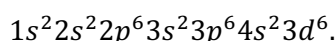


PCSI option PC 2022/2023

Corrigé du Devoir Surveillé de chimie n°7

Partie I : Synthèse de nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer (SPION) pour l'imagerie multimodale

1) La configuration électronique d'un atome de fer est :



Le nombre quantique principal (numéro de « couche ») le plus élevé étant $n_{max} = 4$, le fer est situé dans la 4^{ème} période de la classification.

La configuration électronique se terminant en d^6 , le fer est dans la 6^{ème} colonne du bloc d . Ce bloc étant précédé du bloc s qui contient 2 colonnes, c'est la colonne n°8 du tableau périodique.

Le fer est situé (période 4 ; colonne 8) dans la tableau périodique des éléments.

Les électrons de valence sont ceux des OA de $n_{max} = 4$, c'est-à-dire les électrons $4s^2$, ainsi que les électrons $3d^6$, car cette sous-couche est incomplète.

Le fer possède 8 électrons de valence.

2) L'espèce Fe_3O_4 étant neutre, on a :

$$3 \times n.o. (Fe) + 4 \times n.o. (O) = 0$$

Comme $n.o. (O) = -II$, on en déduit :

$$n.o. (Fe) = +\frac{8}{3}$$

Ce nombre d'oxydation moyen traduit une proportion de 2 ions Fe^{3+} pour 1 ion Fe^{2+} car :

$$\frac{2 \times (+III) + 1 \times (+II)}{3} = \frac{8}{3}$$

Dans le solide ionique Fe_3O_4 , il y a deux fois plus d'ions Fe^{3+} que d'ions Fe^{2+} .

3) D'après le protocole décrit, on constitue tout d'abord :

- une solution dans laquelle on a dissous $\frac{m_1}{M_1} = \frac{4,0 \text{ g}}{198,81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}} = 0,0201 \text{ mol}$ du solide

$FeCl_2, 4H_2O$. Ce solide se dissout selon l'équation : $FeCl_2, 4H_2O_{(s)} \rightarrow Fe_{(aq)}^{2+} + 2Cl_{(aq)}^- + 4H_2O$.
Cette solution contient donc une quantité $n_1 = 0,0201 \text{ mol}$ d'ions Fe^{2+} .

- une solution dans laquelle on a dissous $\frac{m_2}{M_2} = \frac{10,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}}{270,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}} = 0,0400 \text{ mol}$ du solide

$FeCl_3, 6H_2O$. Ce solide se dissout selon l'équation : $FeCl_3, 6H_2O_{(s)} \rightarrow Fe_{(aq)}^{3+} + 3Cl_{(aq)}^- + 6H_2O$.
Cette solution contient donc une quantité $n_2 = 0,0400 \text{ mol}$ d'ions Fe^{3+} .

Puis ces deux solutions sont mélangées pour constituer le « mélange initial » (visualisé par le point A). Celui-ci contient donc les ions Fe^{2+} (Fe^{II}) en quantité n_1 et les ions Fe^{3+} (Fe^{III}) en quantité n_2 , c'est-à-dire dans le rapport :

$$\frac{n(\text{Fe}^{\text{III}})}{n(\text{Fe}^{\text{II}})} = \frac{n_2}{n_1} = 1,99 \approx 2$$

On retrouve la proportion d'ions Fe^{3+} et d'ions Fe^{2+} dans la structure Fe_3O_4 , déterminée à la question 2 : on a donc choisi d'apporter les ions dans la stœchiométrie correspondant précisément à la synthèse de Fe_3O_4 . Ni le fer II ni le fer III ne sont en excès.

4) **Abscisse du point A** : le mélange initial contient une concentration en ions $\text{H}_{(\text{aq})}^+$ égale à $[\text{H}^+] = 1,0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. En effet, selon l'énoncé, les deux solutions mélangées contenaient toutes deux « HCl » à $1,0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, qui est un acide fort (quasiment totalement dissocié en $\text{H}_{(\text{aq})}^+$ et $\text{Cl}_{(\text{aq})}^-$).

