

PCSI 2016/2017 option PC

Corrigé du Devoir Surveillé de chimie n°7

Problème 1 Autour du radical hydroxyle

Partie I. Approche théorique et détection expérimentale du radical hydroxyle

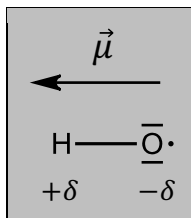
Q1. Atome H : $1s^1$

OA de valence : $1s$, de nombres quantiques $n = 1 ; \ell = 0 ; m_\ell = 0$.

Atome O : $1s^2 2s^2 2p^4$

OA de valence : $2s$, de nombres quantiques $n = 2 ; \ell = 0 ; m_\ell = 0$;
 $2p$, de nombres quantiques $n = 2 ; \ell = 1 ; m_\ell = -1 ; 0 ; +1$.

Q2. Le vecteur moment dipolaire $\vec{\mu}$ d'un dipôle est un vecteur orienté conventionnellement de son pôle négatif vers son pôle positif, donc de l'atome le plus électronégatif, l'oxygène, vers le moins électronégatif, l'hydrogène :



Le radical est modélisé comme un dipôle, qui porterait des charges partielles $-\delta e$ et $+\delta e$ au niveau des noyaux atomiques donc distants de $\ell = 97,0$ pm.

La norme du moment dipolaire est alors définie par :

$$\mu = \delta e \times \ell$$

On en déduit le pourcentage d'ionocité :

$$\%I = 100\delta = \frac{100\mu}{e\ell} = 36\%$$

Q3. La transition électronique de plus basse énergie $\Delta E = 7,75$ eV peut être provoquée par absorption d'un photon d'énergie $E_{\text{photon}} = \Delta E$. Or, d'après la formule de Planck-Einstein, l'énergie d'un photon associé à une lumière de fréquence ν et de longueur d'onde λ est :

$$E_{\text{photon}} = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

On en déduit qu'à cette transition correspond la longueur d'onde :

$$\lambda = \frac{hc}{\Delta E} = 160 \text{ nm}$$

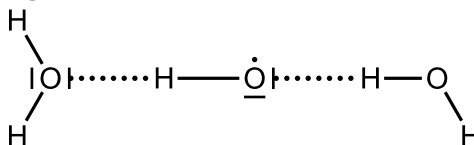
(domaine des rayons ultraviolets)

N.B. Ne pas oublier de convertir $\Delta E = 7,75 \text{ eV}$ en joules en multipliant par $1,60 \cdot 10^{-19} \text{ J}\cdot\text{eV}^{-1}$.

Toutes les autres transitions possibles ont un ΔE supérieur, donc une longueur d'onde inférieure.

Q4. Toute technique de détection nécessite que l'entité ait une durée de vie suffisante. Or les radicaux sont des espèces très instables, de **très courte durée de vie**.

En solution, les spectres des espèces chimiques sont modifiés par rapport à l'état gazeux, en raison des phénomènes de **solvatation**, qui modifient les orbitales moléculaires et donc les énergies des configurations électroniques. Ceci est particulièrement important ici, car le radical hydroxyle est impliqué dans des **liaisons hydrogène** avec l'eau.



Q5. Un noyau est détectable en RMN s'il possède **un spin I non nul** (ce qui est le cas de tous les noyaux dont le nombre de masse A et le numéro atomique Z ne sont pas tous les deux pairs : ^1_1H , $^{13}_6\text{C}$, $^{14}_7\text{N}$, etc...).

D'après le **document 2**, on déduit que la RPE est une spectroscopie très similaire à la RMN mais concernant le cortège électronique. On en déduit que celui-ci doit être détectable lorsqu'il possède **un spin S non nul**. Or ceci ne peut concerner que les espèces radicalaires (possédant des électrons célibataires). En effet, lorsque tous les électrons sont appariés, ils remplissent des orbitales à spins opposés ($m_s = +\frac{1}{2}$ et $m_s = -\frac{1}{2}$) selon le principe de Pauli, donc le spin total ne peut être que nul.

La basse température est nécessaire pour **prolonger la durée de vie des radicaux** et les rendre ainsi détectables en RPE.

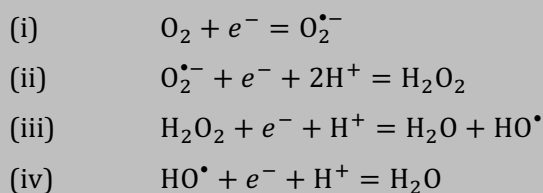
Q6. On rappelle que **le soufre est situé juste en-dessous de l'oxygène** dans la classification périodique, colonne 16. Ils possèdent donc une configuration électronique de valence identique et des propriétés voisines.

Les modes de vibration des liaisons chimiques sont détectables grâce à la **spectroscopie infrarouge**.

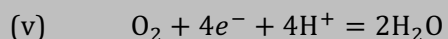
Seules les liaisons correspondant à des **moments dipolaires oscillants** sont détectables dans cette spectroscopie, ce qui est bien le cas du radical hydroxyle.

Partie II. Réactivité du radical hydroxyle en milieu biologique

Q7. D'après la description des étapes de l'énoncé, on écrit les demi-équations électroniques :



On constate que les demi-équations précédentes produisent puis consomment tour à tour différents intermédiaires réactionnels. En les **additionnant**, on obtient directement la demi-équation de réduction de O_2 en H_2O :



Q8. Le potentiel redox standard E° est lié au caractère plus ou moins oxydant ou réducteur des espèces Ox et Red du couple. Plus sa valeur est élevée, plus l'oxydant Ox est fort et plus le réducteur Red est faible.

Le potentiel standard est une grandeur thermodynamique.

Q9. Dans un système où toutes les espèces apparaissant dans les équations (i) à (v) sont à

L'équilibre, la loi de Nernst donne la même valeur E pour le potentiel de solution quelle que soit la demi-équation à laquelle on l'applique. C'est **l'unicité du potentiel**. Ainsi :

$$\begin{aligned} \text{(i)} \quad E &= E^\circ_i + e^\circ \log \frac{a_{O_2}}{a_{O_2}^{\bullet-}} \\ \text{(ii)} \quad E &= E^\circ_{ii} + e^\circ \log \frac{a_{O_2}^{\bullet-} a_{H^+}^2}{a_{H_2O_2}} \\ \text{(iii)} \quad E &= E^\circ_{iii} + e^\circ \log \frac{a_{H_2O_2} a_{H^+}}{a_{H_2O} a_{HO^\bullet}} \\ \text{(iv)} \quad E &= E^\circ_{iv} + e^\circ \log \frac{a_{HO^\bullet} a_{H^+}}{a_{H_2O}} \\ \text{(v)} \quad E &= E^\circ_v + \frac{e^\circ}{4} \log \frac{a_{O_2} a_{H^+}^4}{a_{H_2O}^2} \end{aligned}$$

En isolant le pH ($\text{pH} = -\log a_{H^+}$), ces relations s'écrivent :

$$\begin{aligned} \text{(i)} \quad E &= (E^\circ_i) + e^\circ \log \frac{a_{O_2}}{a_{O_2}^{\bullet-}} \\ \text{(ii)} \quad E &= (E^\circ_{ii} - 2e^\circ \text{pH}) + e^\circ \log \frac{a_{O_2}^{\bullet-}}{a_{H_2O_2}} \\ \text{(iii)} \quad E &= (E^\circ_{iii} - e^\circ \text{pH}) + e^\circ \log \frac{a_{H_2O_2}}{a_{H_2O} a_{HO^\bullet}} \\ \text{(iv)} \quad E &= (E^\circ_{iv} - e^\circ \text{pH}) + e^\circ \log \frac{a_{HO^\bullet}}{a_{H_2O}} \\ \text{(v)} \quad E &= (E^\circ_v - e^\circ \text{pH}) + \frac{e^\circ}{4} \log \frac{a_{O_2}}{a_{H_2O}^2} \end{aligned}$$

