéines sont des associations d'acides α -aminés liés par ce que les biologistes appellent « liaisons peptidiques »



Les acides α -aminés se distinguent par la nature de leur chaîne latérale (notée R ou R' ci-dessus). On donne ci-dessous les structures au pH physiologique de quelques acides aminés courants :



Les oxylipines forment une famille d'espèces chimiques dont la biosynthèse est effectuée à partir de deux acides gras polyinsaturés que l'on retrouve dans les membranes cellulaires végétales : les acides α -linoléique et hexadécatriénoïque. Au sein de ces oxylipines, on trouve une phytotoxine produite par la bactérie *Pseudomonas syringae*, la Coronatine **P**. Elle est constituée de deux sous-parties résultant du couplage peptidique entre l'ester coronamique **N** et l'acide coronafacique **M**. La Coronatine **P** a des propriétés herbicides intéressantes. Sa synthèse totale a fait l'objet de plusieurs propositions. Nous nous proposons d'étudier ici une version simplifiée de la voie de synthèse (**Figure 1**) proposée par LITTELSON et ses collaborateurs en 2018 (*Nature Communications*, 2018, 1105).

Les deux sous-parties **M** et **N** de la Coronatine **P** sont synthétisées de manière indépendante puis couplées en fin de synthèse. On parle alors de synthèse convergente en opposition à la synthèse linéaire.

