

Année scolaire  
2022/2023

# Devoir surveillé de chimie n°7

Classe de PCSI 3 option PC

Durée de l'épreuve : 3 heures

Usage des calculatrices : autorisé

**N.B.** Une présentation soignée est exigée ; les réponses doivent être justifiées (avec concision) et les principaux résultats doivent être soulignés ou encadrés. Les mécanismes réactionnels doivent être soigneusement écrits, en utilisant le formalisme des flèches courbes et en faisant figurer les doublets non liants et les lacunes électroniques au niveau des sites réactionnels.

Ce devoir est constitué de trois parties indépendantes.

*Donnée :*

Constante de Nernst :  $e^\circ = \frac{RT}{\mathcal{F}} \ln 10 = 0,06 \text{ V}$

## Partie I :

### Synthèse de nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer (SPION) pour l'imagerie multimodale

L'objectif de la théranostique (contraction de « thérapie » et « diagnostic ») est d'étudier le comportement spécifique d'une tumeur afin de choisir le traitement le plus adapté. Cette nouvelle approche utilise l'imagerie pour cartographier les cellules cancéreuses dans le corps et les traiter de manière ciblée. Dans ce cadre, des combinaisons de modalités d'imagerie sont à l'étude pour un effet synergique : on parle d'imagerie multimodale. La combinaison de la tomographie par émission de positrons / imagerie par résonance magnétique (TEP / IRM) a suscité de nombreuses attentes pour une imagerie très sensible et à haute résolution. Les nanoparticules superparamagnétiques se sont révélées très prometteuses car elles peuvent à la fois être utilisées pour l'IRM mais aussi permettre de fabriquer des nanoparticules multifonctionnelles. En effet, celles-ci peuvent servir de plateforme sur laquelle des molécules, protéines ou peptides peuvent être greffés. Parmi les différentes nanoparticules d'oxyde de fer (abrégé par l'acronyme SPION pour SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticles), les particules de magnétite  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ont été très étudiées pour les applications biomédicales en raison de leur excellente biocompatibilité et de leur facilité de synthèse. Ces particules sont recouvertes de polymères biocompatibles comme le sulfate de dextrane qui fournit une plateforme chimique pour la conjugaison d'agents thérapeutiques ou d'imagerie.

On peut alors greffer sur ces entités une molécule chélatante de l'isotope  $^{64}\text{Cu}$  (II) radioactif ou du gadolinium. On obtient ainsi des particules notés **N-SD-D**, dont le schéma de synthèse est représenté sur la figure 1 ci-après.

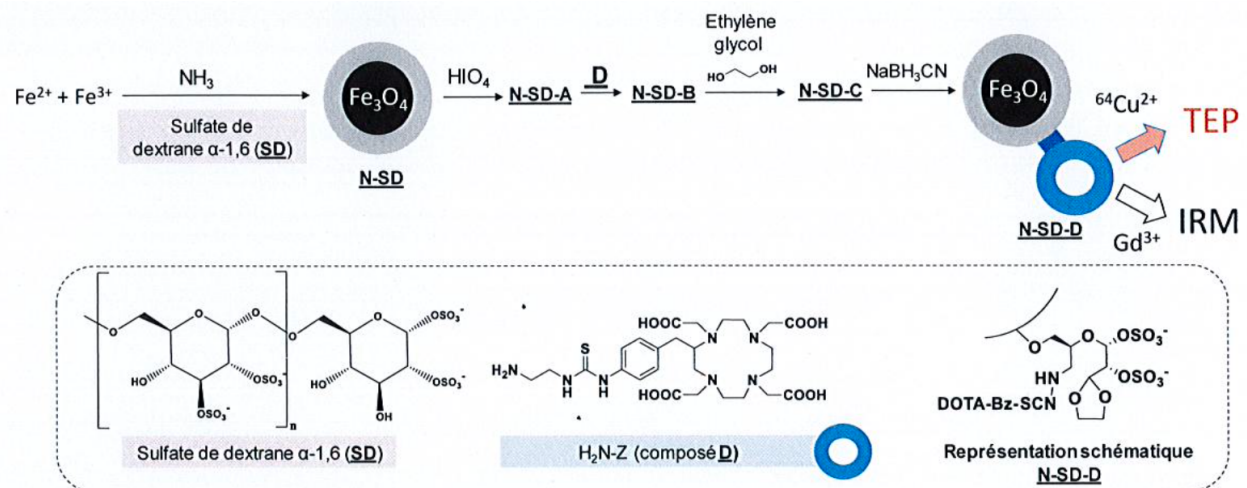


Figure 1 : Schéma de synthèse des nanoparticules **N-SD-D** pour l'imagerie multimodale (TEP / IRM).

Ce problème s'intéresse à la première étape de cette synthèse, c'est-à-dire à l'obtention des particules SPION-sulfate de dextrane, notées **N-SD**.

Pour cela, on fournit le protocole suivant :

Des sels de chlorure de fer hydratés ( $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  et  $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ ) sont dissous dans un rapport molaire  $\frac{n(Fe^{III})}{n(Fe^{II})}$  égal à 2 dans 50 mL d'une solution aqueuse de sulfate de dextrane à 5 % en masse. Si le rapport molaire s'éloigne trop de la valeur précédemment citée, la synthèse de  $Fe_3O_4$  n'est plus concluante notamment à cause de la formation d'autres oxydes en compétition avec  $Fe_3O_4$ .

