

**ÉCOLES NORMALES SUPÉRIEURES
ÉCOLE NATIONALE DES PONTS ET CHAUSSÉES**

CONCOURS D'ADMISSION SESSION 2016

**FILIÈRE BCPST
COMPOSITION DE CHIMIE**

Épreuve commune aux ENS de Cachan, Lyon, Paris et à l'ENPC

Durée : 4 heures

L'utilisation des calculatrices n'est pas autorisée pour cette épreuve.

Autour de l'élément cérium et de la méthanotrophie

Ce problème s'articule autour de trois parties indépendantes et d'une dernière partie, ne pouvant être abordée indépendamment des parties B et C. La partie A s'intéresse aux propriétés physico-chimiques de l'élément cérium, tandis que la partie B présente quelques aspects du métabolisme du méthane par des organismes utilisant des enzymes comprenant un ou plusieurs centres métalliques. La partie C s'intéresse aux processus de métabolisation d'acides organiques catalysés par des composés du cérium. La partie D est axée sur l'étude d'un document scientifique et nécessite d'avoir abordé les parties B et C. Diverses données nécessaires aux applications numériques sont regroupées ci-après.

Données

Numéros atomiques : $Z(\text{H}) = 1$; $Z(\text{C}) = 6$; $Z(\text{N}) = 7$; $Z(\text{O}) = 8$; $Z(\text{Ce}) = 58$

Electronégativités sur l'échelle de Pauling : 2,2 (H) ; 2,55 (C) ; 3,44 (O) ; 1,83 (Fe)

$\ln 2 \sim 0,7$; $\ln 3 \sim 1$; $\ln 5 \sim 1,6$

Données thermodynamiques à 300 K :

Enthalpies standard de formation ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) :

$\Delta_f H^\circ(\text{H}_2\text{O}_{2(l)}) = -188$; $\Delta_f H^\circ(\text{H}_2\text{O}_{(l)}) = -286$; $\Delta_f H^\circ(\text{CH}_{4(g)}) = -75$; $\Delta_f H^\circ(\text{CH}_3\text{OH}_{(l)}) = -238$

Entropies molaires standard ($\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$) :

$S_m^\circ(\text{H}_2\text{O}_{2(l)}) = 92$; $S_m^\circ(\text{H}_2\text{O}_{(l)}) = 70$; $S_m^\circ(\text{CH}_{4(g)}) = 186$; $S_m^\circ(\text{CH}_3\text{OH}_{(l)}) = 127$

Energies de liaison ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) :

O-O (dans H_2O_2) : 210

Potentils standard d'oxydoréduction (V / ESH) :

$E^\circ(\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}) = 1,8$; $E^\circ(\text{NO}_3^-/\text{N}_2) = 1,2$; $E^\circ(\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-) = 0,8$; $E^\circ(\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_4) = 0,6$;
 $E^\circ(\text{CO}_2/\text{CH}_4) = 0,2$

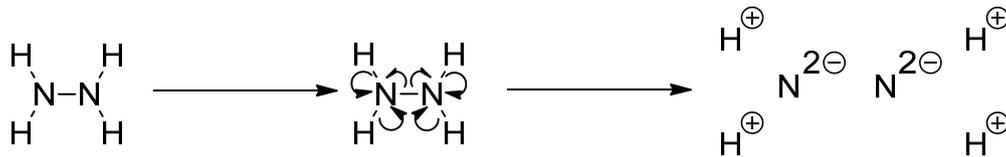
Constante de Faraday : $1 \text{ F} = 96\,500 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$, approximée ici à $1 \text{ F} \sim 10^5 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$

$(RT/F)\ln 10 \sim 60 \text{ mV}$

Nombre d'oxydation d'un élément au sein d'une entité polyatomique :

Le nombre d'oxydation d'un élément au sein d'un édifice polyatomique est défini comme étant la charge que porte cet élément en redistribuant les électrons des liaisons covalentes en accord

avec les électronégativités de chaque élément. Ce nombre se note en chiffres romains. Par exemple, dans le cas de la molécule d'hydrazine $\text{NH}_2\text{-NH}_2$, l'atome d'azote étant plus électronégatif que l'atome d'hydrogène, on lui redistribue les deux électrons de chaque liaison N-H ; dans le cas de la liaison N-N, les atomes liés étant identiques, on leur redistribue chacun un électron. On aboutit donc au décompte électronique qui suit :



Ainsi, le nombre d'oxydation de chaque atome d'hydrogène dans l'hydrazine est de +I, et le nombre d'oxydation de chaque atome d'azote est de -II.

Par extension, le nombre d'oxydation d'un élément au sein d'un édifice monoatomique correspond à la charge de cet atome (le nombre d'oxydation du sodium dans l'ion Na^+ est donc +I, noté $\text{Na}(+I)$ ou encore Na^I).

Tableau périodique des éléments (la « masse atomique relative » donnée pour chaque élément du tableau correspond à sa masse molaire atomique en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) :

GROUPE																		18																	
1	IIA																VIIIA																		
1 1.0079 H HYDROGÈNE																	2 4.0026 He HÉLIUM																		
2 3 6.941 Li LITHIUM	4 9.0122 Be BÉRYLLIUM															5 10.811 B BORE	6 12.011 C CARBONE	7 14.007 N AZOTE	8 15.999 O OXYGÈNE	9 18.998 F FLUOR	10 20.180 Ne NÉON														
3 11 22.990 Na SODIUM	12 24.305 Mg MAGNÉSIIUM															13 26.982 Al ALUMINIUM	14 28.086 Si SILICIUM	15 30.974 P PHOSPHORE	16 32.065 S SOUFRE	17 35.453 Cl CHLORE	18 39.948 Ar ARGON														
4 19 39.098 K POTASSIUM	20 40.078 Ca CALCIUM	21 44.956 Sc SCANDIUM	22 47.867 Ti TITANE	23 50.942 V VANADIUM	24 51.996 Cr CHROME	25 54.938 Mn MANGANÈSE	26 55.845 Fe FER	27 58.933 Co COBALT	28 58.693 Ni NICKEL	29 63.546 Cu CUIVRE	30 65.38 Zn ZINC	31 69.723 Ga GALLIUM	32 72.64 Ge GERMANIUM	33 74.922 As ARSENIC	34 78.96 Se SÉLÉNIUM	35 79.904 Br BROME	36 83.798 Kr KRYPTON																		
5 37 85.468 Rb RUBIDIUM	38 87.62 Sr STRONTIUM	39 88.906 Y YTTRIUM	40 91.224 Zr ZIRCONIUM	41 92.906 Nb NIOBIUM	42 95.96 Mo MOLYBDÈNE	43 (98) Tc TECHNÉTIUM	44 101.07 Ru RUTHÉNIUM	45 102.91 Rh RHODIUM	46 106.42 Pd PALLADIUM	47 107.87 Ag ARGENT	48 112.41 Cd CADMIUM	49 114.82 In INDIUM	50 118.71 Sn ÉTAIN	51 121.76 Sb ANTIMOINE	52 127.60 Te TELLURE	53 126.90 I IODE	54 131.29 Xe XÉNON																		
6 55 132.91 Cs CÉSIIUM	56 137.33 Ba BARYUM	57-71 La-Lu Lanthanides	72 178.49 Hf HAFNIUM	73 180.95 Ta TANTALE	74 183.84 W TUNGSTÈNE	75 186.21 Re RHÉNIUM	76 190.23 Os OSMIUM	77 192.22 Ir IRIDIUM	78 195.08 Pt PLATINE	79 196.97 Au OR	80 200.59 Hg MERCURE	81 204.38 Tl THALLIUM	82 207.2 Pb PLOMB	83 208.98 Bi BISMUTH	84 (209) Po POLONIUM	85 (210) At ASTATE	86 (222) Rn RADON																		
7 87 (223) Fr FRANCIUM	88 (226) Ra RADIUM	89-103 Ac-Lr Actinides	104 (267) Rf RUTHERFORDIUM	105 (268) Db DUBNIUM	106 (271) Sg SEABORGIUM	107 (272) Bh BOHRMIUM	108 (277) Hs HASSIUM	109 (276) Mt MEITNERIUM	110 (281) Ds DARMSSTADIUM	111 (280) Rg ROENTGENIUM	112 (285) Cn COPERNICIUM	113 (...) Uut UNUNTRIUM	114 (287) Fl FLEROVIUM	115 (...) Uup UNUNPENTIUM	116 (291) Lv LIVERMORIUM	117 (...) Uus UNUNSEPTIUM	118 (...) Uuo UNUNOCTIUM																		
																		57 138.91 La LANTHANE	58 140.12 Ce CÉRIUM	59 140.91 Pr PRASEODYME	60 144.24 Nd NÉODYME	61 (145) Pm PROMÉTHIUM	62 150.36 Sm SAMARIUM	63 151.96 Eu EUROPIUM	64 157.25 Gd GADOLINIUM	65 158.93 Tb TERBIUM	66 162.50 Dy DYSPROSIUM	67 164.93 Ho HOLMIUM	68 167.26 Er ERBIUM	69 168.93 Tm THULIUM	70 173.05 Yb YTTÉRIUM	71 174.97 Lu LUTÉTIUM			
																		89 (227) Ac ACTINIUM	90 232.04 Th THORIUM	91 231.04 Pa PROTACTINIUM	92 238.03 U URANIUM	93 (237) Np NEPTUNIUM	94 (244) Pu PLUTONIUM	95 (243) Am AMÉRICIUM	96 (247) Cm CURIUM	97 (247) Bk BERKÉLIUM	98 (251) Cf CALIFORNIUM	99 (252) Es EINSTEINIUM	100 (257) Fm FERMIUM	101 (258) Md MENDELÉVIUM	102 (259) No NOBÉLIUM	103 (262) Lr LAWRENCIUM			