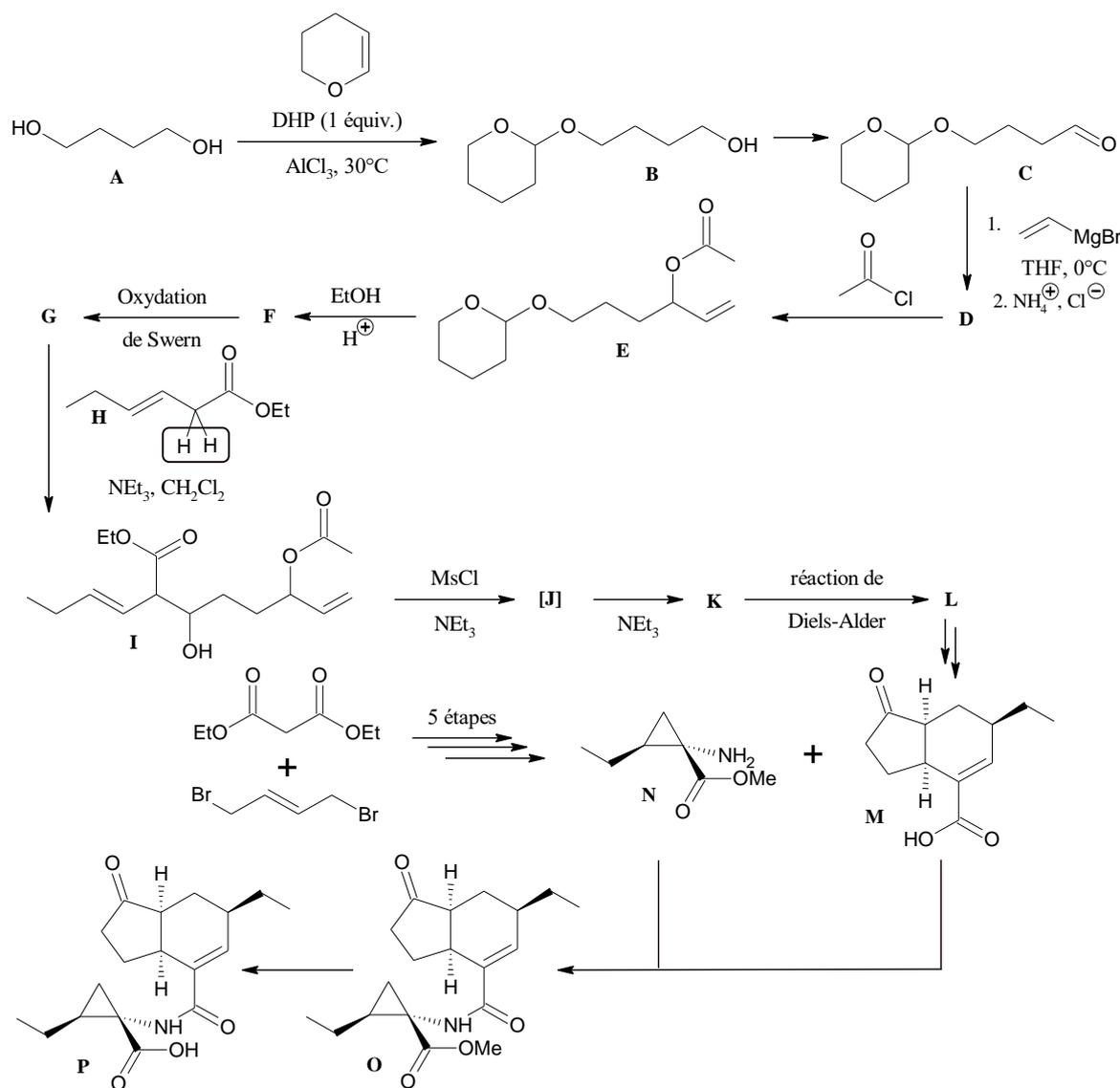


Figure 1 – Schéma de synthèse de la Coronatine **P** développé par LITTELSON

- Déterminer les descripteurs stéréochimiques des atomes de carbone asymétriques du cycle à trois atomes de la Coronatine **P**.

La première étape de la synthèse utilise comme réactif le butane-1,4-diol **A** et un équivalent de dihydropyrane (DHP) pour conduire à l'espèce **B** en présence de trichlorure d'aluminium AlCl_3 comme catalyseur. Plus traditionnellement, les synthèses mettent en œuvre l'acide para-toluène sulfonique (APTS) comme catalyseur acide. L'étape de transformation **A** \rightarrow **B** constitue une protection d'alcool dans la stratégie de synthèse développée par LITTELSON.

- Représenter un schéma de LEWIS pour le trichlorure d'aluminium AlCl_3 . Qualifier sa réactivité.
- En utilisant le formalisme des flèches courbes pour modéliser la protonation du DHP, montrer que trois intermédiaires réactionnels (deux carbocations et un ion oxonium) peuvent être formés. Comparer la stabilité de deux carbocations possibles.

- Superposer sur un profil énergétique $E_p = f(CR)$ les chemins réactionnels pour la formation de ces trois intermédiaires réactionnels à partir du DHP et d'un acide (modélisé par un proton H^+), justifier succinctement, que, sous contrôle cinétique, l'un des deux carbocations est formés plus vite que l'autre.
- En déduire un mécanisme réactionnel pour la transformation **A** → **B** en présence d'un acide.
- Représenter les stéréoisomères de configuration de **B** formés lors de cette étape. Préciser la relation de stéréoisomérisie qui les lie et indiquer, en justifiant, dans quelles proportions ils sont obtenus.
- Indiquer si la spectroscopie de RMN 1H permet de distinguer les stéréoisomères formés.
- Citer d'autres voies de protection d'alcools primaires. Justifier l'intérêt d'avoir développé plusieurs modes de protection des alcools.
- Montrer que la transformation **B** → **C** constitue une oxydation du carbone. Justifier votre réponse par un calcul de nombre d'oxydation.
- Proposer des conditions opératoires pour la transformation **B** → **C** et justifier que le choix du réactif oxydant et du milieu réactionnel fasse l'objet d'une attention particulière.

La transformation **B** → **C** est suivie par chromatographie sur couche mince de gel de silice. L'éluant est un mélange de dichlorométhane CH_2Cl_2 et d'éthanoate d'éthyle $CH_3CO_2CH_2CH_3$.

- Rappeler le principe d'une chromatographie sur couche mince. Justifier l'intérêt de choisir comme éluant un mélange de deux solvants.
- Prévoir, en justifiant, un classement des rapports frontaux des espèces **B** et de **C**.
- Indiquer en quoi la spectroscopie d'absorption IR permet de suivre l'avancement de la transformation **B** → **C**.

La transformation **C** → **D** sert à allonger la chaîne carbonée grâce à l'action d'un organomagnésien mixte.