On peut par exemple préparer séparément puis mélanger deux solutions de Fe (II) et Fe (III) préparées dans une solution d'acide chlorhydrique  $HCl_{(aq)}$  à  $1,0 \text{ mol} \cdot L^{-1}$  et de sulfate de dextrane à 5 % en masse respectivement en dissolvant 4,0 g de  $FeCl_2 \cdot 4H_2O$  ( $M = 198,81 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) dans 10 mL de solution de  $HCl_{(aq)}$  et sulfate de dextrane à 5 % en masse et 10,8 g de  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  ( $M = 270,30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) dans 40 mL de  $HCl_{(aq)}$  et de sulfate de dextrane. De l'argon ou du diazote est ensuite mis à barboter plusieurs minutes dans cette solution puis celle-ci est placée dans un bain à ultrasons thermostaté à  $20^\circ C$  pendant 10 minutes. Ensuite, 5 mL d'ammoniaque  $NH_{3(aq)}$  à  $5 \text{ mol} \cdot L^{-1}$  sont ajoutés goutte à goutte à l'air libre et la solution de nouveau placée dans un bain à ultrasons pendant 30 minutes supplémentaires. Enfin, les nanoparticules précipitées **N-SD** sont laissées à décanter à l'aide d'un aimant puis le liquide surnageant est enlevé. Des nanoparticules **N-SD** de tailles comprises entre 30 et 40 nm sont ainsi obtenues.

Le diagramme E-pH du fer pour une concentration de travail  $C_{travail}$  totale en espèces de  $1 \text{ mol} \cdot L^{-1}$  est donné sur la Figure 2. L'évolution du potentiel et du pH lors de l'ajout goutte à goutte de l'ammoniaque est également mentionné sur cette figure : point A ( $t = 0 \text{ s}$ ), point B (formation de  $Fe_2O_3$ ) puis C (formation de  $Fe_3O_4$ ). On considère que lors de la synthèse le potentiel et le pH évoluent en suivant la frontière entre les espèces  $Fe^{2+}$  et  $Fe_2O_3$  entre les points B et C. On négligera la dilution lors de la formation de  $Fe_3O_4$  à partir de  $Fe_2O_3$ .