Partie A - Propriétés du cérium (Ce)

A.1. Rappeler brièvement les règles permettant de déterminer la configuration électronique d'un atome à l'état fondamental.

A.2. Donner la configuration électronique attendue du cérium (on pourra utiliser une notation simplifiée de type [X](...) où « [X] » est la configuration électronique du gaz rare précédant le cérium dans le tableau périodique et « (...) » désigne le remplissage des orbitales de valence).

A.3. L'atome de cérium dans son état fondamental est-il dans ce cas paramagnétique ? Justifier.

A.4. A quelle famille du tableau périodique appartient-il ?

A.5. Déduire de la question A.2. le nombre d'oxydation maximal de l'élément cérium.

A.6. L'isotope le plus stable du cérium (abondance naturelle d'environ 89%) a un nombre de masse égal à 140.

A.6.1. Rappeler la signification du terme "isotope".

A.6.2. Déterminer en justifiant le nombre de neutrons de l'isotope précédemment mentionné.

A.7. Le cérium possède quelques isotopes radioactifs, dont l'un a un nombre de masse égal à 141 et un temps de demi-vie de l'ordre d'un mois ; il se décompose en outre par radioactivité β^- .

A.7.1. Ecrire l'équation-bilan de désintégration β^- de cet isotope.

A.7.2. Etablir une relation liant le temps de demi-vie de cet isotope à la constante de vitesse de désintégration β^- .

A.7.3. En déduire un ordre de grandeur de la valeur de cette constante de vitesse en unités du système international.

Partie B - A propos de la méthanotrophie

La méthanotrophie désigne la capacité à utiliser le méthane comme principale source de carbone et d'énergie au cours d'un cycle métabolique, le méthane étant *in fine* dégradé en dioxyde de carbone.

B.1. En milieu anaérobie aqueux, les organismes méthanotrophes peuvent dégrader le méthane en dioxyde de carbone à l'aide d'oxydants tels que l'ion nitrate NO_3^- , ce qui a pour conséquence

de produire l'ion nitrite NO_2^- . En milieu très acide, l'ion nitrite est ensuite transformé en diazote au cours du même type de processus.

B.1.1. Donner les structures de Lewis de l'ion nitrate et de l'ion nitrite ; proposer une géométrie pour ces espèces dans le cadre du formalisme VSEPR. Justifier.

B.1.2. Montrer que les processus décrits ci-dessus sont des procédés d'oxydoréduction.

B.1.3. Donner l'équation-bilan de la dégradation du méthane en dioxyde de carbone conjuguée à la réduction de l'ion nitrate en ion nitrite.

B.1.4. Donner l'équation-bilan de la dégradation du méthane en dioxyde de carbone conjuguée à la réduction de l'ion nitrite en diazote. Quel est, qualitativement, l'effet du pH sur l'avancement à l'équilibre de la réaction ?

B.1.5. Donner un ordre de grandeur de la valeur de la constante d'équilibre de la réaction de la question B.1.3 à 25°C. On prendra un nombre stœchiométrique égal à 1 pour le méthane. Conclure.

B.2. L'activation du méthane par certains organismes méthanotrophes commence par la transformation de cette molécule en méthanol, par réaction avec H_2O_2 (ce processus est catalysé par des enzymes de type MMO, *methane monooxygenases*).

B.2.1. Donner l'équation-bilan de l'oxydation du méthane en méthanol par H_2O_2 .

B.2.2. Calculer l'enthalpie, l'entropie, et l'enthalpie libre standard de la réaction ci-dessus à 300 K.

B.2.3. Commenter le signe des grandeurs standard de réaction de la question B.2.2.

B.2.4. Pour de nombreux autres organismes, une étape clef de la transformation du méthane en méthanol promue par la MMO consiste en la réaction, cette fois, d'une molécule d'oxygène avec le site actif bimétallique de l'enzyme (notée **A**), contenant deux noyaux Fe, selon le schéma simplifié ci-dessous (la sphère de solvatation du métal n'est pas représentée dans son intégralité, et simplement notée $[\text{Fe}^Y]$, où Y est le nombre d'oxydation du fer dans le complexe considéré).

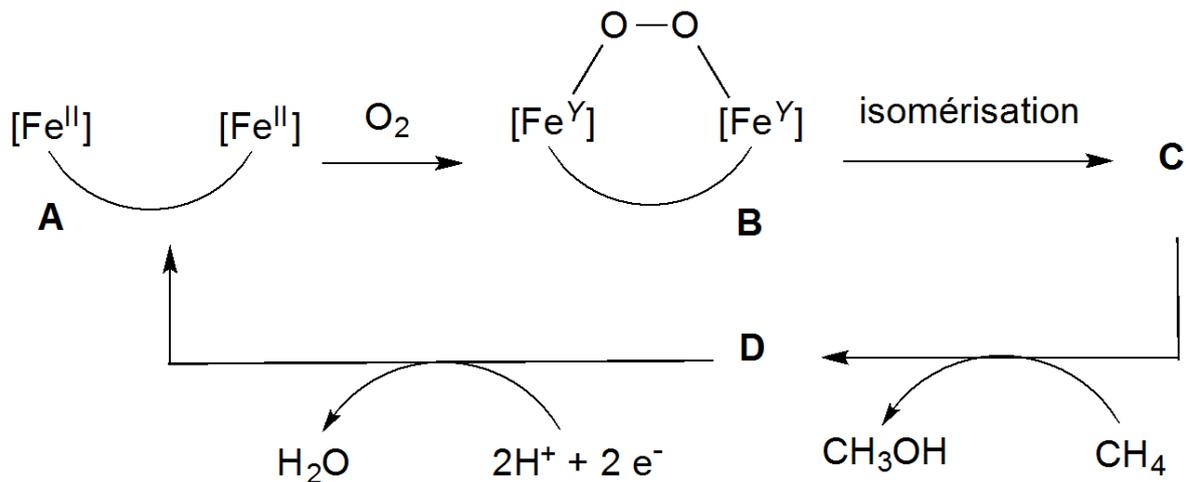


Schéma 1 : mécanisme simplifié de l'oxydation du méthane par une enzyme bimétallique de type MMO en milieu aérobie

Le composé intermédiaire monocyclique **B** qui est obtenu est instable et s'isomérisse rapidement en un composé **C**, bicyclique, où tous les atomes d'oxygène sont au nombre d'oxydation usuellement le plus bas pour cet élément.