- Écrire l'équation de réaction modélisant la préparation du bromure de vinylmagnésium $H_2C = CHMgBr$.
- Proposer une explication à la difficulté d'insertion du magnésium. En déduire l'intérêt de privilégier ici le tétrahydrofurane THF ($T_{éb} \sim 70^\circ C$), bien que plus cher, par rapport à l'éther diéthylique Et_2O ($T_{éb} \sim 35^\circ C$).
- Rappeler les conditions opératoires particulières retenues pour une synthèse magnésienne pour qu'elle fournisse l'organomagnésien mixte avec un bon rendement et que l'opérateur soit en sécurité.
- Proposer un mécanisme réactionnel schématique pour la transformation **C** → **D**.
- Justifier l'utilisation d'une solution aqueuse acide plutôt que de l'eau pour réaliser l'hydrolyse finale. Justifier l'utilisation privilégiée du chlorure d'ammonium comme acide plutôt que l'acide chlorhydrique concentré.
- Nommer la nouvelle famille de fonction à laquelle appartient l'espèce **E**. Identifier le rôle joué par le réactif alcool.

La transformation **E** → **F** constitue une déprotection de l'alcool primaire.

- Nommer la famille de fonction ayant servi à protéger l'alcool primaire depuis la synthèse de l'espèce **B**. Indiquer si cette famille de fonction est stable en présence d'un acide.
- Représenter l'espèce chimique **F** ainsi que l'acétal co-produit la transformation **E** → **F**.
- Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation **E** → **F**.
- Écrire l'équation de réaction qui modélise la transformation **E** → **F**. Proposer des conditions opératoires pour mener cette transformation avec un bon rendement.

La transformation $F \rightarrow G$ est une oxydation de la fonction alcool primaire. L'espèce produite G n'est soluble en phase aqueuse, même lorsqu'un acide ou une base y est ajouté.

24. Proposer, en justifiant la réponse, une structure pour l'espèce chimique G .

La transformation $G + H \rightarrow I$ correspond à l'addition nucléophile d'un carbanion sur une espèce carbonylée, suivi d'une protonation.

25. Justifier, par l'écriture de formules mésomères, le caractère relativement favorable de la déprotonation de l'espèce chimique H au niveau de l'un des deux atomes d'hydrogène encadrés.
26. Représenter le mécanisme réactionnel de formation de I à partir de la base conjuguée de H étudiée à la question précédente. Représenter les stéréoisomères de configuration formés de l'espèce I si le réactif G est introduit sous forme énantiopure avec configuration (R). Préciser la relation de stéréoisomérisie entre les entités représentées.

Lors de la transformation de I ($C_{16}H_{26}O_5$) en K ($C_{16}H_{24}O_4$) par l'intermédiaire du chlorure de mésyle $MsCl$ (CH_3SO_2Cl) en présence de triéthylamine Et_3N , un intermédiaire $[J]$ est formé sans être isolé.

27. Nommer la famille de fonction à laquelle appartient l'intermédiaire $[J]$. Indiquer le rôle de la triéthylamine NEt_3 lors de la transformation $I \rightarrow [J]$. En déduire une équation de réaction pour modéliser la transformation $I \rightarrow [J]$.

Le spectre de RMN 1H de l'espèce K fait apparaître un nouveau signal de déplacement chimique voisin de 7 ppm.

28. Qualifier la transformation $I \rightarrow K$ grâce à une analyse des formules moléculaires fournies. Rappeler l'intérêt de la formation préalable de l'intermédiaire $[J]$.
29. Sans préciser sa configuration, représenter la structure de l'espèce chimique K . Justifier la régiosélectivité de la transformation $[J] \rightarrow K$. Interpréter le déplacement chimique important du nouveau signal.
30. Écrire le mécanisme réactionnel de la formation de l'espèce K à partir de $[J]$.

L'étape clé de la synthèse de l'acide M est une réaction de DIELS-ALDER intramoléculaire (**Figure 2**) conduisant à la formation de l'espèce L . Cette réaction est une cycloaddition au cours de laquelle un dérivé éthylénique s'additionne sur un diène conjugué pour conduire à un dérivé du cyclohexène :

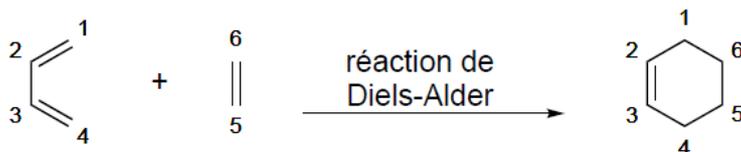


Figure 2 – Schéma de principe d'une réaction de Diels-Alder

31. À partir de l'équation de réaction ci-dessus, déduire la structure plane de l'espèce L .
32. En vous aidant éventuellement de la banque de réaction, proposer une séquence de plusieurs transformations permettant la transformation $L \rightarrow M$.