D'après le **document 3**, les termes entre parenthèses sont les potentiels apparents de chaque couple en fonction du pH, on peut donc écrire :

$$\begin{aligned} \text{(i)} \quad E &= E'_{\text{pH}_i} + e^\circ \log \frac{a_{O_2}}{a_{O_2}^{\bullet-}} \\ \text{(ii)} \quad E &= E'_{\text{pH}_{ii}} + e^\circ \log \frac{a_{O_2}^{\bullet-}}{a_{H_2O_2}} \\ \text{(iii)} \quad E &= E'_{\text{pH}_{iii}} + e^\circ \log \frac{a_{H_2O_2}}{a_{H_2O} a_{HO^\bullet}} \\ \text{(iv)} \quad E &= E'_{\text{pH}_{iv}} + e^\circ \log \frac{a_{HO^\bullet}}{a_{H_2O}} \\ \text{(v)} \quad E &= E'_{\text{pH}_v} + \frac{e^\circ}{4} \log \frac{a_{O_2}}{a_{H_2O}^2} \end{aligned}$$

En additionnant les équations (i) à (iv), on obtient :

$$4E = E'_{\text{pH}_i} + E'_{\text{pH}_{ii}} + E'_{\text{pH}_{iii}} + E'_{\text{pH}_{iv}} + e^\circ \log \left(\frac{a_{O_2}}{a_{H_2O}^2} \right)$$

Or d'après l'équation (v) multipliée par 4, on obtient également :

$$4E = 4E'_{\text{pH}_v} + e^\circ \log \left(\frac{a_{O_2}}{a_{H_2O}^2} \right)$$

Par identification des deux relations précédentes, il vient :

$$4E'_{\text{pH}_v} = E'_{\text{pH}_i} + E'_{\text{pH}_{ii}} + E'_{\text{pH}_{iii}} + E'_{\text{pH}_{iv}}$$

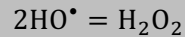
...c'est-à-dire :

$$E'_{\text{pH}_v} = \frac{1}{4} \left(E'_{\text{pH}_i} + E'_{\text{pH}_{ii}} + E'_{\text{pH}_{iii}} + E'_{\text{pH}_{iv}} \right)$$

Cette relation est valable à tout pH. En particulier, en milieu biologique, à pH = 7, on obtient :

$$E'_{\nu} = \frac{1}{4}(E'_{\circ i} + E'_{\circ ii} + E'_{\circ iii} + E'_{\circ iv}) = 0,81 \text{ V}$$

Q10. On voit que le radical HO• est réducteur dans la demi-équation (iii) et oxydant dans (iv). En soustrayant (iii) à (iv), on obtient sa réaction de dismutation, qui se trouve être une simple dimérisation en peroxyde d'hydrogène :



La réaction étant obtenue par combinaison linéaire de (iii) et (iv), on peut trouver la valeur de sa constante d'équilibre $K^{\circ} = \frac{a_{\text{H}_2\text{O}_2}}{a_{\text{H}_2\text{O}}^2 a_{\text{HO}\bullet}}$ en écrivant l'unicité du potentiel pour un système à l'équilibre, soit, en reprenant les équations écrites à la question précédente :

$$E = E'_{\text{pH}_{iii}} + e^{\circ} \log \frac{a_{\text{H}_2\text{O}_2}}{a_{\text{H}_2\text{O}} a_{\text{HO}\bullet}} = E'_{\text{pH}_{iv}} + e^{\circ} \log \frac{a_{\text{HO}\bullet}}{a_{\text{H}_2\text{O}}}$$

... qui donne :

$$e^{\circ} \log \frac{a_{\text{H}_2\text{O}_2}}{a_{\text{H}_2\text{O}} a_{\text{HO}\bullet}} - e^{\circ} \log \frac{a_{\text{HO}\bullet}}{a_{\text{H}_2\text{O}}} = E'_{\text{pH}_{iv}} - E'_{\text{pH}_{iii}}$$

$$e^{\circ} \log K^{\circ} = E'_{\text{pH}_{iv}} - E'_{\text{pH}_{iii}}$$

Cette relation est valable à tout pH ($E'_{\text{pH}_{iv}} - E'_{\text{pH}_{iii}}$ ne dépend pas du pH), on prend donc les valeurs des potentiels standard biologiques (à pH = 7) et on trouve :

$$K^{\circ} = 10^{\frac{E'_{iv} - E'_{iii}}{e^{\circ}}} = 10^{+34}$$

Comme $K^{\circ} \gg 1$, on peut prévoir que la réaction a tendance à être **quantitative** (quasi-totale). En effet, le bilan de la réaction est la formation d'une liaison covalente O – O. On peut donc prévoir que, sans tenir compte de la solvatation, H_2O_2 doit être plus stable de plusieurs centaines de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ par rapport à deux radicaux HO•. Ce facteur énergétique est si important qu'il devrait l'emporter largement sur le facteur entropique (a priori défavorable car il s'agit de la réunion de deux entités en une seule).

Q11. La loi de Nernst a été écrite à la question Q9 :

$$E = E'_{iv} + e^{\circ} \log \frac{a_{\text{HO}\bullet} a_{\text{H}^+}}{a_{\text{H}_2\text{O}}}$$

Comme on est en solution aqueuse diluée, on peut remplacer l'activité des solutés par leur concentration et celle du solvant par 1, soit :

$$E = E'_{iv} + e^{\circ} \log \frac{[\text{HO}\bullet][\text{H}^+]}{(c^{\circ})^2}$$

On en tire :

$$E = E'_{iv} - e^{\circ} \text{pH} + e^{\circ} \log \frac{[\text{HO}\bullet]}{c^{\circ}}$$

Selon la définition du **document 3**, le potentiel standard apparent en fonction du pH est alors :

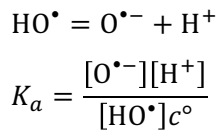
$$E'_{\text{pH}_{iv}} = E'_{iv} - e^{\circ} \text{pH}$$

Ce potentiel apparent est donné dans l'énoncé à pH = 7, on peut donc en déduire le potentiel standard E'_{iv} par :

$$E'_{iv} = E'_{\text{pH}_{iv}} + 7e^{\circ} = 2,76 \text{ V}$$

Q12. N.B. « en milieu alcalin » est un ancien terme synonyme de « en milieu basique ».

Par définition, K_a est la constante d'équilibre de la réaction de dissociation d'un acide dans l'eau en sa base conjuguée et H^+ :



On en déduit immédiatement :

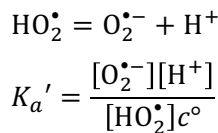
$$\frac{[O^{\bullet-}]}{[HO^{\bullet}]} = \frac{K_a c^{\circ}}{[H^+]} = 10^{pH - pK_a}$$

L'énoncé donne $pK_a = 11,9$ pour ce couple, donc à $pH = 7,0$ on est largement dans le domaine de prédominance de l'acide, et on peut calculer :

$$\frac{[O^{\bullet-}]}{[HO^{\bullet}]} = 10^{-4,9} \ll 1$$

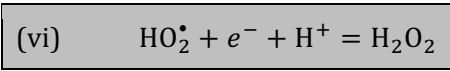
Il est donc bien raisonnable de négliger la concentration de $O^{\bullet-}$ devant celle de HO^{\bullet} en milieu biologique.

Q13. De la même façon avec l'acide HO_2^{\bullet} :



Mais pour ce couple, $pK_a' = 4,7$, donc à $pH = 7$ c'est la forme basique $O_2^{\bullet-}$ qui prédomine.