B.2.4.a. Donner le mécanisme de formation de **B**, sachant qu'il se produit par voie radicalaire. On indiquera le nombre d'oxydation du fer et de l'oxygène pour toutes les espèces bimétalliques.

B.2.4.b. Proposer une structure pour **C**. Indiquer le nombre d'oxydation des atomes de fer et d'oxygène. Ces nombres d'oxydation sont-ils habituels pour ces éléments ? Commenter.

B.2.4.c. Quelle peut être la force motrice de l'isomérisation de **B** en **C** ?

B.2.4.d. Donner la structure du composé **D**, qui est également monocyclique. Indiquer le nombre d'oxydation du fer et de l'oxygène dans ce composé.

B.2.4.e. Quels sont les éléments subissant une transformation d'oxydoréduction lors de la transformation de **D** en **A** ? Justifier.

Partie C - Rôle du cérium dans la métabolisation d'acides carboxyliques en conditions anaérobies

Le cérium peut également jouer un rôle dans le cycle de la déshydrogénation du méthanol par certaines bactéries méthanotrophes, telles que *Methylacidiphilum fumariolicum*, récemment

découverte, ou encore dans la métabolisation d'acides carboxyliques, ce qui est l'objet de cette partie.

En conditions anaérobies, de nombreux substrats organiques (tels que les acides carboxyliques) peuvent être dégradés par l'action de sels de Ce(IV), qui sont généralement de puissants oxydants monoélectroniques (le réducteur conjugué étant le Ce(III)). Le mécanisme de cette dégradation est étroitement lié à la structure de l'acide de départ. Certains acides carboxyliques sont dégradés en dioxyde de carbone sous l'action du Ce(IV), alors que d'autres aboutissent à la formation de produits organiques variés. Dans toute cette partie, on considère que les réactions présentées se font en phase aqueuse, à 25°C et à pH neutre, sous atmosphère inerte. On précise également que le Ce(IV) est un oxydant fort, permettant notamment **de générer des radicaux carbonés à partir de liaisons C—H**.

Les résultats suivants ont été obtenus expérimentalement, pour l'oxydation de différents acides carboxyliques (notés "R" dans l'équation 1) par le Ce(IV) en phase aqueuse (conditions anaérobies). Ces résultats sont résumés dans le tableau 1 :



Equation 1

R	z / y	Produits organiques autres que CO ₂
Acide glyoxylique (HCOCOOH)	0,51	Acide méthanoïque
Acide oxalique (HOCCOOH)	1,03	
Acide malonique (HOOCCH ₂ COOH)	< 0,1	Acide 1,1,2,2-éthanetétracarbonique (CH(COOH) ₂) ₂

Tableau 1 : Oxydation de différents acides carboxyliques par le Ce(IV)

C.1. Dégradation de l'acide glyoxylique

C.1.1. Des études photochimiques ont montré que la première étape de dégradation de l'acide glyoxylique (HCOCOOH) en présence de l'ion Ce(IV) aboutissait à la formation d'un radical carboné noté **D•**. Ecrire l'équation-bilan de cette réaction et identifier **D•**.

C.1.2. Le radical carboné **D•** formé précédemment aboutit, en présence d'eau, à la formation d'acide glyoxylique, d'acide méthanoïque, et de dioxyde de carbone. Ecrire l'équation-bilan correspondante précisant clairement la stœchiométrie de la réaction.

C.1.3. On souhaite à présent établir le mécanisme de la réaction établie à la question précédente.

C.1.3.a. La première étape de cette transformation est une dismutation du radical **D•**. Rappeler la signification de ce terme.

C.1.3.b. Ecrire à partir des produits obtenus par dismutation du radical **D•**, les différentes équations-bilan permettant d'expliquer la formation de l'acide glyoxylique, de l'acide méthanoïque, et du dioxyde de carbone obtenus en fin de processus. (Seuls des bilans sont demandés ici et non des mécanismes réactionnels).

C.1.4. Ecrire l'équation-bilan complète de l'oxydation de l'acide glyoxylique par le Ce(IV).

C.1.5. Montrer que ce mécanisme est cohérent avec les observations rapportées dans le Tableau 1.

C.2. *Dégradation de l'acide oxalique*

C.2.1. En l'absence de liaison C—H facilement oxydable par le Ce(IV), l'oxydation de l'acide oxalique aboutit dans un premier temps à la formation d'un monoradical oxygéné **E•**, sans altération du nombre d'oxydation de l'élément carbone contenu dans la molécule, et à une acidification du milieu. Donner l'équation-bilan de cette transformation de même que la structure du radical **E•**.

C.2.2. Le radical **E•** subit ensuite une fragmentation rapide intramoléculaire pour aboutir à la formation d'une molécule de CO₂ par mole de **E•**, ainsi que d'un radical **F•**.

C.2.2.a. Donner la structure de **F•** de même que l'équation-bilan de sa formation.

C.2.2.b. Discuter le caractère renversable de cette réaction.

C.2.3. En l'absence d'oxygène, on observe une recombinaison du radical **F•**. Donner la structure du produit obtenu et son mécanisme de formation.

C.2.4. Ecrire l'équation-bilan complète de l'oxydation de l'acide oxalique par le Ce(IV). Montrer que ce mécanisme est cohérent avec les observations rapportées dans le Tableau 1.

C.3. *Dégradation de l'acide malonique*

Dans le cas où le substrat organique de départ est l'acide malonique (acide propanedioïque), une infime quantité de CO₂ est dégagée lors du processus d'oxydation, le produit organique obtenu très majoritairement étant l'acide 1,1,2,2-éthanetétracarbonique (CH(COOH)₂)₂.

C.3.1. Proposer un mécanisme pour cette transformation à l'aide des questions précédentes.

C.3.2. Montrer que le mécanisme précédent est en accord avec les observations du Tableau 1.

C.3.3. Expliquer la différence de comportement entre l'acide malonique et l'acide glyoxylique.

Partie D – Analyse de document et conclusion

Ce texte est extrait du livre *Le Sol, propriétés et fonctions – Vol. 2* (R. Calvet, éd. Dunod) :

« A côté du dioxyde de carbone pour lequel le sol joue à la fois le rôle d'une source et d'un puits, l'oxyde d'azote N₂O ainsi que le méthane sont aussi des polluants de l'atmosphère dont l'émission dépend en partie des transformations chimiques d'origine microbienne dans le sol. Leurs concentrations dans la troposphère sont petites par rapport à celles du CO₂, environ 200 à 1000 fois moins mais leur coefficient de forçage radiatif est beaucoup plus grand ce qui explique leur grande contribution à l'effet de serre. La quantité de méthane dans le sol à un instant donné résulte du bilan entre les phénomènes d'émission et les phénomènes de consommation. La méthanogenèse est due à des transformations chimiques microbiennes de la matière organique du sol dont la dernière étape est strictement anaérobie. La production de méthane a donc principalement lieu dans les zones humides. La consommation de méthane, ou méthanotrophie, est due à son utilisation comme source de carbone et d'énergie par certaines bactéries qui le transforment en CO₂ et en composés organiques. Ce procédé (...) ne se déroule qu'en milieux aérobies. Méthanogenèse et méthanotrophie sont souvent simultanées de sorte que les quantités émises par le sol peuvent être réduites. »

(pp. 369-370, chapitre 9, *la fonction environnementale des sols.*)

A la lumière de ce texte et des différentes questions abordées dans ce problème, expliquer en quelques lignes pourquoi méthanogenèse et méthanotrophie requièrent des conditions environnementales différentes. Expliquer notamment de manière générale le rôle que peuvent jouer *in vivo* des espèces métalliques dans ces transformations.