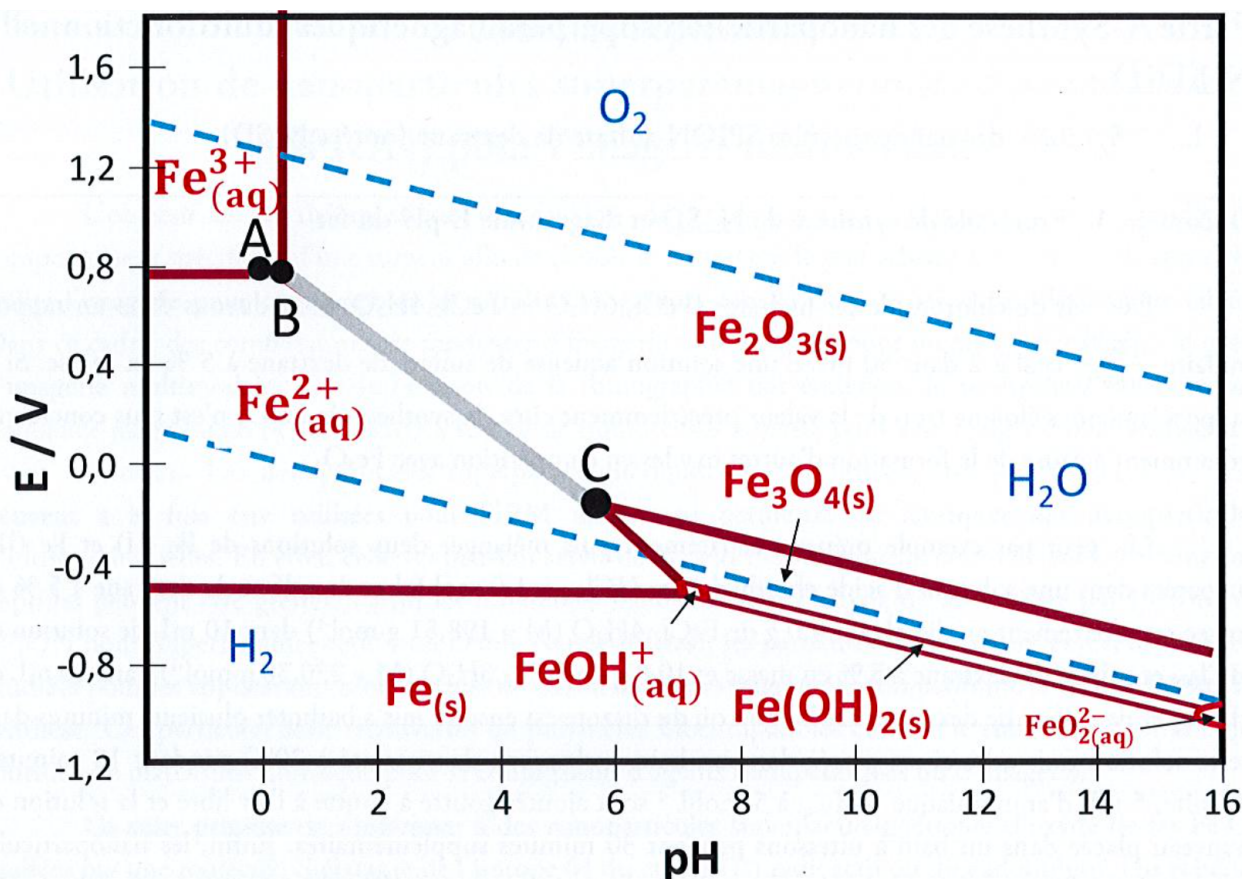


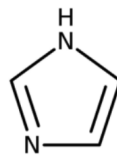
Figure 2 - Diagramme E-pH du fer pour  $C_{\text{tracé}} = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ . À la frontière entre deux espèces dissoutes (aq) : les concentrations des deux espèces sont égales et leur somme est égale à  $C_{\text{tracé}}$ . À la frontière entre une espèce dissoute et un solide, la concentration de l'espèce dissoute vaut  $C_{\text{tracé}}$  ( $T = 25^\circ\text{C}$ ).

- 1) Le numéro atomique du fer est  $Z = 26$ . Écrire la configuration électronique d'un atome de cet élément. En déduire, en justifiant soigneusement, les coordonnées du fer dans la classification périodique des éléments. Combien le fer possède-t-il d'électrons de valence ?
- 2) La magnétite  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  est un solide ionique constitué d'un empilement d'ions  $\text{O}^{2-}$ , d'ions  $\text{Fe}^{2+}$  et d'ions  $\text{Fe}^{3+}$ . Quel est le nombre d'oxydation « moyen » du fer dans ce solide ? Déterminer la proportion d'ions  $\text{Fe}^{2+}$  et d'ions  $\text{Fe}^{3+}$  dans cette structure.
- 3) Vérifier qu'en réalisant le mélange de solutions décrit dans le document 1, on obtient bien un rapport  $\frac{n(\text{Fe}^{\text{III}})}{n(\text{Fe}^{\text{II}})}$  égal à 2. Expliquer en quoi ce rapport est cohérent avec l'objectif de synthétiser de la magnétite  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .
- 4) Justifier les coordonnées du point A (0 ; 0,79 V) représenté à la figure 2, correspondant à la solution juste après le mélange ( $t = 0$ ). On donne :  $E^\circ_1 = 0,77 \text{ V}$  pour le couple  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ .
- 5) Proposer une équation de réaction expliquant la formation de  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  au niveau du point B.
- 6) Donner l'équation  $E = f(\text{pH})$  de la droite entre B et C, en utilisant la valeur de concentration de tracé de la figure 2. On notera  $E^\circ_2$  le potentiel standard à  $\text{pH} = 0$  du couple  $\text{Fe}_2\text{O}_3(\text{s})/\text{Fe}^{2+}_{(\text{aq})}$ .
- 7) Indiquer à partir de quelles espèces est formé  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  dans cette expérience. Proposer une équation de réaction traduisant cette transformation.
- 8) Le barbotage à l'argon ou au diazote a pour but de chasser le dioxygène présent dans l'atmosphère en équilibre avec la solution. Expliquer pourquoi cela est important dans le cadre de la formation de particules composées quasi exclusivement de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ; écrire la réaction parasite non souhaitée qui pourrait se produire en présence de dioxygène dans la solution initiale.

- 9) Montrer, en vous appuyant sur la figure 2, qu'en l'absence de sulfate de dextrane recouvrant les particules, la formation à la surface des particules d'un autre oxyde de fer que  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  peut avoir lieu dans les conditions proposées dans le protocole. Proposer une équation de réaction de formation de celui-ci.
- 10) Proposer un argument qui remettrait en cause les déplacements en potentiel et en pH sur le diagramme au cours de la synthèse.
- 11) Expliquer, en détaillant les interactions se développant entre les nanoparticules d'une part, et entre les nanoparticules et l'eau d'autre part, en quoi la présence du sulfate de dextrane à la surface de celles-ci permet également de limiter l'agrégation des nanoparticules.

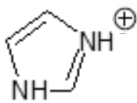
## Partie II :

### Autour de l'imidazole

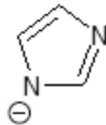


Ce problème s'intéresse à quelques aspects de la chimie de l'imidazole, un composé organique aromatique. Le cycle de l'imidazole est un motif qui se retrouve dans de nombreux composés d'intérêt biologique, comme l'histidine, la purine ou l'histamine.