Si on écrit néanmoins la demi-équation du couple HO_2^{\bullet}/H_2O_2 , on obtient :



Au niveau oxydoréduction, les demi-équations (ii) et (vi) sont similaires, car HO_2^{\bullet} et $O_2^{\bullet-}$ forment un couple acido-basique. En écrivant l'unicité du potentiel pour un système à l'équilibre, on peut aisément relier les potentiels standard associés à ces deux demi-équations :

$$(ii) \quad E = E^{\circ}_{ii} + e^{\circ} \log \frac{a_{O_2^{\bullet-}} a_{H^+}^2}{a_{H_2O_2}}$$

$$(vi) \quad E = E^{\circ}_{vi} + e^{\circ} \log \frac{a_{HO_2^{\bullet}} a_{H^+}}{a_{H_2O_2}}$$

Or $a_{O_2^{\bullet-}} = \frac{K_a' a_{HO_2^{\bullet}}}{a_{H^+}}$, donc :

$$(ii) \quad E^{\circ}_{ii} + e^{\circ} \log \frac{a_{O_2^{\bullet-}} a_{H^+}^2}{a_{H_2O_2}} = E^{\circ}_{ii} + e^{\circ} \log K_a' + e^{\circ} \log \frac{a_{HO_2^{\bullet}} a_{H^+}}{a_{H_2O_2}}$$

Par identification avec (vi), on trouve :

$$E^{\circ}_{vi} = E^{\circ}_{ii} - e^{\circ} pK_a' = 1,49 \text{ V}$$

Q14. D'après la formule de Nernst écrite à la question précédente :

$$(vi) \quad E = E^{\circ}_{vi} - e^{\circ} pH + e^{\circ} \log \frac{a_{HO_2^{\bullet}}}{a_{H_2O_2}}$$

Le potentiel standard apparent du couple HO_2^{\bullet}/H_2O_2 est donc :

$$E'_{\text{pH}_{vi}} = E^{\circ}_{vi} - e^{\circ} pH$$

En milieu biologique, pH = 7, on trouve donc :

$$E'_{vi} = 1,07 \text{ V}$$

Le potentiel standard $E'_{iv} = 2,34 \text{ V}$ caractérise le pouvoir oxydant du radical HO^\bullet . Cette valeur est bien plus élevée que $E'_{ii} = 0,93 \text{ V}$ et $E'_{vi} = 1,07 \text{ V}$, ce qui montre que HO^\bullet est un bien meilleur oxydant que $\text{O}_2^{\bullet-}$ et HO_2^\bullet en milieu biologique.

Partie III. Génération du radical hydroxyle par radiolyse de l'eau

Q15. Des isotopes ont des noyaux possédant le **même nombre de protons** (ici $Z = 27$ pour le cobalt) et des **nombre de neutrons N différents**, donc des nombres de masse $A = N + Z$ différents.

Un noyau de ^{59}Co possède $59 - 27 = 22$ neutrons ;
un noyau de ^{60}Co possède $60 - 27 = 23$ neutrons.

La cinétique de décroissance radioactive étant du premier ordre, elle suit l'équation différentielle :

$$-\frac{d[{}^{60}\text{Co}]}{dt} = k[{}^{60}\text{Co}]$$

... qui s'intègre en :

$$[{}^{60}\text{Co}] = [{}^{60}\text{Co}]_0 \exp(-kt)$$

À la durée de demi-vie, $t = T$, la concentration de noyaux ^{60}Co est divisée par 2, soit :

$$\frac{1}{2} = \exp(-kT)$$

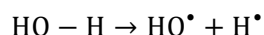
$$-\ln 2 = -kT$$

La constante cinétique de désintégration vaut donc :

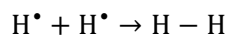
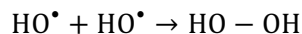
$$k = \frac{\ln 2}{T} = 0,1315 \text{ an}^{-1} = 4,168 \cdot 10^{-9} \text{ s}^{-1}$$

Q16. D'après le **document 1**, les radicaux peuvent être produits par **rupture homolytique** d'une liaison covalente, suite à une irradiation.

On peut envisager ce type de rupture dans une molécule d'eau suite à son irradiation $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^*$, ce qui explique l'apparition des radicaux HO^\bullet et H^\bullet selon :

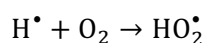


Ces deux radicaux très réactifs peuvent se recombiner alors selon le processus inverse, conduisant à la formation de H_2O_2 et H_2 par dimérisation, comme on l'a vu à la question Q10 :



Remarque : la réaction précédente de formation d'une liaison entre deux atomes ne pourrait pas se produire en phase gazeuse sans partenaire de choc, mais on est ici en solution aqueuse, les molécules de solvant peuvent donc dissiper l'énergie de la liaison en formation.

L'énoncé signale la présence de dioxygène dissous dans l'eau. La formation de HO_2^\bullet peut alors s'interpréter par transfert du radical H^\bullet :

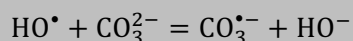


Q17. La Streak-Camera décrite au **document 5** semble avoir une résolution temporelle adaptée, puisqu'elle peut mesurer des spectres toutes les 3,7 ps, alors que le **document 4** indique que les radicaux sont générés en quelques nanosecondes, voire quelques picosecondes.

En revanche, le domaine spectral de la caméra s'étend de 250 à 850 nm, ce qui n'englobe pas le maximum d'absorption de HO^\bullet situé à 234 nm.

Le domaine spectral de la Streak-Camera C7700 ne convient pas à l'étude du radical HO[•].

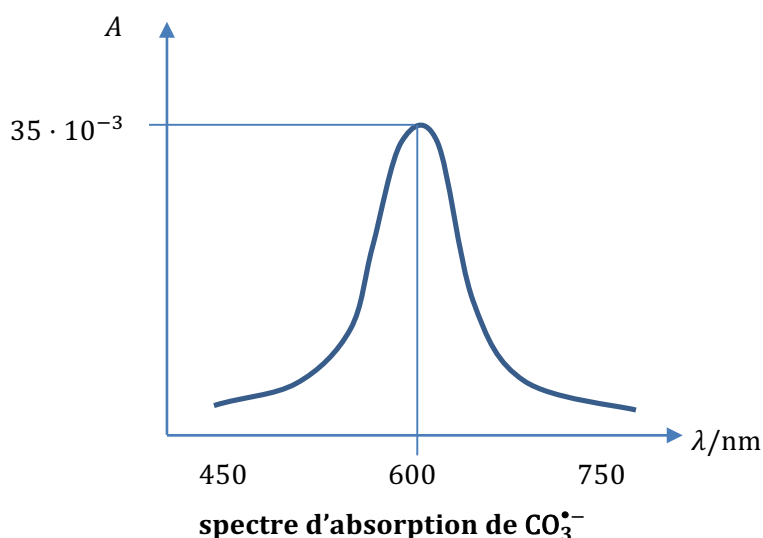
Q18. La réaction décrite peut se modéliser par l'équation :



Q19. Selon le **document 7**, les pixels clairs obtenus en bas de l'image du **document 6** correspondent à des absorbances très faibles sur toute la gamme spectrale. On en déduit qu'il n'y a pas encore de radical CO₃^{•-} jusqu'à environ 0,5 μs. Ce décalage temporel par rapport à l'irradiation et la création de HO[•] peut s'expliquer par la durée nécessaire à la transformation de HO[•] en CO₃^{•-}, selon la réaction de la question précédente.