Synthèse totale de l'amphidinolide X

Les organismes marins constituent une source extrêmement riche de composés naturels biologiquement actifs. Parmi ceux-ci, le dinoflagellate marin du genre *Amphidinium* sp., vivant en symbiose avec le ver plat *Amphiscolops* spp. et provenant de l'archipel d'Okinawa au Japon, a conduit à la découverte de plus de 30 nouveaux métabolites appartenant à la classe des « amphidinolides ». Tous ces composés possèdent de puissantes propriétés cytotoxiques vis-à-vis de divers types de cellules cancéreuses. L'Amphidinolide X **1**, issu de cet organisme marin, est le premier exemple de produit naturel comportant un cycle macrodiolide dérivé d'un diacide et d'un diol (figure 1). On se propose dans ce sujet d'étudier la première synthèse totale de l'Amphidinolide X **1**, réalisée en 2006 par l'équipe du Pr. Fürstner au Max-Planck-Institut en Allemagne.

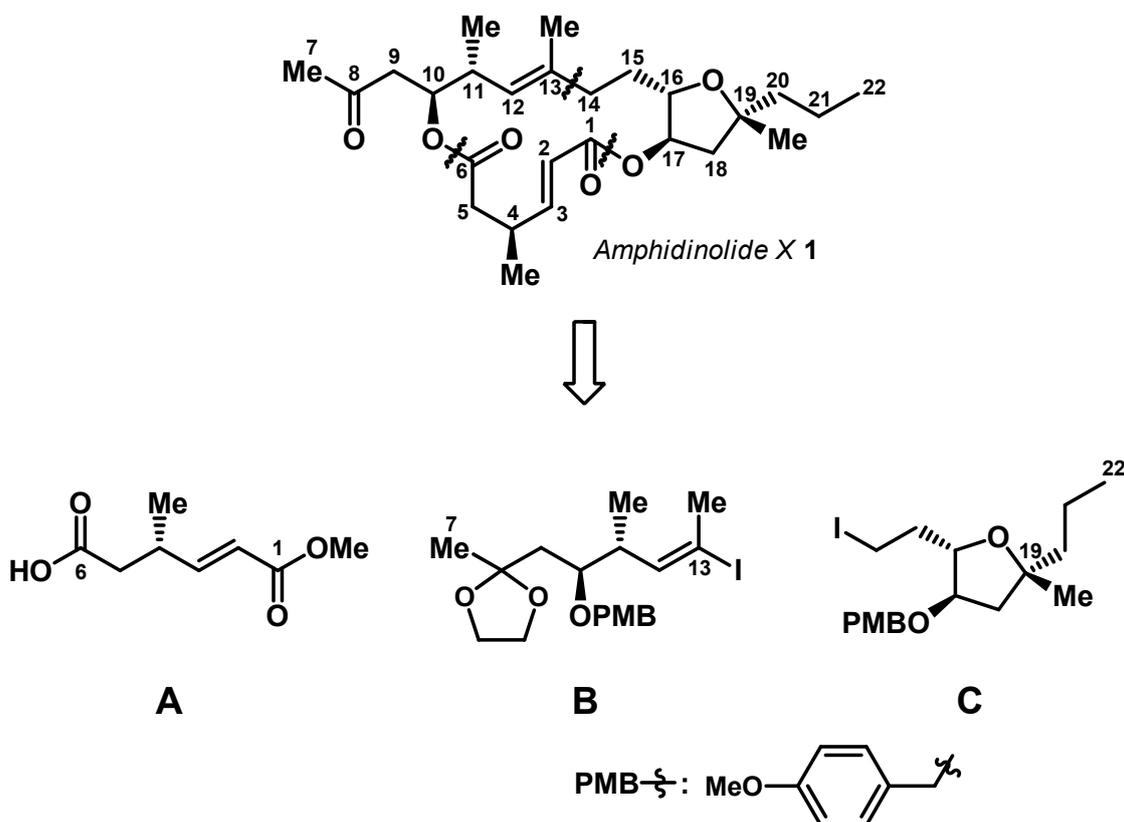


Figure 1 : Rétrosynthèse de l'Amphidinolide X **1**

Dans ce sujet, les structures demandées doivent être données en respectant le formalisme de Cram et il est demandé d'apporter un soin particulier à la représentation des centres stéréogènes. Une annexe comportant des données spectroscopiques IR et RMN, ainsi que quelques ordres de grandeur de pKa, est disponible en fin de sujet.

Partie A – Analyse stéréochimique de l'Amphinolide X 1

La rétrosynthèse proposée consiste en une déconnection de l'Amphinolide X 1 en acide A, et en dérivés iodés B et C (figure 1).

A.1. Donner le nombre de carbones asymétriques (centres stéréogènes) présents sur l'Amphinolide X 1, ainsi que leur position.

A.2. Donner, en justifiant votre réponse, les configurations absolues (descripteurs stéréochimiques) des carbones C-4 et C-19 de l'Amphinolide X 1.

Partie B – Synthèse du fragment A

On se propose dans cette partie d'étudier la synthèse du fragment A.

B.1. La synthèse de A débute par la formation de l'amide 3 par action de l'anhydride propanoïque (1 éq., « éq. » signifiant « équivalent », rapport entre les quantités de matière de plusieurs réactifs lors d'une réaction chimique) sur la (1*R*,2*R*)-(-)-pseudoéphédrine 2 en présence de triéthylamine. Le dérivé 3 est ensuite alkylé en présence de LDA (diisopropylamidure de lithium) et du dérivé iodé 4 pour conduire au composé 5. Celui-ci est alors réduit en alcool 6 en présence du complexe $\text{NH}_3 \cdot \text{BH}_3$ et de LDA. 6 est enfin transformé en intermédiaire 7 en présence de chlorochromate de pyridinium (PCC, figure 2).

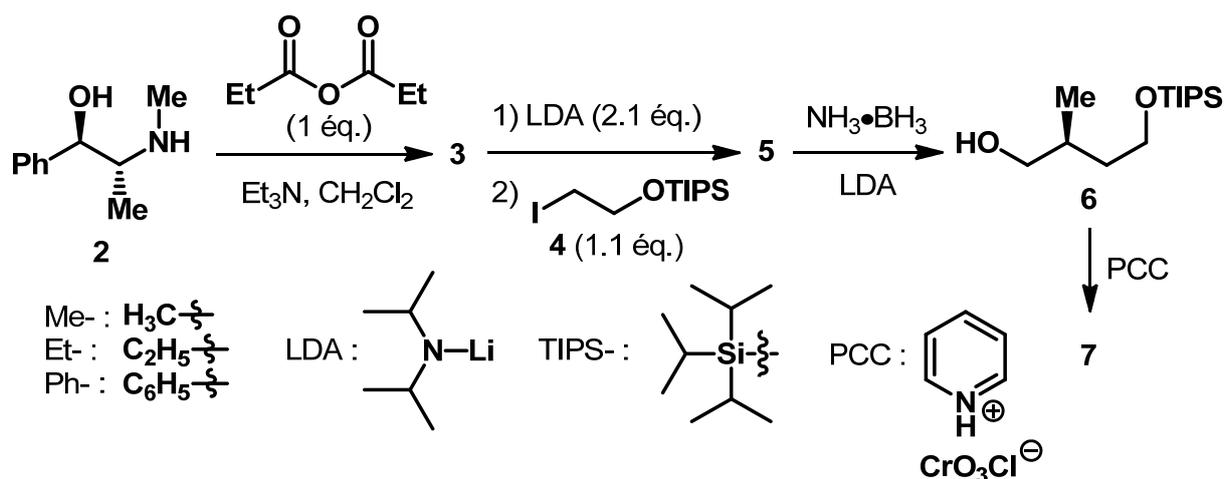


Figure 2 : Voie de synthèse de l'intermédiaire 7

B.1.1. Donner la structure de 3 ainsi que son mécanisme de formation à partir de 2.