Quelques données :



imidazolium



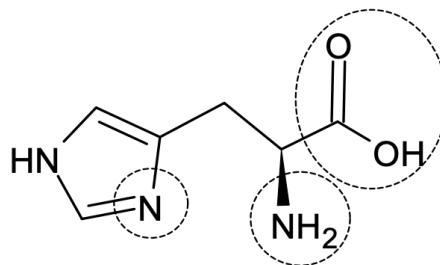
imidazolate

#### Constantes d'acidité à 298 K

$pK_a$  (ion imidazolium/imidazole) = 7,0 ;  $pK_a$  (imidazole/ion imidazolate) = 14,5

#### Titration d'une solution d'histidine

Le cycle imidazole se retrouve dans la structure de l'histidine, un acide aminé, qui possède trois sites ayant des propriétés acido-basiques (entourés sur la figure ci-dessous) :



Structure de l'histidine

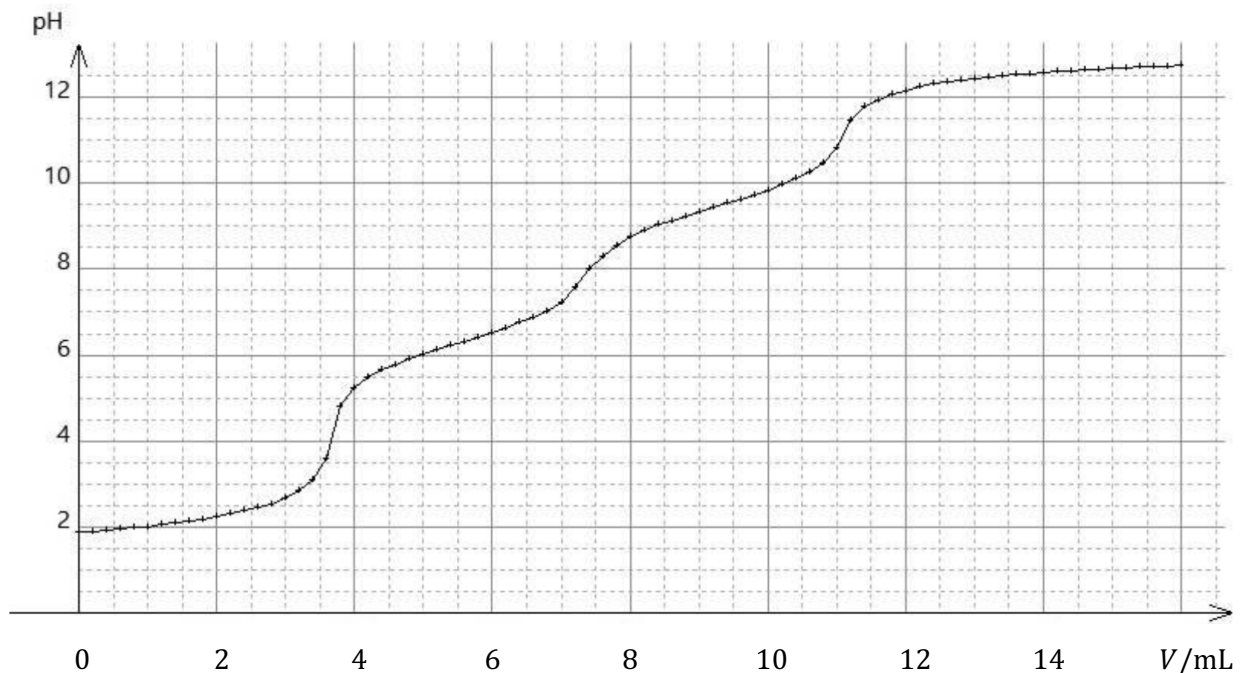
On réalise une solution (S) en mélangeant une quantité  $n_0$  d'histidine et une quantité  $2n_0$  d'acide chlorhydrique dans une fiole jaugée  $V_0 = 100$  mL.

Ceci entraîne la protonation des deux sites azotés de l'histidine, pour obtenir une forme que l'on notera  $\text{HisH}_3^{2+}$  (on adoptera la notation suivante pour les espèces acido-basiques issues de l'histidine :  $\text{HisH}_3^{2+}$ ,  $\text{HisH}_2^+$ ,  $\text{HisH}$  et  $\text{His}^-$ ).

Cette solution (S) est donc équivalente à une solution où on aurait apporté, dans un volume  $V_0 = 100 \text{ mL}$  :

- une quantité  $n_0$  d'ions  $\text{HisH}_3^{2+}$  ;
- une quantité  $2n_0$  d'ions  $\text{Cl}^-$ .

On prélève un volume  $V_1 = 15 \text{ mL}$  de solution (S) avec une pipette jaugée, que l'on introduit dans un bécher forme haute avec un barreau d'agitation et les électrodes d'un pH-mètre. On procède alors au titrage de la solution, avec une solution titrante d'hydroxyde de sodium (soude) de concentration  $C = 0,200 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , en versant la solution titrante par intervalles de  $0,2 \text{ mL}$ . On obtient la courbe pH-métrique suivante :



Courbe  $\text{pH} = f(V)$  lors du titrage de  $15 \text{ mL}$  de solution (S) par de la soude à  $0,200 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

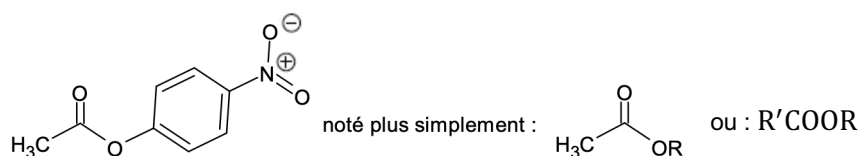
- 1) Rappeler quelles sont les électrodes du pH-mètre.
- 2) Interpréter l'allure de la courbe de titrage. S'agit-il de titrages successifs ou simultanés ? Écrire l'équation de chacune des réactions support de titrage.
- 3) En supposant que la seule source d'incertitude non négligeable dans ce titrage est la localisation des sauts de pH par exploitation de la courbe pH-métrique ci-dessus, estimer de manière la plus précise possible la valeur de  $n_0$ , assortie de son incertitude  $u(n_0)$ .