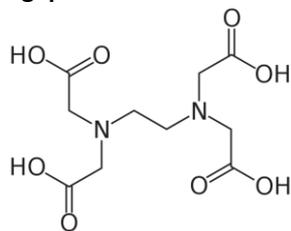
La Coronatine P est capable de se lier, par l'intermédiaire de liaisons hydrogène, à des récepteurs protéiniques du jasmin, induisant des effets délétères sur la plante.

33. Reproduire sur la copie la structure fournie de la coronatine et indiquer les sites permettant l'établissement de liaisons hydrogène en distinguant les sites donneurs et les sites accepteurs de liaison hydrogène.
34. Modifier la structure précédente de la coronatine pour indiquer sa forme prépondérante au pH physiologique. Nommer les autres interactions que la coronatine peut établir avec la protéine.

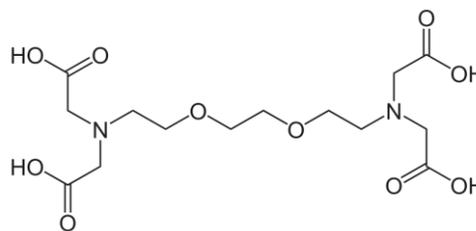
2 – Autour du calcium et parfois de ligands polydentate

Données

- Formules topologiques de l'EDTA et de l'EGTA :



EDTA



EGTA

- Constantes d'acidité (à 298 K, sous forme de pKa)

- EDTA
 - Couple $H_2Y^{2-}(aq)/HY^{3-}(aq)$ $pK_{a3} = 6,1$
 - Couple $HY^{3-}(aq)/Y^{4-}(aq)$ $pK_{a4} = 10,2$
- EGTA
 - Couple $HZ^{2-}(aq)/HZ^{3-}(aq)$ $pK_{a3} = 8,9$
 - Couple $HZ^{3-}(aq)/Y^{4-}(aq)$ $pK_{a4} = 9,4$
- Dioxyde de carbone
 - Couple $CO_2(aq)/HCO_3^-(aq)$ $pK_{a1} = 6,4$
 - Couple $HCO_3^-(aq)/CO_3^{2-}(aq)$ $pK_{a2} = 10,4$
- Ammonium
 - Couple $NH_4^+(aq)/NH_3(aq)$ $pK_a = 9,2$

- Constantes thermodynamique d'équilibre à 25 °C

- Constante de formation globale du complexe calcium-EDTA

$$Ca^{2+}(aq) + Y^{4-}(aq) = CaY^{2-}(aq) \quad \log(\beta) = 10,6$$
- Constante de dissolution du dioxyde de carbone

$$CO_2(g) = CO_2(aq) \quad K_1 = 10^{-1,5}$$
- Produit de solubilité du carbonate de calcium

$$CaCO_3(s) = Ca^{2+}(aq) + CO_3^{2-}(aq) \quad K_s = 10^{-8,3}$$

- Masses molaires atomiques (en $g \cdot mol^{-1}$)

H	C	O	Ca
1,0	12	16	40

Calcaire et pH

- Justifier, sans calcul, que la solubilité du carbonate de calcium est une fonction du pH.
- Établir l'expression de la solubilité du carbonate de calcium en fonction de la concentration en ion oxonium imposée au milieu.
- Calculer la solubilité du carbonate de calcium dans une solution de pH imposé à 8,4 à partir d'une expression simplifiée de la solubilité.

Action du dioxyde de carbone sur le carbonate de calcium

38. Calculer la concentration du dioxyde de carbone dissous $\text{CO}_2(\text{aq})$ à l'équilibre chimique si la pression partielle du dioxyde de carbone gazeux est maintenue égale à $P_{\text{CO}_2} = 0,10$ bar. En déduire le pH de la solution aqueuse ainsi obtenue.
39. En déduire l'effet d'une dissolution de dioxyde de carbone dans l'eau sur la solubilité du carbonate de calcium. Écrire l'équation de réaction modélisant l'action du dioxyde de carbone gazeux sur le calcaire (modélisé par le carbonate de calcium), le pH de la solution à l'équilibre étant légèrement basique.
40. Déterminer la valeur de la constante thermodynamique d'équilibre associée à cette réaction à 25 °C.
41. Citer une manifestation terrestre contemporaine du phénomène décrit ici.