B.1.2. Lors de l'étape permettant l'obtention de **5** à partir de **3**, 2,1 équivalents de LDA sont utilisés.

B.1.2.a. Proposer une explication justifiant l'utilisation d'un excès de LDA pour réaliser la déprotonation de **3**.

B.1.2.b. Donner le mécanisme de l'alkylation du composé **3** en dérivé **5** (la justification de la stéréosélectivité n'est pas demandée).

B.1.3. Proposer une structure de Lewis du complexe $\text{NH}_3 \cdot \text{BH}_3$.

B.1.4. Le chlorochromate de pyridinium (PCC) est un réactif qui a été mis au point par l'équipe du Pr. Corey de l'Université de Harvard en 1975 et qui permet notamment l'oxydation ménagée des alcools primaires. Ecrire les demi-équations rédox du couple $\text{CrO}_3/\text{Cr}^{3+}$ (le chlorochromate de pyridinium est formellement considéré comme correspondant à CrO_3) et du couple **7/6** ainsi que l'équation bilan de cette transformation en précisant la structure de **7**.

B.2. Le fragment **A** est ensuite obtenu en 3 étapes. L'oléfination de **7** par le dérivé **8** permet d'obtenir le composé **9**. Celui-ci est déprotégé en présence de fluorure de pyridinium pour obtenir l'alcool **10**, qui est ensuite transformé en fragment **A** (figure 3).

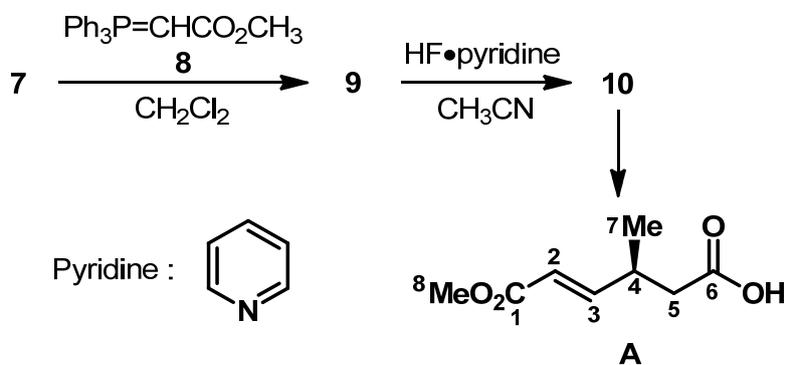


Figure 3 : Voie de synthèse du fragment **A**

B.2.1. La première étape de cette suite réactionnelle permet d'obtenir **9** à partir de l'aldéhyde **7** en présence du phosphorane **8**. Le suivi en spectroscopie infrarouge de cette réaction indique la disparition d'une bande centrée autour de 1729 cm^{-1} et l'apparition de deux bandes centrées respectivement autour de 1721 cm^{-1} et 1655 cm^{-1} .

B.2.1.a. Donner la structure du composé **9** en la justifiant vis-à-vis de l'évolution des bandes de spectroscopie infrarouge.

B.2.1.b. Proposer des réactifs permettant la synthèse de **8**.

B.2.2. Le fluorure de pyridinium est un réactif qui permet la déprotection sélective des alcools protégés sous forme d'éther de silyle (RO-SiR'₃). Proposer une structure pour **10** et indiquer son nom en nomenclature officielle.

B.2.3. A quel type de réaction correspond la transformation de **10** en fragment **A** ?

B.2.4. RMN du fragment **A** :

Le spectre RMN du proton de **A** présente les signaux reportés dans le Tableau 1 ci-dessous. Le déplacement chimique δ est exprimé en ppm (parties par millions, le tétraméthylsilane étant pris comme référence), et la multiplicité en multiplet (*m*), doublet (*d*), singulet (*s*).

δ (ppm)	11.00	6.92	5.85	3.73	2.90-2.83	2.48	2.39	1.15
Multiplicité	<i>s</i>	<i>dd</i>	<i>dd</i>	<i>s</i>	<i>m</i>	<i>dd</i>	<i>dd</i>	<i>d</i>
Intégration	1H	1H	1H	3H	1H	1H	1H	3H
Constantes de couplage (Hz)	/	7.2 15.8	1.4 15.8	/	/	7.0 15.8	7.3 15.8	/

Tableau 1 : Données spectroscopiques RMN ¹H du fragment **A**

B.2.4.a. Justifier pourquoi les deux protons portés par le carbone **C-5** présentent deux signaux distincts (l'un à 2.48 ppm et l'autre à 2.39 ppm). Justifier la multiplicité de ces signaux.

B.2.4.b. Attribuer aux autres protons leur déplacement chimique en justifiant votre réponse (on respectera la numérotation proposée dans la figure 3).

Partie C – Synthèse du fragment B

C.1. La synthèse du fragment **B** débute par le traitement de l'acétoacétate **11** par l'éthane-1,2-diol en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) conduisant au composé **12**, suivi de la transformation de **12** en dérivé **13**. Un organozincique dérivé du mésylate **14** est ensuite additionné sur **13** pour conduire aux alcynes **15a** et **15b** (figure 4).

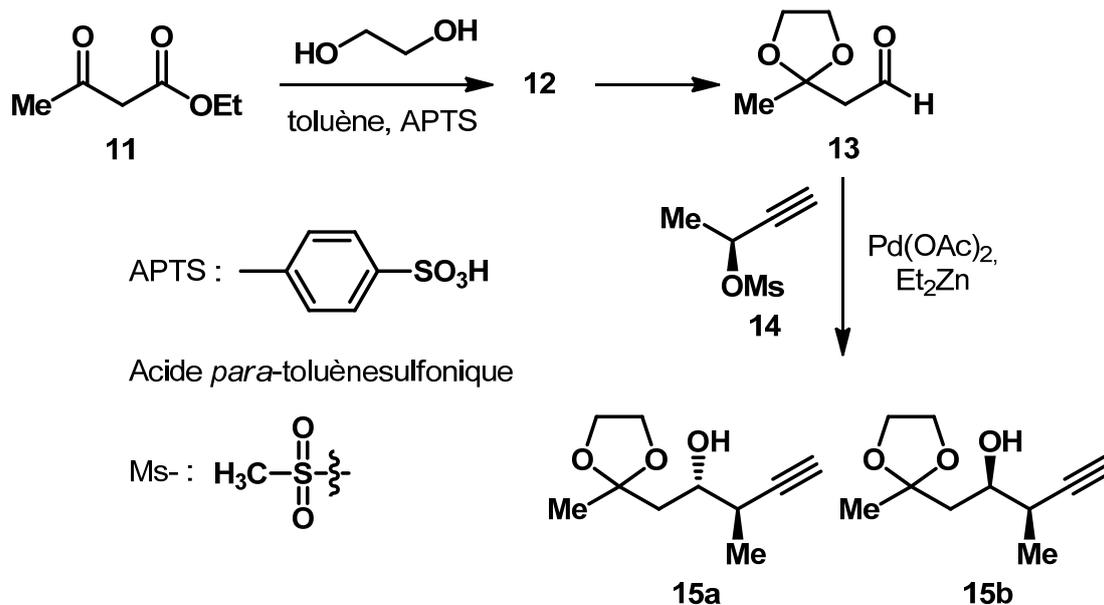


Figure 4 : Voie réactionnelle permettant d'obtenir **15a** et **15b**

C.1.1. Proposer un mécanisme plausible pour la transformation de **11** en **12** et préciser la structure de **12**.

C.1.2. Proposer un ou des réactifs plausibles pour réaliser la transformation de **12** en **13**.

C.1.3. Le composé **15** est obtenu sous la forme de deux isomères **15a** et **15b** avec un rapport 4,5/1 en faveur du composé **15a**.