On donne la valeur du  $\text{p}K_a$  du couple  $\text{HisH}_3^{2+}/\text{HisH}_2^+$ , qui vaut  $\text{p}K_{a1} = 1,8$ .

- 4) À l'aide de la courbe pH-métrique, proposer une estimation des  $\text{p}K_a$  associés aux deux autres couples acido-basiques de l'histidine, notés  $\text{p}K_{a2}$  et  $\text{p}K_{a3}$ , en explicitant la démarche. Pourquoi ne peut-on pas obtenir la valeur de  $\text{p}K_{a1}$  par une démarche similaire ?
- 5) En déduire le diagramme de prédominance de l'histidine.
- 6) Préciser la structure de chacune des espèces  $\text{HisH}_3^{2+}$ ,  $\text{HisH}_2^+$ ,  $\text{HisH}$  et  $\text{His}^-$  figurant dans ce diagramme.

## Utilisation de l'imidazole comme catalyseur

On s'intéresse dans cette partie à l'hydrolyse de l'acétate de 4-nitrophényle représenté ci-dessous :



L'équation de la réaction d'hydrolyse est la suivante :



Cette réaction est catalysée par l'imidazole, comme le montre la loi cinétique suivante :

$$v = (k_0 + k_{cat} \cdot [\text{Im}]) \cdot [\text{R}'\text{COOR}]$$

... où  $[\text{Im}]$  est la concentration en imidazole.

- 7) Dans le cas où l'imidazole est introduit en concentration suffisamment grande par rapport à l'ester, justifier que la réaction suive une loi de vitesse d'ordre apparent 1 par rapport à l'ester. On précisera l'expression de la constante cinétique apparente  $k_{obs}$ .

Afin d'étudier la cinétique de cette réaction et de déterminer expérimentalement la valeur de  $k_{obs}$ , on suit son déroulement par spectrophotométrie, en mesurant l'absorbance de la solution à 400 nm à des intervalles de temps réguliers. À cette longueur d'onde, on admettra que seul l'ion 4-nitrophénolate (c'est-à-dire l'ion noté  $\text{RO}^-$ ) absorbe de façon significative la lumière et que la loi de Beer-Lambert est vérifiée dans les conditions de l'expérience. On note  $A_\infty$  l'absorbance en fin de réaction, supposée quantitative, et  $A(t)$  l'absorbance à un instant  $t$  quelconque.

La concentration initiale de l'ester est notée  $C_0$ .

- 8) Établir que l'expression temporelle de l'avancement volumique est :

$$x(t) = C_0 \cdot (1 - \exp(-k_{obs}t))$$

- 9) En déduire l'expression temporelle de  $A(t)$ , faisant intervenir les constantes  $A_\infty$  et  $k_{obs}$ .
- 10) Dans l'hypothèse où  $A_\infty$  serait connue précisément, déterminer quel graphe il faudrait tracer pour valider la loi cinétique et obtenir la valeur de la constante  $k_{obs}$  au moyen d'une régression linéaire.

Une série d'expériences menée par A. Lombardo (*Journal of Chemical Education* 1982, 59, 10, 887) pour différentes valeurs de concentrations en imidazole a conduit aux valeurs de  $k_{obs}$  rassemblées dans le tableau suivant :