En traçant une droite horizontale à $t = 2\mu\text{s}$ sur l'image du **document 6**, on constate une zone très claire jusqu'à environ 500 nm, puis des pixels de plus en plus foncés jusqu'à environ 600 nm, puis un éclaircissement jusqu'à 700 nm, puis de nouveau des pixels très clairs.

Ceci traduit l'évolution de l'absorbance, comme indiqué dans le **document 7** et permet d'extraire le spectre de CO₃^{•-} :

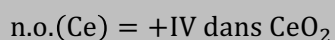


Les coordonnées du maximum d'absorption sont déduites du **document 8**, à $t = 2\mu\text{s}$.

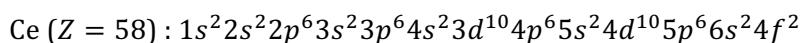
Partie IV. Production du radical hydroxyle en photocatalyse

Q20. Il serait souhaitable que l'activation puisse se faire à la lumière visible. Les catalyseurs pourraient ainsi fonctionner à la lumière du jour (les UV sont majoritairement filtrés par l'atmosphère).

Q21. L'oxygène, beaucoup plus électronégatif que le cérium, est à son n.o. minimal de -II dans CeO₂. Cette espèce étant neutre, on en déduit :



Configuration électronique du cérium :



On en déduit que le cérium possède **4 électrons de valence**, ceux des OA 6s et 4f (n maximum et OA incomplètes de n inférieur). Comme il est beaucoup moins électronégatif que l'oxygène, il est cohérent qu'il lui cède formellement ses 4 électrons de valence, d'où le n.o. +IV.

La configuration électronique du cérium se termine par 4f² dans l'ordre de remplissage de Klechkowski :

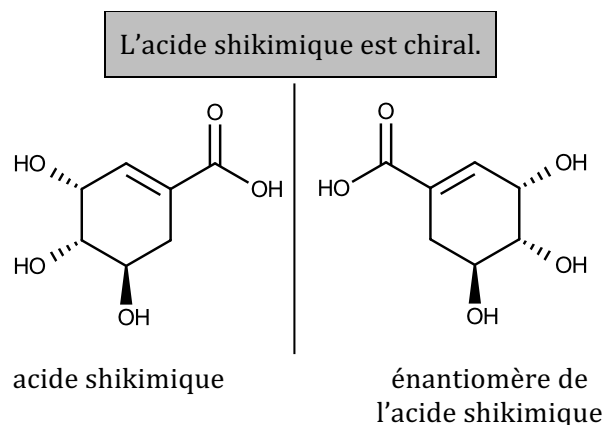
Le cérium appartient au bloc f de la classification périodique.

Problème 2

Synthèse de l'oséltamivir

Partie I. Synthèse industrielle du phosphate d'oséltamivir

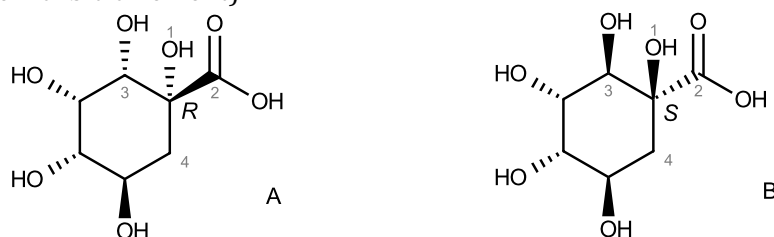
Q22. L'acide shikimique possède trois atomes asymétriques, portant tous des substituants différents. Il ne peut donc s'agir d'un composé méso. L'inversion de la configuration absolue de chaque atome asymétrique conduit donc à une molécule différente :



Q23. L'acide shikimique possède :

- trois groupes hydroxyle OH, correspondant à trois fonctions **alcool secondaire** ;
- un groupe carboxyle COOH, correspondant à la fonction **acide carboxylique** ;
- une liaison double C=C, fonction **alcène conjuguée** avec la liaison double C=O du groupe carboxyle.

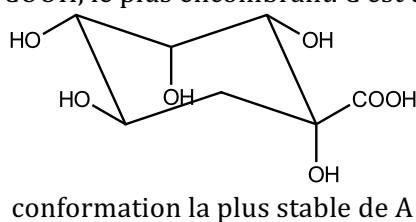
Q24. a) L'oxydation d'une fonction alcène par H_2O_2 en présence de OsO_4 conduit à la formation du diol de manière stéréospécifique, les deux groupes OH s'additionnant **en syn** de la liaison double. Selon la face de la molécule où se fixent les groupes OH, il y a donc deux produits possibles (l'un est nommé A et l'autre B arbitrairement) :



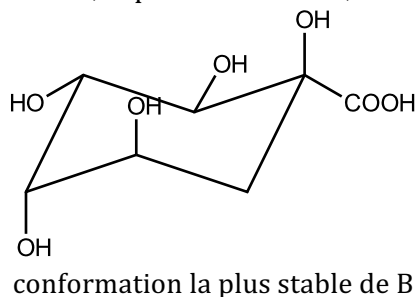
b) L'atome portant le groupe carboxyle (et son voisin) a sa configuration absolue inversée entre A et B, donc A et B sont des molécules de **configuration différentes**. Or **ce ne sont pas des énantiomères**, car les trois atomes asymétriques originaires de l'acide shikimique sont de même configuration absolue. Par conséquent :

A et B sont diastéro-isomères.

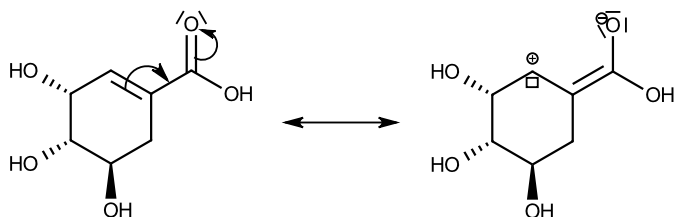
c) Pour la molécule A, la conformation chaise suivante permet d'avoir quatre groupes en position équatoriale sur six, dont le groupe COOH, le plus encombrant. C'est donc la plus stable :



Pour B, trois groupes sont axiaux et trois groupes sont équatoriaux dans chaque conformation chaise. La plus stable est celle où le groupe COOH, le plus encombrant, se trouve en position équatoriale :



Q25. Dans l'acide shikimique, les deux liaisons doubles sont conjuguées, comme on le montre sur les formules mésomères suivantes :

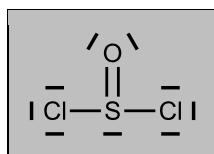


C'est donc aux groupes « C=O acide conjugué » et « C=C alcène conjugué » de la table IR qu'il faut se référer. Leurs nombres d'onde sont légèrement plus faibles que ceux des liaisons correspondantes non conjuguées.

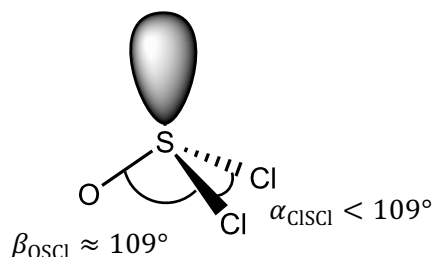
On peut donc attribuer :

- la **bande ①**, vers 1700 cm^{-1} , à la vibration d'élongation de la **liaison C = O** ; cette bande est bien située dans l'intervalle $1690 - 1715\text{ cm}^{-1}$ prévu par la table ;
- la **bande ②**, vers 1670 cm^{-1} , à la vibration d'élongation de la **liaison C = C** ; cette valeur est un peu supérieure à celle de l'intervalle de la table ($1635 - 1650\text{ cm}^{-1}$), ceci est peut-être dû au fait que la liaison est incluse dans un cycle.