C.1.3.a. Quelle relation d'isomérisme relie les composés **15a** et **15b** ?

C.1.3.b. Proposer une méthode de séparation de ces deux isomères.

C.2. Seul le composé **15a** est utilisé pour la suite de la synthèse du fragment **B**. La fonction alcool du composé **15a** est tout d'abord protégée sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle **16**. La méthylation de la fonction alcyne terminal de **16** permet d'obtenir **17**. Le fragment **B** est enfin obtenu après trois étapes non présentées dans ce sujet (figure 5).

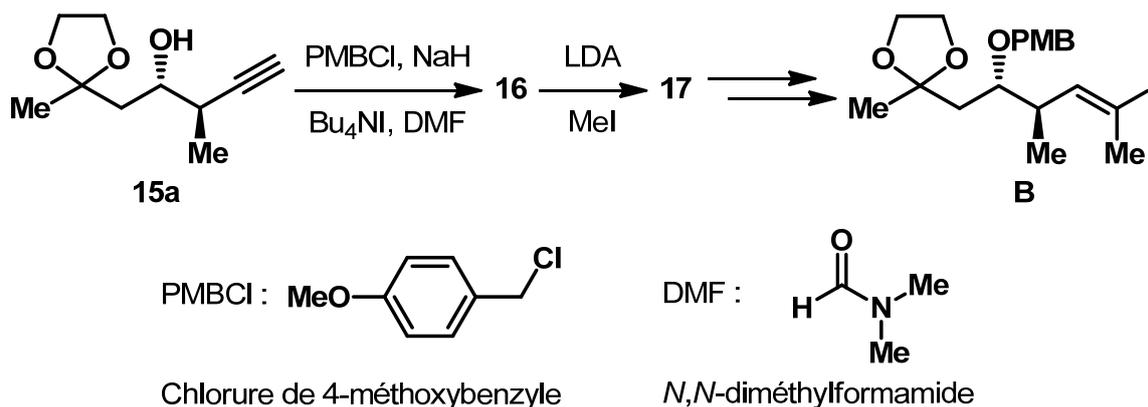


Figure 5 : Obtention du fragment **B**

C.2.1. Cet extrait est tiré d'un protocole permettant d'obtenir le composé **16** à partir de **15a** :

« À une solution de l'alcool **15a** (1.00 g, 5.43 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (40 mL) à 0°C est ajouté avec précautions du NaH (136.8 mg, 5.70 mmol, 1,05 éq.). Cette solution est laissée sous agitation pendant 1 heure au cours duquel est observé un dégagement gazeux. À cette solution à 0°C est ajoutée une solution de chlorure de *para*-méthoxybenzyle (892.7 mg, 5.7 mmol, 1,05 éq.) et d'iodure de tétrabutylammonium (Bu₄NI, 199.5 mg, 0.54 mmol, 0.1 éq.) dans le *N,N*-diméthylformamide (10 mL). On laisse ensuite la solution remonter à température ambiante et on laisse sous agitation jusqu'à disparition de l'alcool **15a** observé par suivi sur chromatographie sur couche mince. La solution est ensuite traitée précautionneusement par 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl et extraite trois fois par du diéthyléther (Et₂O, 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis les traces d'eau sont enlevées par ajout de MgSO₄ anhydre. La phase organique et la suspension de MgSO₄ sont ensuite filtrées sur coton. La phase organique est alors concentrée à l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/pentane 5/1) conduisant au composé désiré **16** sous forme d'une huile incolore (1.55 g, 5.10 mmol, 94%). »

C.2.1.a. Indiquer à quoi correspond le dégagement gazeux apparaissant au cours de la réaction.

C.2.1.b. Indiquer le rôle de l'iodure de tétrabutylammonium dans cette réaction. Pourquoi est-il mis en quantité catalytique ?

C.2.1.c. Proposer un mécanisme plausible pour cette réaction.

C.2.2. Ecrire un mécanisme plausible pour la formation de **17**, en précisant sa structure.

Partie D – Synthèse du fragment C

D.1. La synthèse du fragment **C** débute par l'époxydation de l'alcool allylique **18** dans les conditions de Sharpless permettant d'obtenir l'époxyde correspondant **19** avec un excès

énantiomérique (e.e., qui correspond au pourcentage de l'énantiomère majoritaire moins le pourcentage de l'énantiomère minoritaire) de 83% en faveur de l'énantiomère **19a** par rapport à son énantiomère **19b**. Dans la suite du sujet, seul l'isomère majoritaire **19a** sera représenté et considéré. **19a** est ensuite transformé en alcyne interne **20** selon une suite réactionnelle qui ne sera pas détaillée dans ce sujet (figure 6).

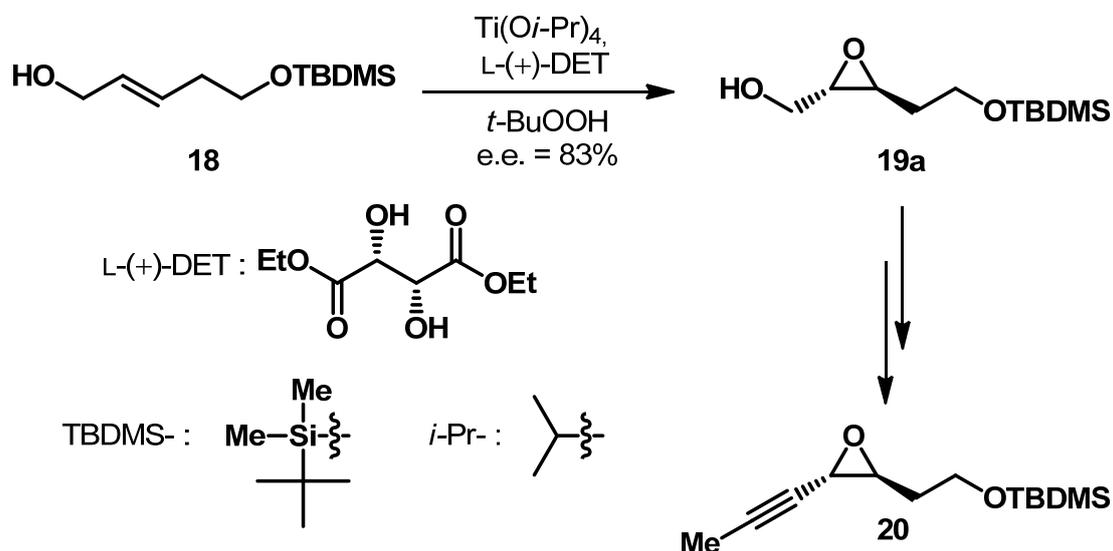


Figure 6 : Obtention du composé **20** *via* époxydation de Sharpless

Proposer des conditions réactionnelles permettant d'obtenir **19** sous forme racémique en une étape à partir de **18**.

D.2. L'étape clef de la synthèse du fragment **C** correspond à l'addition de chlorure de propyle magnésium sur l'alcyne **20** catalysée par un complexe de fer, le triacétylacétonate de fer (III) Fe(acac)_3 conduisant à la formation de l'allène **21** sous la forme de deux isomères **21a** et **21b** dans un rapport 8/1 en faveur de l'isomère **21b** après hydrolyse acide. L'isomère **21b** est ensuite transformé en composé **22** selon une séquence réactionnelle non étudiée dans ce sujet (figure 7).