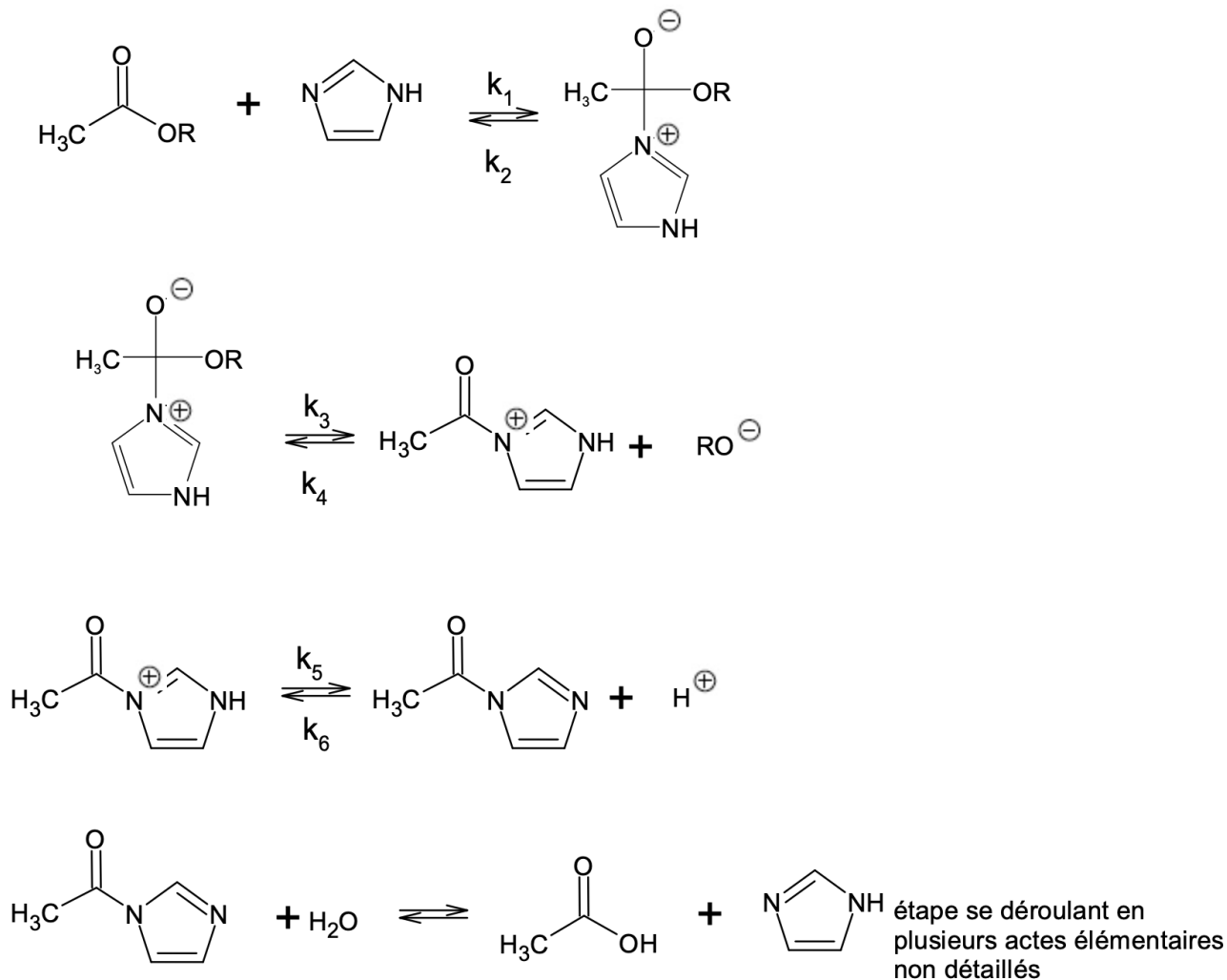
$[\text{Im}]$ ( $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$10^3 k_{obs}$ ( $\text{s}^{-1}$ )
0,01	1,32
0,025	3,41
0,03	3,87
0,04	5,25
0,05	6,56

### Valeurs de $k_{obs}$ mesurées pour différentes concentrations en imidazole

- 11) Déterminer les valeurs de  $k_0$  et  $k_{cat}$  à partir de ces résultats. On détaillera la démarche.
- 12) Sachant que les concentrations en imidazole indiquées dans le tableau ont été très précisément déterminées (incertitudes négligeables) et que les valeurs de  $k_{obs}$  fournies sont garanties avec une précision de 1,0%, expliquer comment, par une méthode de type Monte Carlo, on pourrait accéder à l'incertitude-type des grandeurs  $k_0$  et  $k_{obs}$ . On pourra expliquer comment cette

démarche pourrait être implémentée dans un tableur comme Libre\_Office\_Calc, ou bien présenter un pseudo-code qui permettrait de réaliser la démarche avec un langage de programmation.

Afin d'expliquer le rôle catalytique de l'imidazole, le mécanisme suivant a été proposé :

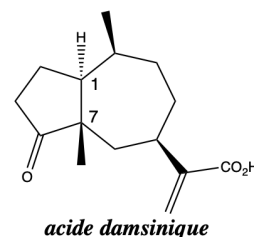


- 13) Montrer que ce mécanisme permet bien de retrouver l'équation macroscopique de la réaction d'hydrolyse de l'acétate de 4-nitrophényle.
- 14) Sachant que la vitesse  $v_4$  est négligeable devant les vitesses  $v_1$ ,  $v_2$  et  $v_3$ , appliquer l'approximation de l'état quasi-stationnaire au premier intermédiaire réactionnel apparaissant dans ce mécanisme, afin d'établir l'expression de la vitesse d'apparition de l'ion 4-nitrophénolate  $\text{RO}^-$ . Retrouve-t-on la loi de vitesse expérimentale :  $v = (k_0 + k_{cat} \cdot [\text{Im}]) \cdot [\text{R}'\text{COOR}]$  ?

### Partie III :

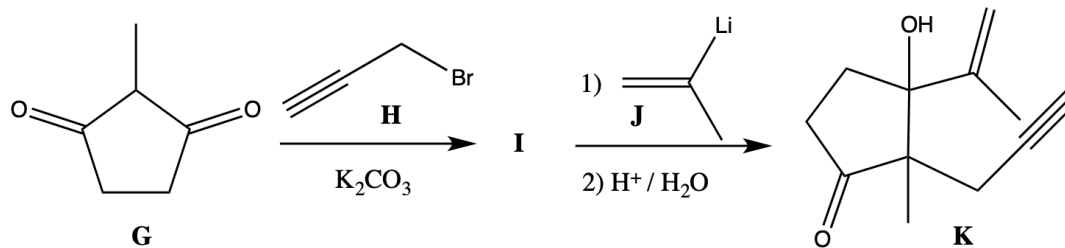
#### Quelques aspects de la synthèse de l'acide damsiniq

Cette partie étudie la préparation de l'acide damsiniq racémique ( $\pm$ ), qui est un sesquiterpène possédant des propriétés molluscicides potentiellement intéressantes. La structure d'un des stéréo-isomères du mélange racémique est représentée ci-contre.