Q26. Structure de Lewis du chlorure de thionyle :



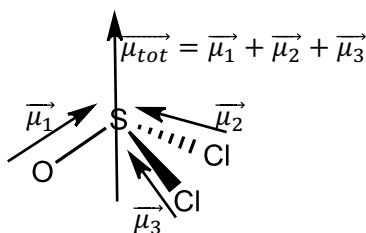
Le soufre est lié à trois atomes et porte un doublet non liant. Le type VSEPR est donc **AX₃E₁**. Cette structure dérive du tétraèdre régulier avec des **angles de 109°**, mais comme l'un des sommets du tétraèdre est occupé par un doublet non liant, il s'agit en fait d'une **pyramide à base triangulaire** de sommet le soufre :



Le doublet non liant étant plus répulsif que la liaison double S=O, elle-même plus répulsive que les liaisons simples S-Cl, on peut prévoir un élargissement de l'angle entre la liaison S=O et le doublet non-liant au-delà de 109° . Ceci a pour conséquence de refermer l'angle $\widehat{\text{ClSCl}}$ en-deçà de 109° (valeur expérimentale : $96,5^\circ$).

L'oxygène et le chlore sont tous deux plus électronégatifs que le soufre. Les trois liaisons sont donc polarisées dans le même sens et le moment dipolaire résultant est approximativement dirigé comme

indiqué sur la figure ci-dessous :



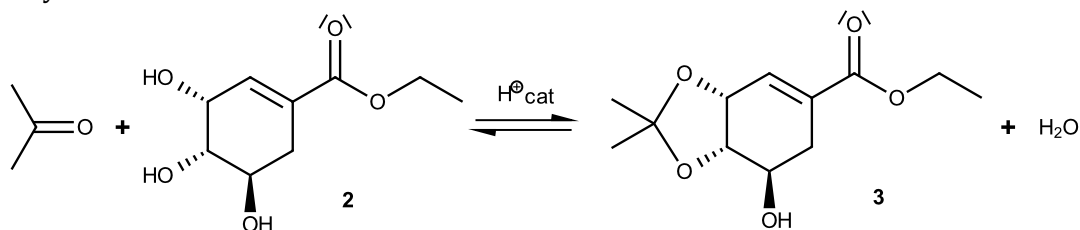
Le chlorure de thionyle est polaire.

Q27. Le nouveau groupe caractéristique de la molécule **2** est le groupe **ester**.

La transformation de **1** en **2** est une estérification.

Q28. Lors du passage de **2** à **3**, les deux groupes hydroxyle situés en cis du cycle sont réunis en une fonction acétal cyclique, appelée dioxolane, par action de l'acétone (propanone).

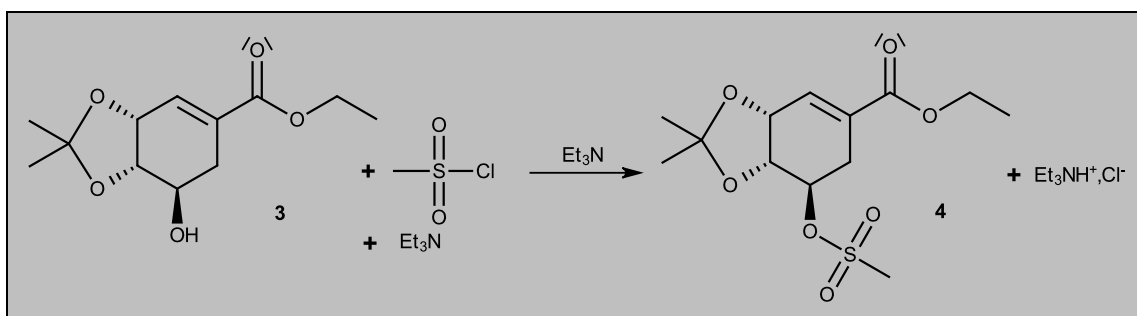
L'équation symbolisant cette réaction est ici :



Cette réaction est renversible et peu favorable thermodynamiquement. Pour déplacer l'équilibre vers la formation du dioxolane, on dissout les réactifs dans du toluène et on les place dans le ballon d'un montage de distillation de **Dean-Stark**, qui permet **d'éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation**.

En outre, cette réaction étant acido-catalysée, on ajoute une **pointe de spatule d'APTS** (acide paratoluène sulfonique, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$), qui permet de fournir des ions H^+ en milieu organique.

Q29. L'équation de formation du mésylate **4** est :



La triéthylamine Et_3N est le solvant généralement utilisé pour cette réaction. En effet, elle **intervient dans le mécanisme réactionnel**, notamment pour activer le chlorure de mésyle. De plus, étant une base (couple $\text{Et}_3\text{NH}^+/\text{Et}_3\text{N}$, de $\text{p}K_a$ égal à 10,8 selon la table), elle **capte les protons libérés** par la réaction pour former l'ion triéthylammonium.

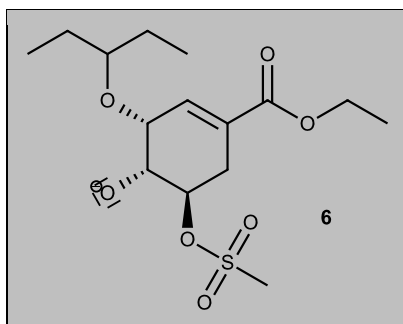
Q30. La seule fonction acide notable dans la molécule **5** est le groupe hydroxyle. Dans la table de $\text{p}K_a$ fournie, elle se rapproche du couple $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{O}^-$.

Pour déprotonner ce groupe OH, il faut utiliser une base plus forte que CH_3O^- , donc de $\text{p}K_a > 15,5$. Deux bases conviennent a priori dans la table fournie : Bu^- et $(\text{iPr})_2\text{N}^-$, mais on évitera le choix de Bu^- . En effet, cette base est peu encombrée et est donc également un bon nucléophile : elle pourrait substituer le groupe mésylate, ou bien réaliser une addition nucléophile sur le groupe ester, ce qu'on

ne souhaite pas.

Le choix de $(iPr)_2N^-$ est donc plus approprié : il s'agit d'une base très forte et très encombrée, donc peu nucléophile, particulièrement adaptée à ce genre de situation. On la trouve, associée à l'ion Li^+ , dans le réactif commercial connu sous le sigle : **LDA** (diisopropylamidure de lithium).

L'intermédiaire 6 est donc :



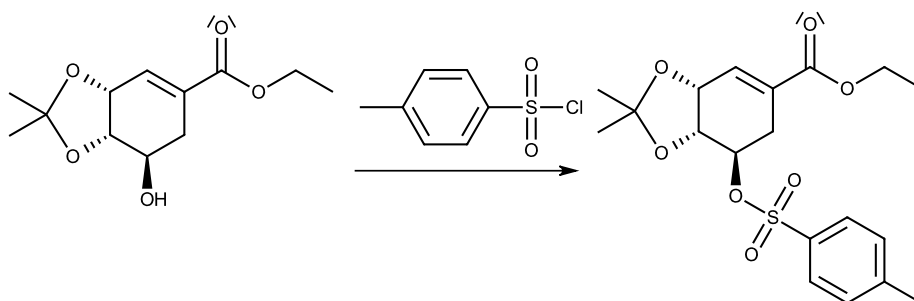
Q31. L'intérêt de la transformation de **3** en **4** est de transformer le groupe hydroxyle en un **bon nucléofuge**, le groupe mésylate, dans le but de le **substituer** dans une étape ultérieure.

Comme l'indique le **document 10**, les bons nucléofuges sont en effet des bases conjuguées d'acides forts, c'est-à-dire qu'ils correspondent à des couples acide/base de pK_a très bas (typiquement négatifs). Ainsi, l'anion hydroxyde est un très mauvais nucléofuge ($pK_a(H_2O/HO^-) = 14$) alors que l'anion mésylate en est un très bon ($pK_a(CH_3SO_3H/CH_3SO_3^-) = -2,6$).