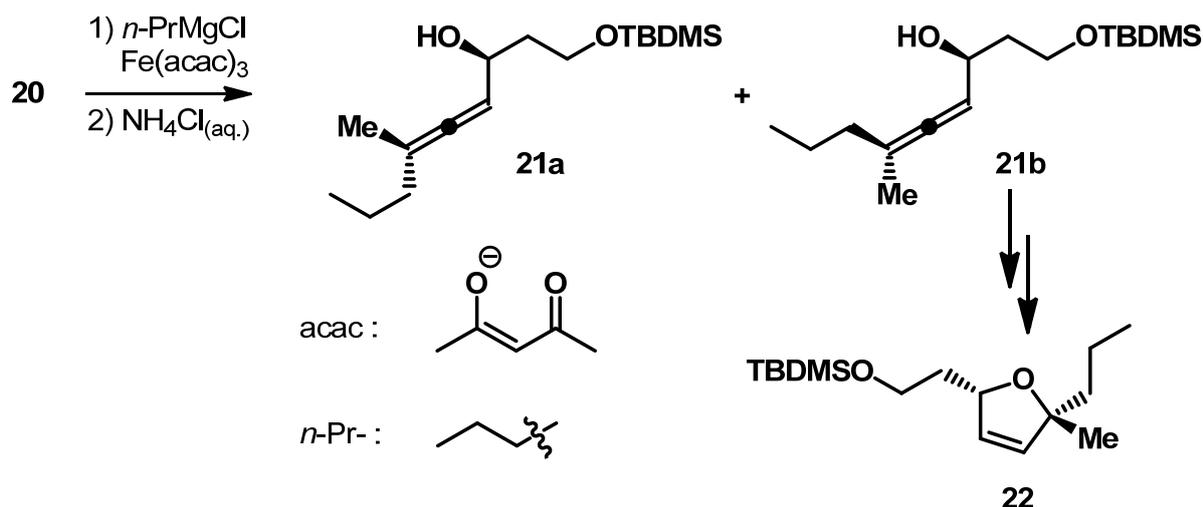


Figure 7 : Etape clef de la synthèse du fragment C

D.2.1. Proposer des conditions opératoires et des réactifs permettant la synthèse du chlorure de propyle magnésium. Indiquer en justifiant votre réponse le type de solvant devant être utilisé pour l'obtention de ce produit.

D.2.2. Lors de la synthèse d'un organomagnésien mixte, la verrerie doit être sèche, les réactifs et les solvants anhydres, pour quelle raison ?

D.2.3. À l'instar des carbones asymétriques, les allènes, formellement composés de deux doubles liaisons contiguës (les deux doubles liaisons étant dites cumulées) peuvent ne pas être superposables à leur image dans le miroir. Quelle relation d'isomérisme relie les composés **21a** et **21b** ? Justifier votre réponse.

D.3. Le fragment C est finalement obtenu après une séquence de 6 étapes à partir de **22**. La première étape de cette séquence correspond à une réaction de bromo-estérification de l'alcène **22** conduisant au composé bromé **23**. Celui-ci subit ensuite une réaction de débromation radicalaire pour donner **24**. Une succession de 4 réactions non étudiées dans ce sujet permet finalement d'obtenir le fragment C (figure 8).

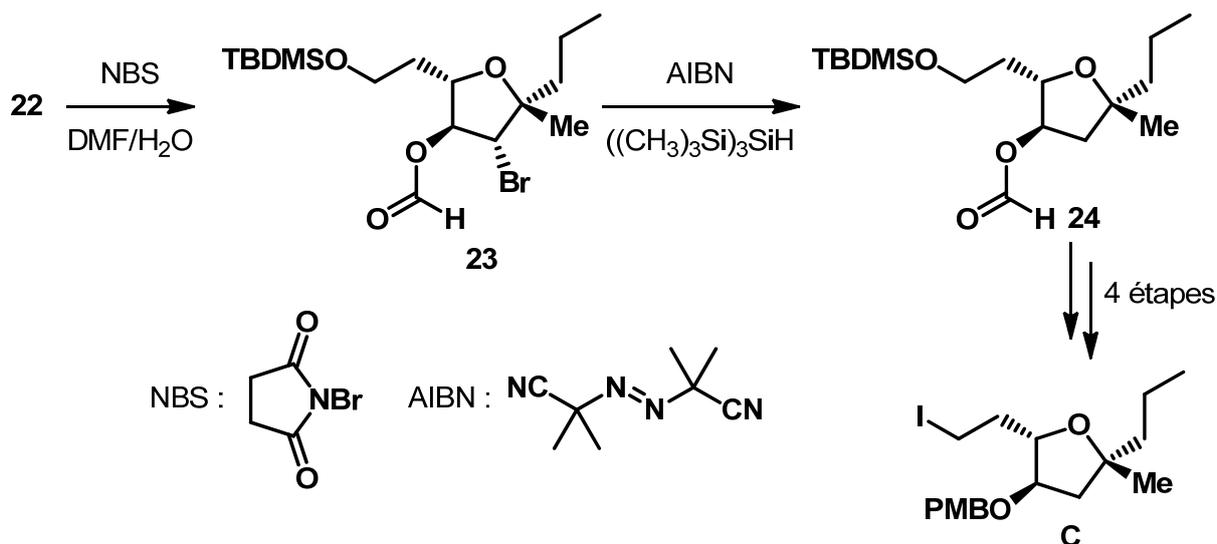


Figure 8 : Derni\u00e8res \u00e9tapes de la synth\u00e8se du fragment C.

D.3.1. Le *N*-bromosuccinimide (NBS) est un \u00e9lectrophile puissant, tr\u00e8s utilis\u00e9 pour les r\u00e9actions de bromation.

D.3.1.a. \u00c9crire l'interm\u00e9diaire r\u00e9actionnel cationique **22a** obtenu par action du *N*-bromosuccinimide (NBS) sur **22** ainsi que son m\u00e9canisme de formation.

D.3.1.b. Le DMF (*N,N*-dim\u00e9thylformamide) est un nucl\u00e9ophile qui r\u00e9agit pr\u00e9f\u00e9rentiellement au niveau de l'atome d'oxyg\u00e8ne avec les \u00e9lectrophiles :



Figure 9 : R\u00e9activit\u00e9 du DMF (*N,N*-dim\u00e9thylformamide) vis-\u00e0-vis des \u00e9lectrophiles.

\u00c9crire l'interm\u00e9diaire **22b** obtenu par addition du DMF sur **22a**.

D.3.1.c. Proposer un m\u00e9canisme plausible pour l'hydrolyse de l'interm\u00e9diaire **22b** conduisant \u00e0 la formation de **23**.

D.3.2. L'azobisisobutyronitrile (AIBN) se d\u00e9compose thermiquement pour conduire \u00e0 la formation de deux radicaux selon la r\u00e9action suivante :

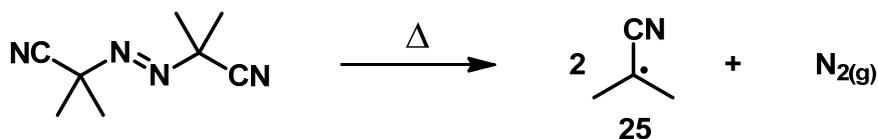


Figure 10 : D\u00e9composition thermique de l'AIBN

D.3.2.a. Indiquer le mécanisme de décomposition thermique de l'AIBN en radical **25** et en diazote gazeux à l'aide de demi-flèches. Quelle est la force motrice de la réaction ?

D.3.2.b. Les radicaux carbonés ont généralement une grande affinité pour les halogènes et vont réagir selon l'équation bilan suivante :



Figure 11 : Réactivité des radicaux vis-à-vis des composés halogénés

Ecrire la réaction et le mécanisme de formation du radical **23a** correspondant à cette équation bilan dans le cas de la réaction du composé **23** avec le radical **25** issu de la décomposition thermique de l'AIBN.

Partie E – Assemblage des fragments

La dernière étape de la synthèse de l'Amphidinolide X **1** consiste en l'assemblage judicieux des fragments **A**, **B** et **C** synthétisés précédemment.

E.1. Dans un premier temps les fragments **A** et **B** sont assemblés, après activation du composé **A** et déprotection de **B**, dans les conditions de Yamaguchi (figure 12).