## A) Élaboration du bicyclic de l'acide damsinique

La synthèse étudiée utilise comme réactif de départ la 2-méthylcyclopentan-1,3-dione **G**. L'objectif est d'abord de former, selon la **séquence 1**, l'intermédiaire hydroxycétone **K** qui conduira par cyclisation au squelette bicyclique présent dans l'acide damsinique.



Séquence 1

### Obtention de l'intermédiaire K

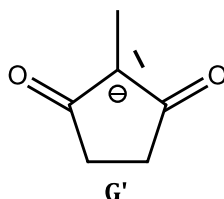
À cet effet, la dione **G** est traitée par le 3-bromopropyne **H** en présence de carbonate de potassium, pour mener au produit **I**.

On donne les valeurs de  $pK_a$  :

$$\text{Couple } \text{HCO}_3^- / \text{CO}_3^{2-} : pK_a = 10,3$$

$$\text{Couple } \text{G} / \text{G}' : pK_a \approx 10$$

... où l'espèce **G'** désigne la base conjuguée de **G**, de formule :



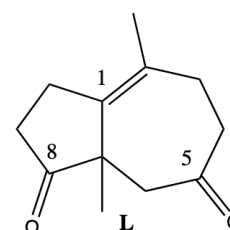
- 1) Justifier l'acidité particulière de **G**.
- 2) Déterminer la nature du produit **I** et expliciter sa formation au moyen d'un mécanisme réactionnel.

Le composé **I** est ensuite traité par l'organolithien **J**, qui se comporte comme l'organomagnésien correspondant  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{MgBr}$ .

- 3) Écrire le mécanisme de la réaction entre **J** et l'une des fonctions cétone de **I**.
- 4) Quel est le rôle de l'étape notée « 2)  $\text{H}^+ / \text{H}_2\text{O}$  » ?
- 5) Combien de stéréo-isomères du cétole **K** existe-t-il ? Écrire la structure de l'un d'entre eux (au choix) en attribuant les descripteurs stéréochimiques adéquats pour l'identifier.
- 6) Selon vous, ces différents stéréo-isomères de **K** sont-ils tous obtenus lors de cette séquence ? Dans des proportions égales ou différentes ? Cette séquence possède-t-elle un certain type de stéréosélectivité ?

### Cyclisation du cétole K

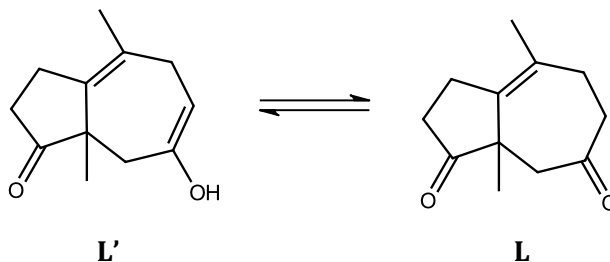
Cette étape de cyclisation menant à la dione **L**, représentée ci-contre, est déterminante dans la synthèse de l'acide damsinique. Elle consiste à chauffer le cétole **K** dans une solution aqueuse acide pendant une heure. Le mécanisme de cette étape est initié par la protonation de la fonction alcool du cétole **K**.



- 7) Montrer qu'il est possible d'obtenir un carbocation stabilisé dans ces conditions.



- 8) Justifier alors la formation du deuxième cycle moléculaire, puis la suite du mécanisme conduisant à l'espèce **L'** ci-dessous (**L'** se transforme en **L** selon l'équilibre céto-énolique, dont le mécanisme n'est pas demandé). *Indication* : l'un des doublets pi de la fonction alcyne est polarisable et agit en tant que nucléophile.

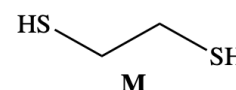


### B) Aménagement fonctionnel

Une fois le squelette de la molécule finale mis en place, une série de transformations qui font appel à des groupes protecteurs spécifiques est réalisée. La fonction carbonyle de la dione **L** présente sur l'atome de carbone numéro 5 est tout d'abord protégée sélectivement.