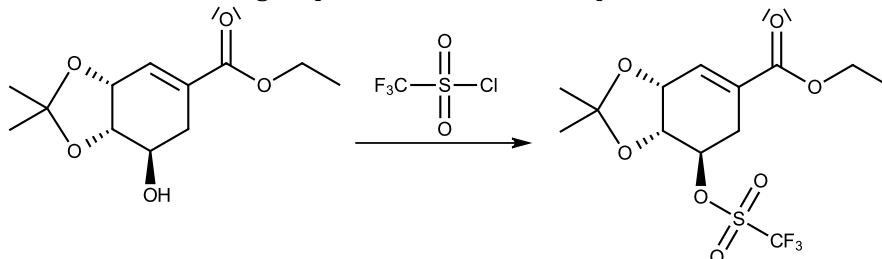
Dans la table des valeurs de pK_a fournie, on trouve **quatre autres anions de pK_a encore plus faibles**, correspondant ainsi à de bons nucléofuges : les ions chlorure et bromure, et les ions thiosulfate $CH_3C_6H_4SO_3^-$ et triflate $CF_3SO_3^-$.

Le remplacement du groupe OH par Cl ou Br avec rétention de configuration et bon rendement est délicat sur une molécule de cette nature. On envisagera donc les **deux autres alternatives**, analogues au mésylate :

- transformation du groupe OH de **3** en **tosylate** par action du **chlorure de tosyloxy** :



- transformation du groupe OH de **3** en **triflate** par action du **chlorure de triflyloxy** :

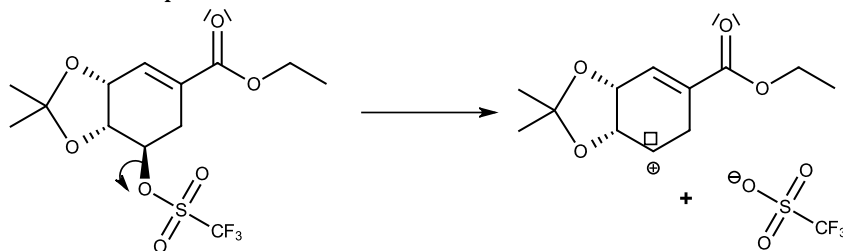


Ces deux alternatives conduisent a priori à des **nucléofuges encore meilleurs que l'ion mésylate**, puisque ce sont des bases encore plus faibles (pK_a de $-6,5$ pour le tosylate et de $-14,0$ pour le triflate).

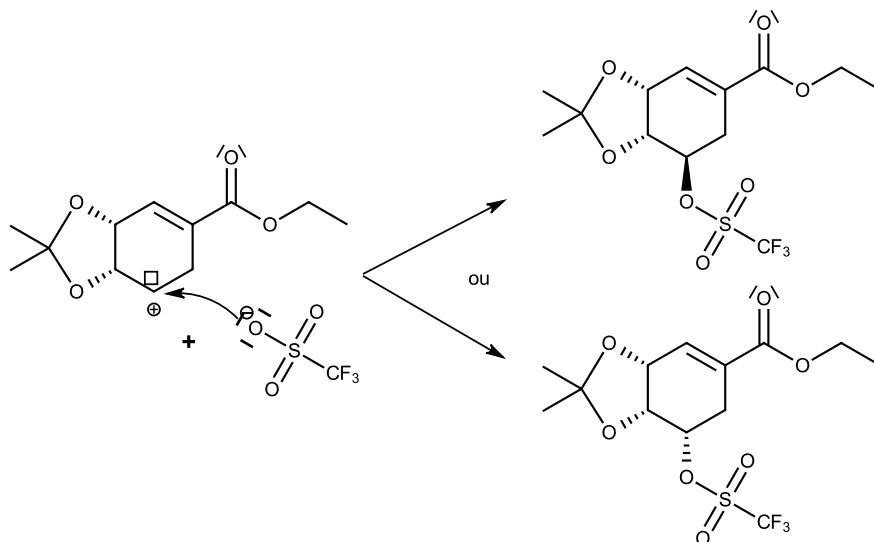
Toutefois, le **document 10** signale qu'une trop grande labilité du groupe partant peut être un inconvénient dans le cas où il est situé sur un atome de carbone secondaire asymétrique, car il pourrait y avoir **une perte d'information stéréochimique**.

Ceci s'explique par le mécanisme suivant, écrit sur l'exemple du meilleur nucléofuge, l'ion triflate :

- formation spontanée du carbocation :

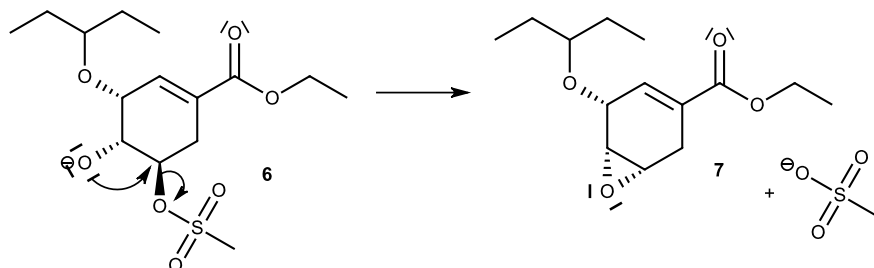


- reformation du triflate, mais conduisant à deux configurations absolues possibles, selon la face du carbocation où il se reforme :



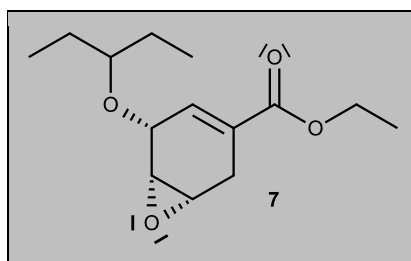
Ce mécanisme permet d'interpréter l'inversion partielle spontanée de configuration que peut subir l'atome asymétrique dans le cas où le nucléofuge est trop labile. Le choix du mésylate dans ce protocole est donc probablement le meilleur compromis : il n'est pas trop labile pour minimiser cette inversion, mais suffisamment pour subir la substitution nucléophile qui conduit à **7**.

Q32. La formule brute de **7** permet de constater la disparition d'un atome de soufre, de trois atomes d'oxygène et d'un atome de carbone lors du passage de **6** à **7**, ce qui suggère le départ du groupe mésylate. La position de l'alcoolate nucléophile sur l'atome de carbone voisin et **en anti du groupe mésylate** rend en effet possible un **mécanisme S_N2 intramoléculaire** conduisant à la formation d'un **époxyde avec inversion de Walden** :

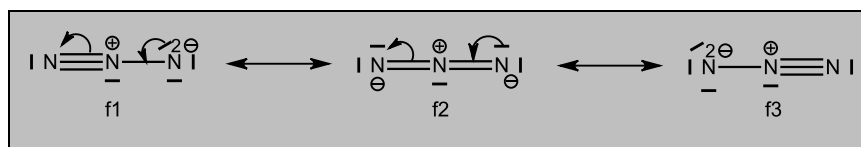


Le pont époxyde se retrouve ainsi sur la face inférieure de la molécule, en cis du substituant alkoxy.

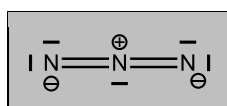
La formule brute de **7**, qui révèle un degré d'insaturation de $DI = \frac{2 \times 14 + 2 - 22}{2} = 4$, révèle la formation de ce nouveau cycle, les trois autres insaturations correspondant au cycle cyclohexène et aux deux liaisons doubles.