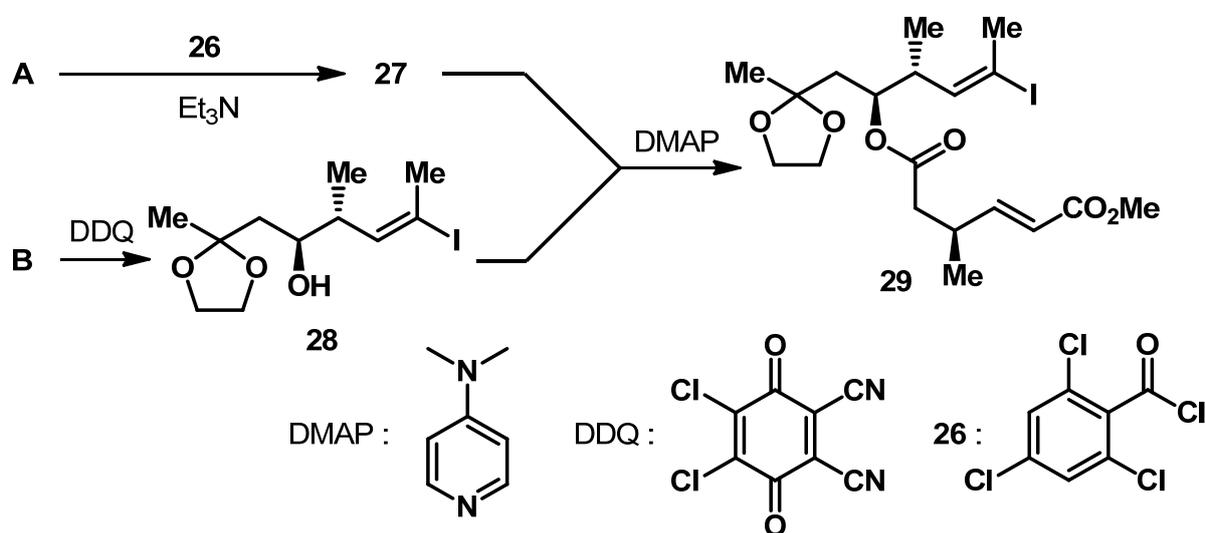


Figure 12 : Assemblage des fragments **A** et **B**

E.1.1. L'estérification de Yamaguchi constitue une méthode de choix pour la synthèse d'esters hautement fonctionnalisés à partir d'un acide carboxylique et d'un alcool : elle fait intervenir une activation de l'acide sous forme d'anhydride mixte dérivé du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl **26**.

E.1.1.a. Proposer des conditions réactionnelles permettant de synthétiser **26** à partir d'acide 2,4,6-trichlorobenzoïque ainsi que l'équation bilan de la réaction.

E.1.1.b. Dessiner la structure du composé **27**. Quel est le rôle de la triéthylamine ?

E.1.2. Le composé **29** est finalement obtenu par réaction de **28** sur l'anhydride mixte **27** et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP).

E.1.2.a. La 4-diméthylaminopyridine (DMAP) est plus nucléophile que la pyridine, expliquez cette réactivité.

E.1.2.b. La 4-diméthylaminopyridine (DMAP), également plus nucléophile que l'alcool **28**, va réagir dans un premier temps avec l'anhydride mixte **27** pour donner un intermédiaire chargé **27a** sur lequel réagit ensuite l'alcool **28** pour conduire au composé **29**. Ecrire cet intermédiaire ainsi qu'un mécanisme plausible pour la formation de **29** à partir de **28** et de **27a**.

E.2. Le fragment **C** est transformé en boronate **30** dans des conditions non étudiées dans ce sujet et réagit dans des conditions de couplage de Suzuki avec **29** pour donner le composé **31**. L'Amphidinolide X **1** est enfin obtenu à partir de **31** en quatre étapes (figure 13).

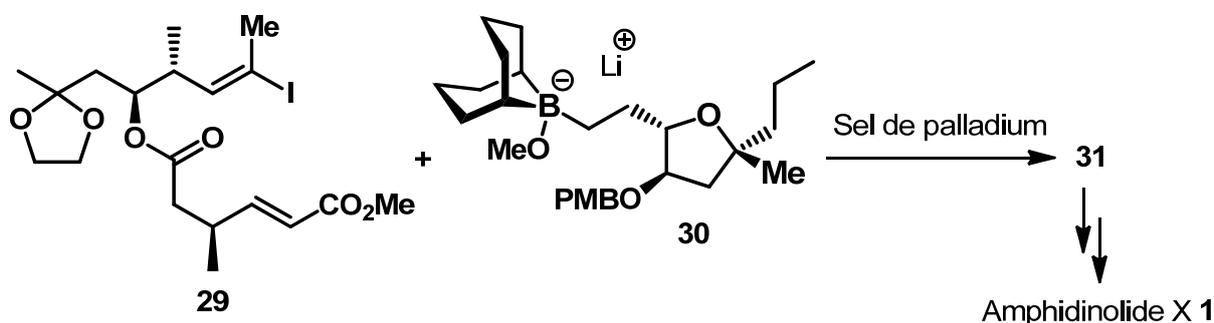


Figure 13 : Dernières étapes de la synthèse de L'Amphidinolide X **1**

Le couplage de Suzuki (prix Nobel de chimie 2010) permet de coupler un dérivé du bore à un composé halogéné en présence d'un sel de palladium selon la réaction suivante :

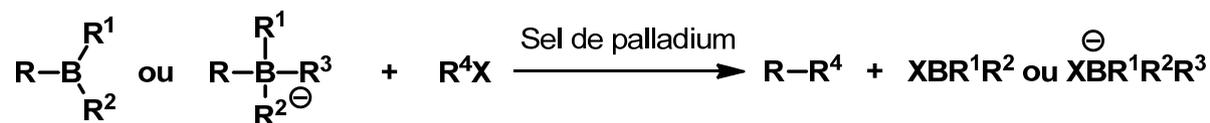


Figure 14 : Equation bilan du couplage de Suzuki

Dessiner la structure du composé **31**.

Fin de l'épreuve

ANNEXES

Tableau 1 : Bandes de vibration de certains groupes caractéristiques en spectroscopie infrarouge.

Groupe fonctionnel	Nombre d'onde σ (cm ⁻¹)
O-H	3200-3600
C-H	2850-3050
C=O	1650-1820
C=C	1500-1650
C-O	1100-1300

Figure 1 : Plages de déplacements chimiques en spectroscopie de RMN du proton pour certains groupes de protons caractéristiques (référence tétraméthylsilane : $\delta = 0$ ppm ; X = hétéroatome).

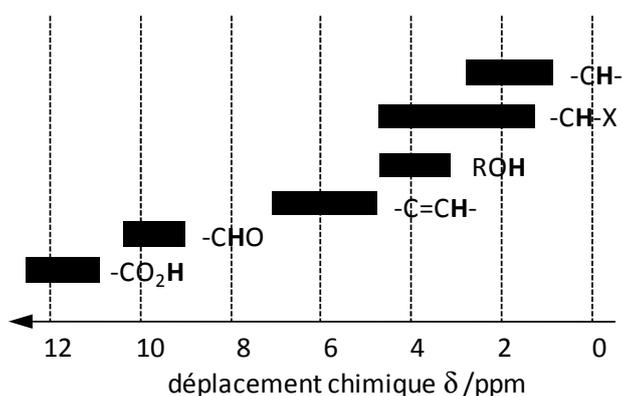


Tableau 2 : Ordres de grandeur des pKa de divers couples acides/bases.

Couple acido-basique	pKa	Couple acido-basique	PKa
H_2/H^-	36	R_2NH/ R_2N^-	35
R_3NH^+/R_3N	11	$RCCH/RCC^-$	24
ROH/RO^-	16	$R_2R_1N-C(=O)-CH_2-R_3$ / $R_2R_1N-C(=O)-\overset{\ominus}{C}H-R_3$	27