Méthode d'accès au produit de solubilité

La transposition au laboratoire de l'étude précédente permet de mesurer, de façon originale, la valeur du produit de solubilité du carbonate de calcium. Le protocole mis en œuvre est décrit ci-dessous :

Dans un réacteur fermé contenant une atmosphère contrôlée en dioxyde de carbone, on place 100 mL d'eau et un large excès de carbonate de calcium. La solution est laissée pendant plusieurs heures à température constante de 20 °C.

Ensuite, un échantillon de la solution de volume $V_{\text{essai}} = 10,0$ mL est prélevé pour procéder à un titrage de l'ion calcium au moyen d'une solution d'EDTA de concentration C_{EDTA} en présence de tampon ammoniacal de pH = 9 (solution aqueuse concentrée de chlorure d'ammonium (NH_4^+ , Cl^-) et d'ammoniac (NH_3)). Les valeurs des volumes équivalents mesurés pour chaque valeur de pression partielle en dioxyde de carbone imposée sont reproduites ci-dessous.

$P(\text{CO}_2)$ en bar	C_{EDTA} ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	V_{eq} (mL)
0,00039	1,0	5,1
0,010	1,0	15,0
0,040	1,0	23,8
0,070	3,0	9,6
0,10	3,0	10,8
0,13	3,0	11,8
0,15	3,0	12,3
0,18	3,0	13,1

42. Écrire, en tenant compte du pH imposé par la solution tampon, l'équation de la réaction support du titrage de l'ion calcium.
43. Montrer que la connaissance de la valeur, à l'équilibre chimique, de la concentration de l'ion calcium permet de calculer la valeur du produit de solubilité à la température de l'expérience.
44. Déterminer la valeur du produit de solubilité en prenant appui sur une construction graphique et sur l'ensemble des valeurs issues de l'étude.
45. Justifier que les expérimentateurs aient modifié la concentration C_{EDTA} pendant la série d'expériences.

Préparation d'un tampon ammoniacal

La méthode de titrage de l'ion calcium utilise une solution tampon. L'objectif de cette sous-partie est d'élaborer un protocole opératoire de préparation d'une solution tampon constituée d'un acide et de sa base conjuguée dans de l'eau. La concentration totale en quantité de matière de l'acide et de sa base conjuguée est notée C_{tot} .

Le pouvoir tampon β est défini par la relation $\beta = \frac{dC_b}{dpH}$ dans laquelle dC_b représente la concentration élémentaire apportée d'une base forte dans la solution. Son expression simplifiée est reproduite ci-après (les concentrations standard C° ont été *exceptionnellement* omises et la concentration de l'ion oxonium $[H^+]$ est notée h pour alléger l'expression) :

$$\beta = \ln(10) \cdot \left(h + C_{\text{tot}} \frac{K_a h}{(K_a + h)^2} + \frac{K_e}{h} \right)$$

L'évolution du pouvoir tampon β en fonction du pH pour un tampon ammoniacal est représentée dans la **Figure 3** – Pouvoir tampon d'un tampon ammoniacal en fonction du pH (concentration totale égale $0,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). La concentration totale vaut $C_{\text{tot}} = 0,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

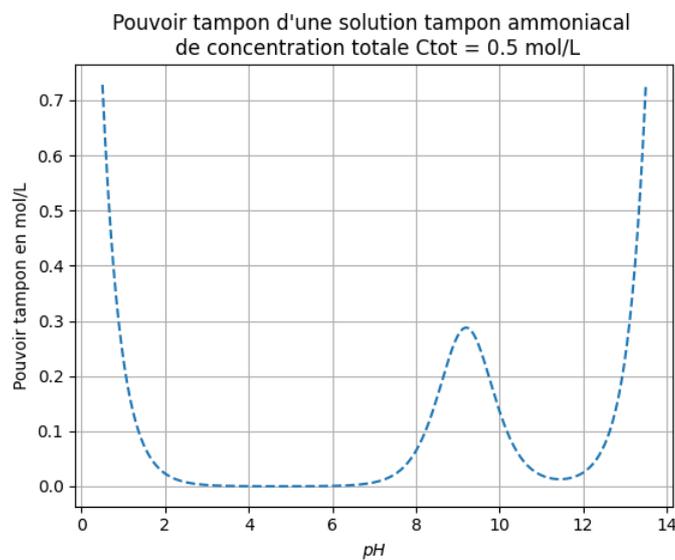


Figure 3 – Pouvoir tampon d'un tampon ammoniacal en fonction du pH (concentration totale égale $0,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