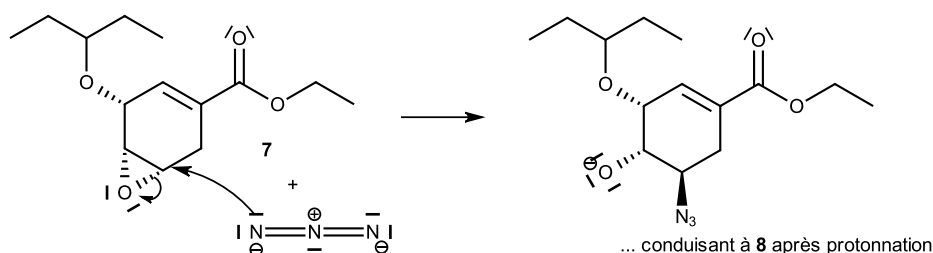
Q33. Les trois formules de Lewis respectant la règle de l'octet pour tous les atomes de l'ion azoture sont :



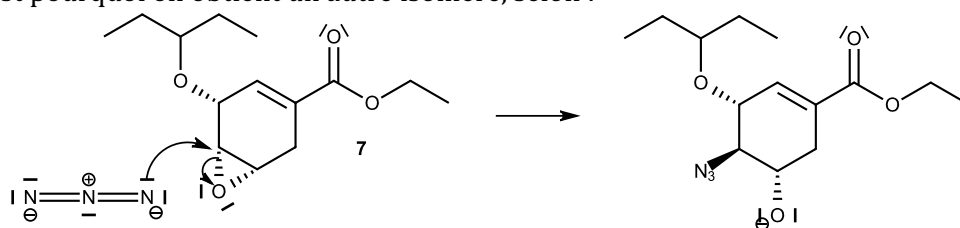
Ces représentations suggèrent une répartition équivalente des charges négatives sur les deux atomes d'azote périphériques dans l'ion réel, les formules f1 et f3 étant équivalentes. La formule f2, qui rend compte directement de la symétrie de la répartition de charge, est donc a priori plus adaptée pour représenter cet ion :



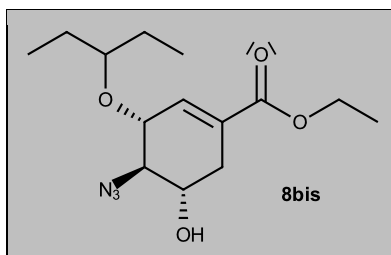
Q34. Le passage de **7** à **8** consiste en une nouvelle substitution nucléophile par mécanisme S_N2 , conduisant à l'**ouverture de l'époxyde**. La stéréospécificité du mécanisme impose une approche du nucléophile sur la face opposée au pont (approche dorsale avec inversion de Walden), ce qui justifie la stéréochimie de **8** :



Cependant, l'ion azoture peut très bien ouvrir l'époxyde au niveau de l'autre atome de carbone du pont. C'est pourquoi on obtient un autre isomère, selon :



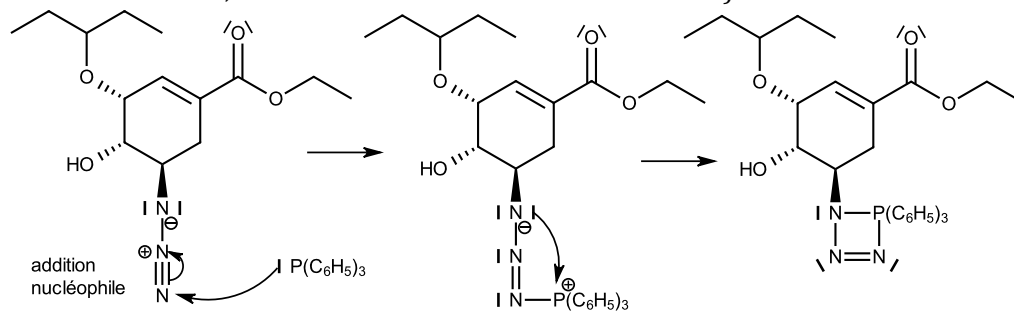
Lors de l'hydrolyse, l'alcoolate est reproté. D'où la structure de **8bis** :



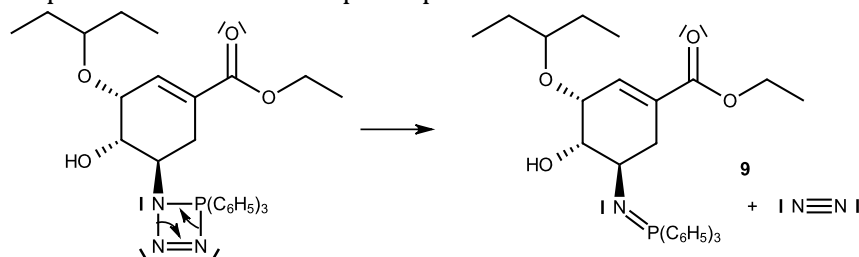
Q35. Comme l'indique l'énoncé, **9** est un iminophosphorane. Le passage de **8** à **9** est donc la première étape de la réaction de Staudinger décrite dans le **document 11**.

On suit alors les indications de ce document, en ajoutant les flèches mécanistiques.

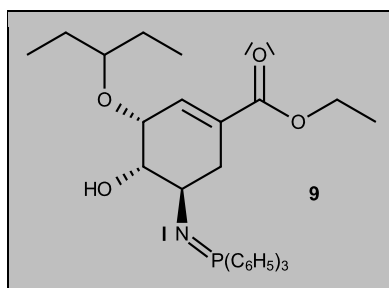
La première phase étant une addition nucléophile, et l'atome de phosphore se fixant sur les atomes d'azote périphériques de la structure azoture, on peut proposer le mécanisme suivant (ces deux étapes pourraient être concertées, c'est-à-dire se dérouler simultanément) :



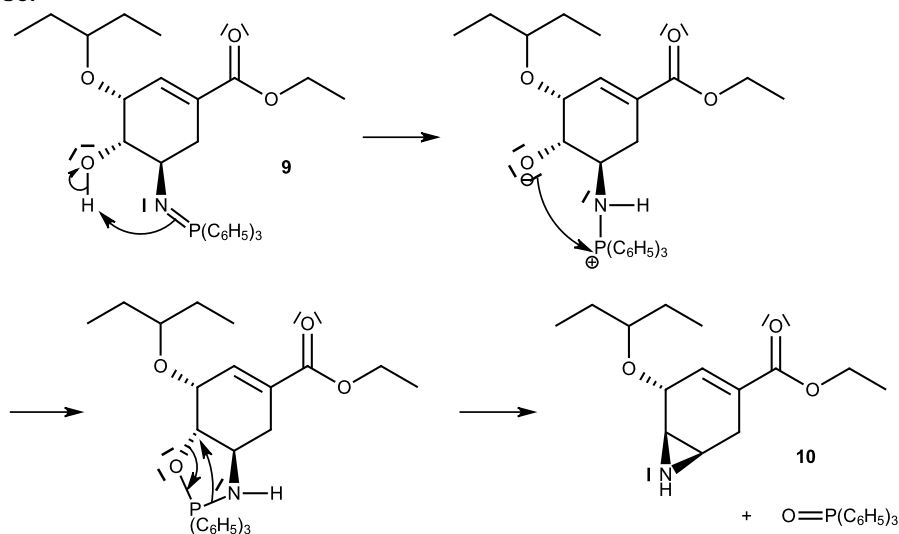
L'imino-phosphorane se forme alors par départ de diazote :



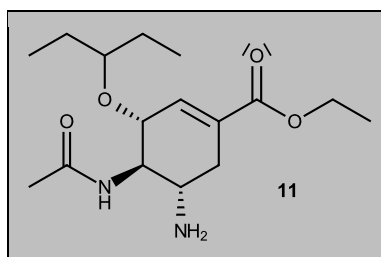
D'où la structure de **9** :



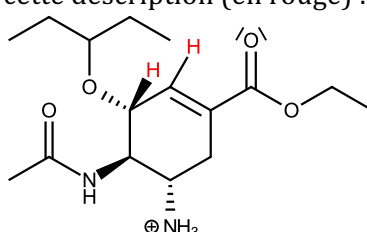
Q36. Il s'agit de transposer le mécanisme de la deuxième étape de la réaction de Staudinger décrit dans le **document 11**, le groupe hydroxyle de **9** jouant le même rôle que celui de l'eau lors de l'hydrolyse.