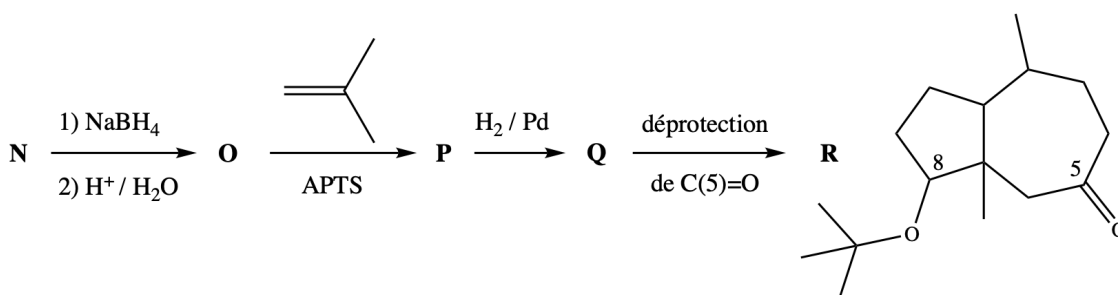
#### Protection de la dione **L**

- 9) Sur l'exemple de la propanone, rappeler le réactif habituellement utilisé pour protéger une fonction cétone. Écrire l'équation de la réaction associée, préciser la structure du produit et le nom de la fonction créée. Rappeler brièvement ce qu'il convient de faire expérimentalement pour que cette conversion soit efficace (*aucun dessin de montage n'est demandé*).
- 10) Un protocole différent, qui fait appel à l'éthane-1,2-thiol **M** est utilisé ici, car il permet de cristalliser directement le produit protégé **N** avec un bon rendement et une bonne sélectivité. Par analogie avec la question précédente, et donc en admettant qu'un thiol se comporte comme un alcool, proposer une structure pour le produit **N**, qui a pour formule brute  $C_{14}H_{20}OS_2$ . Indiquer de quelle sélectivité il est question au cours de cette étape et invoquer un argument qui puisse la justifier.



#### Synthèse du cétoéther **R** selon la séquence 2

La phase suivante, associée à la **séquence 2**, se focalise sur la seconde fonction carbonyle initialement présente dans la dione **L** au niveau du carbone numéroté 8, l'objectif étant d'obtenir *in fine* le cétoéther **R**.

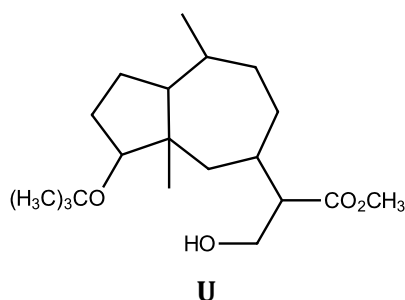


#### Séquence 2

- 11) Le composé **N** est d'abord traité par un excès de tétrahydroborate de sodium, puis une hydrolyse prudente dans des conditions acides conduit à la molécule **O**. Proposer une structure pour cette dernière et préciser pourquoi il était nécessaire de transformer la dione **L** en la molécule **N** auparavant.
- 12) L'hydrolyse acide réalisée lors de l'obtention de **O** doit être « prudente », c'est-à-dire réalisée avec un acide faible et peu concentré. En effet, en milieu trop acide, la fonction alcool de **O** pourrait subir une déshydratation, conduisant à un composé **O'** non souhaité. Identifier le produit **O'** en question en justifiant.

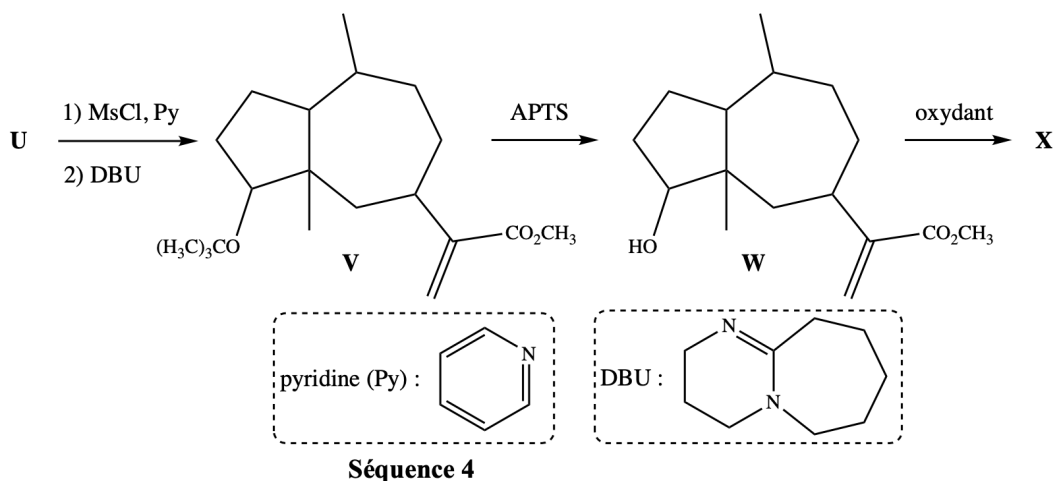
13) Le passage de **O** à **Q** a pour but de protéger une fonction chimique en la transformant en une autre. Identifier les fonctions en question.

La molécule **R** ainsi préparée peut maintenant subir une 3<sup>ème</sup> séquence de réactions, non détaillée ici, pour compléter la construction du squelette carboné de l'acide damsinique à partir de l'atome de carbone n°5. À l'issue de cette séquence, on obtient le composé **U** :



### Obtention de l'acide damsinique

Une 4<sup>ème</sup> séquence de réactions permet alors de finaliser l'obtention de l'acide damsinique :



- 14) Que se produit-il lors du traitement de **U** par le chlorure de mésyle  $\text{MsCl}$  ? Quel est l'intérêt de cette transformation ?
- 15) Expliciter le mécanisme d'action du DBU conduisant à **V**. Pourquoi utilise-t-on une base encombrée comme le DBU, plutôt qu'une base plus simple comme l'ammoniac  $\text{NH}_3$  ?
- 16) Quel est le but de la transformation de **V** en **W** ? Quel est le rôle de l'APTS ? (*on ne demande pas le mécanisme complet de la transformation*)
- 17) Donner la structure de la molécule **X**. Proposer un oxydant courant permettant de réaliser cette transformation.

L'hydrolyse de la fonction ester de **X** conduit alors à l'acide damsinique.

**FIN DU SUJET**