46. Une solution aqueuse de chlorure d'ammonium ($\text{NH}_4^+, \text{Cl}^-$) est perturbée par l'introduction d'hydroxyde de sodium (concentration apportée C_b). En utilisant une équation d'électroneutralité, établir l'expression suivante :

$$C_b = \frac{K_e}{h} + C_{\text{tot}} \frac{K_a}{K_a + h} - h$$

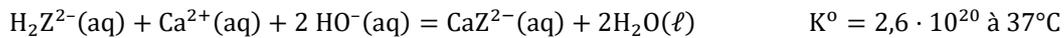
En déduire l'expression fournie du pouvoir tampon β .

47. Analyser la courbe de la **Figure 3** en lien avec l'expression littérale du pouvoir tampon.
48. Après avoir simplifié l'expression du pouvoir tampon, déterminer, par un calcul, les expressions des coordonnées (abscisse et ordonnée) du maximum local de la fonction $\beta = f(\text{pH})$.
49. En déduire un protocole de préparation d'environ 1 L de solution tampon à $\text{pH} = 9,2$ et de pouvoir tampon β égal à $0,15 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ par unité de pH à partir des solutions de votre choix.

Calcium en biologie

L'ion calcium, qui a une fonction de messenger dans de nombreux processus biologiques (influx nerveux, contraction musculaire), est l'ion dont la concentration intracellulaire est la mieux régulée. Elle se situe autour de $10^{-7} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ alors que la concentration extracellulaire est de l'ordre de $10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

Dans les conditions physiologiques, la formation du complexe CaZ^{2-} à partir de la dibase H_2Z^{2-} est modélisée par la réaction d'équation suivante :



50. Calculer la valeur du pH et celle de la concentration de l'ion calcium non complexé dans une solution obtenue par dissolution de $\text{K}_2[\text{CaZ}]$ (électrolyte fort) à la concentration $C = 1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

Pour certaines expériences mimant des conditions biologiques, il est nécessaire de préparer des solutions de concentration en ion calcium de l'ordre de $10^{-7} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Dans ce cadre, les méthodes par dilutions successives ne sont pas toujours adaptées.

Une méthode, moins intuitive mais plus pratique, a été décrite pour la première fois par MOINESCU et PUSCH. Leur méthode ne nécessite l'emploi que d'un pH-mètre.

Dans un premier temps, un mélange constitué de 10 mmol d'EGDA H_4Z , 19 mmol d'hydroxyde de potassium KOH et 9,5 mmol de carbonate de calcium CaCO_3 et 6 mL d'eau est chauffé à 90°C . Lorsque le dégagement gazeux cesse, le milieu est laissé à refroidir. L'ajout par portions de 10 μL d'une solution concentrée de potasse permet de ramener le pH à une valeur comprise entre 7 et 8.

51. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation menée.
52. Indiquer la composition de la solution à l'issue de cette première étape en précisant les quantités de matière des différentes espèces. Les transformations mises en jeu dans cette première partie seront supposées totales.

Dans un second temps, de petits volumes de 10 à 50 μL d'une solution de chlorure de calcium CaCl_2 (électrolyte fort) de concentration $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ce qui provoque une baisse du pH. Cette baisse de pH est alors compensée par introduction d'une petite portion de potasse pour ramener le pH entre 7 et 8. Un ajustement précis du pH n'est pas important tant qu'il demeure entre 6,5 et 8. Les introductions alternées des solutions de chlorure de calcium et de potasse sont poursuivies jusqu'à noter une absence de chute de pH.

53. Justifier que l'addition de chlorure de calcium provoque une baisse de pH de la solution.

La préparation d'une solution contenant l'ion calcium à une concentration fixée est opérée à partir d'une solution de $\text{K}_2[\text{CaZ}]$ préparée selon la méthode de MOINESCU et PUSCH, d'une solution d'EGTA sous forme H_2Z^{2-} et d'une solution tamponnée à $\text{pH} = 7,2$.

54. Calculer la concentration de l'ion calcium dans une solution formée par le mélange équimolaire de $\text{K}_2[\text{CaZ}]$ et d'EGTA en milieu tamponné à $\text{pH} = 7,2$.
55. Identifier la propriété d'une telle solution concernant l'ajout éventuel d'ion calcium.