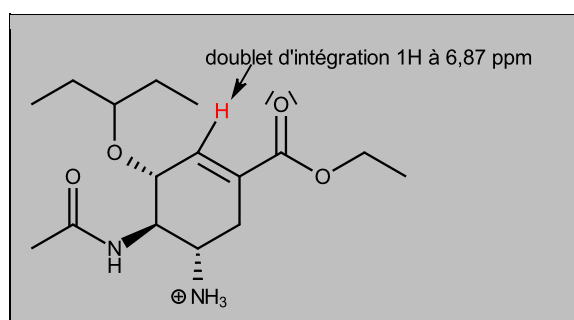
Q37. On reconnaît dans la formule du phosphate d'oseltamivir la base conjuguée de l'acide phosphorique, l'anion H_2PO_4^- , associé à un cation ammonium. La transformation de **11** est donc une simple réaction acido-basique et **11** est l'amine correspondant à ce cation ammonium, soit :



Q38. Le signal décrit est un **doublet** intégrant pour **un seul proton**. Il s'agit donc d'un proton seul sur un atome de carbone, et possédant un unique proton sur l'atome de carbone voisin. Seuls deux protons correspondent à cette description (en rouge) :

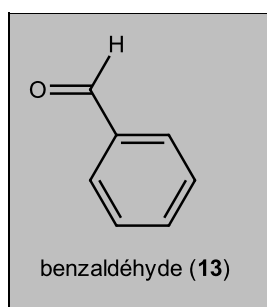


Pour trancher entre les deux, on consulte la table des déplacements chimiques fournie dans les données. Ainsi, un proton vinylique ($\text{RCH}=\text{CHR}'$) a un déplacement chimique entre 4,6 et 7,0 ppm, alors que pour un proton au pied d'un oxygène ($-\text{CH}-\text{O}-$), la valeur est plus faible, entre 3,5 et 4,2 ppm. Le signal mentionné dans l'énoncé ayant un déplacement chimique $\delta = 6,87$ ppm, on peut donc l'attribuer au proton vinylique :



Partie II. Modification de Karpf et Trussardi

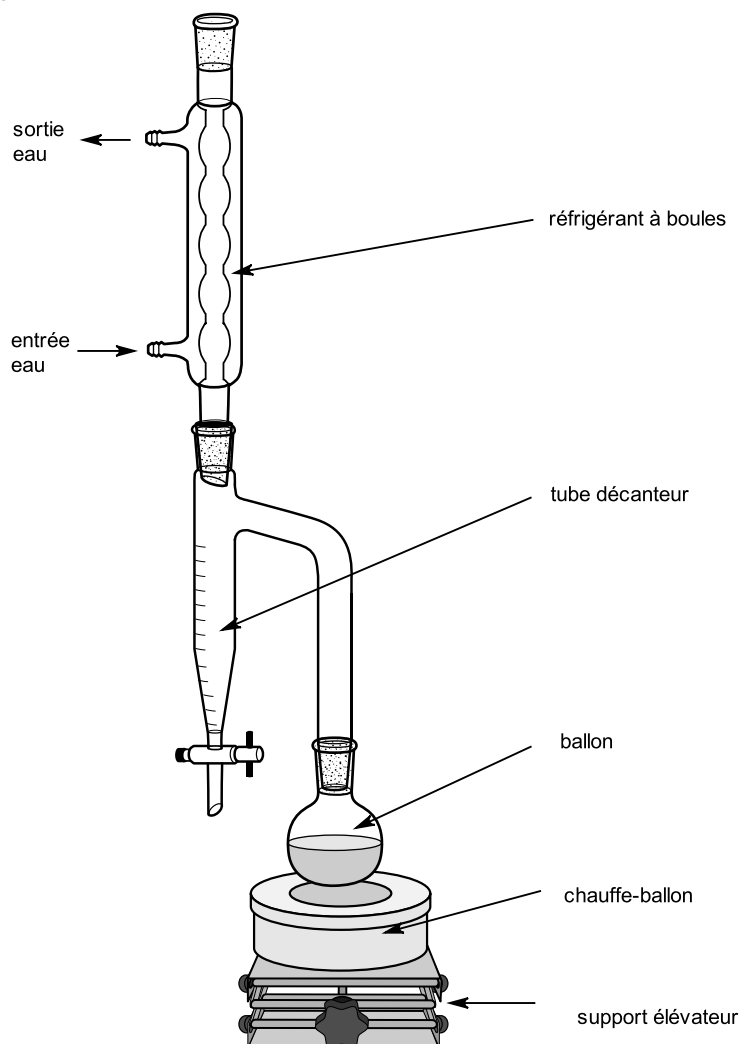
Q39. En confrontant l'équation générale du **document 12** à la transformation souhaitée de **12** en **14**, on voit que R^2 et R^3 doivent être un atome d'hydrogène et un groupe phényle. Ainsi, **13** est le benzaldéhyde :



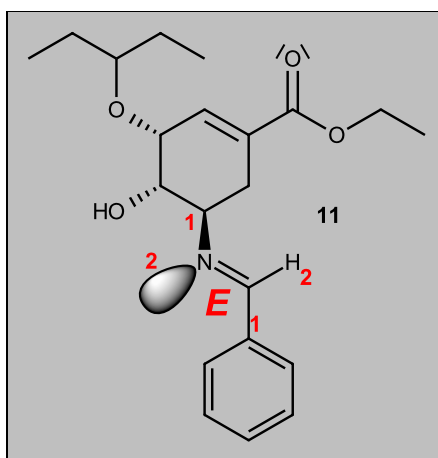
Le montage de Dean-Stark (dessin ci-après) permet de retirer l'eau du mélange réactionnel au fur et à mesure de sa formation par distillation hétéroazéotropique. En effet, comme l'indique le **document 12**, la réaction de condensation de l'amine **12** et de l'aldéhyde **13** est renversable. En retirant l'eau, on **déplace ainsi l'équilibre vers la formation de l'imine 14**.

Le principe de fonctionnement du montage est le suivant : on porte à ébullition le milieu réactionnel, contenant **12**, **13** et un catalyseur acide (APTS), dissous dans un solvant organique comme le toluène. Le solvant est choisi de telle sorte qu'il soit non miscible avec l'eau, moins dense qu'elle, et qu'il forme avec elle un hétéroazéotrope. Ainsi, les vapeurs émises contiennent un mélange d'eau et de solvant. En

atteignant le réfrigérant, ces vapeurs se liquéfient et retombent dans le tube décanteur. L'eau, plus dense, tombe alors dans le fond du tube, alors que le solvant, qui surnage, est recyclé vers le ballon lorsque le tube est plein.



Q40. Selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog, un doublet non liant compte comme un atome qui aurait un numéro atomique $Z = 0$. On en déduit que le stéréodescripteur est *E*, les groupes prioritaires étant situés en trans de la liaison double :



Q41. On constate que l'amine vient se fixer à l'atome de carbone de la fonction imine. Le mécanisme commence donc par une addition nucléophile :