Le pH au point A vaut donc :

$$\text{pH}_A = -\log a_{\text{H}^+} \approx -\log\left(\frac{[\text{H}^+]}{c^\circ}\right) = 0$$

Il est important de remarquer que le fait d'assimiler activité et concentration pour des solutions aussi concentrées n'est qu'une grossière approximation. Tout ce qu'on peut dire, c'est que le pH sera « voisin » de 0, c'est-à-dire probablement quelques dixièmes au-dessus ou quelques dixièmes au-dessous...

Ordonnée du point A : la proportion des ions Fe^{3+} et Fe^{2+} dans la solution a été calculée à la question précédente. Il s'agit donc d'appliquer la loi de Nernst à la demi-équation : $\text{Fe}^{3+} + e^- = \text{Fe}^{2+}$.

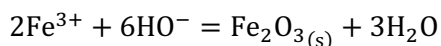
Le potentiel au point A vaut donc :

$$E_A = E^\circ_1 + e^\circ \cdot \log \frac{[\text{Fe}^{3+}]}{[\text{Fe}^{2+}]} = E^\circ_1 + e^\circ \cdot \log \frac{n_2}{n_1} = E^\circ_1 + e^\circ \cdot \log 2 = 0,79 \text{ V}$$

Les coordonnées du point A sont bien (0 ; 0,79 V).

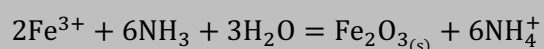
5) D'après le protocole, on ajoute progressivement une solution d'ammoniac NH_3 à la solution précédente. L'ammoniac étant une base, cela a pour effet de consommer les ions H^+ selon la réaction quantitative : $\text{H}^+ + \text{NH}_3 = \text{NH}_4^+$, et donc d'augmenter le pH. Le potentiel n'est tout d'abord pas modifié, car cela ne change pas le rapport $\frac{[\text{Fe}^{3+}]}{[\text{Fe}^{2+}]}$. Sur le diagramme E-pH, on se déplace donc vers la droite, horizontalement, à partir du point A, jusqu'à atteindre la **frontière d'existence du précipité Fe_2O_3** (point B).

On observe alors brusquement l'apparition du précipité Fe_2O_3 . Comme il s'agit d'une frontière verticale et que *n. o.* (Fe) = +III dans Fe_2O_3 , il s'agit d'une **précipitation des ions Fe^{3+}** sous l'effet d'une base. On écrit donc l'équation :



Attention : il ne faut pas équilibrer cette réaction avec H^+ ! L'équation $2\text{Fe}^{3+} + 3\text{H}_2\text{O} = \text{Fe}_2\text{O}_{3(\text{s})} + 6\text{H}^+$ est incorrecte, car elle suggérerait une précipitation spontanée de Fe^{3+} avec production d'ions H^+ et donc baisse du pH... ce qui n'est pas ce qu'on observe ! **La précipitation se produit sous l'effet de l'ajout d'une base.**

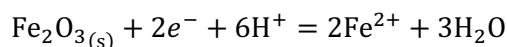
On peut toutefois remarquer que la base ajoutée ici n'est pas directement HO^- mais NH_3 . Il vaut mieux donc ajouter la réaction $\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} = \text{NH}_4^+ + \text{HO}^-$ ($\times 6$) à la réaction précédente pour obtenir une meilleure équation rendant compte du phénomène :



6) Au fur et à mesure qu'on ajoute de l'ammoniac, la concentration des ions Fe^{3+} en solution baisse et des nanoparticules de $\text{Fe}_2\text{O}_{3(\text{s})}$ s'accumulent dans la solution selon le bilan de la réaction précédente. La concentration des ions Fe^{2+} n'est pas notablement affectée (seulement par la dilution)

et reste voisine de $\frac{n_2}{V_{sol}} \approx 0,4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$: on se déplace donc quasiment sur la frontière BC jusqu'à atteindre le point C (la frontière BC a été tracée pour une concentration $C_{tra} = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ en ions Fe^{2+} et non pas $0,4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, mais ça ne change quasiment pas le potentiel).

L'équation de la frontière BC s'obtient en écrivant la loi de Nernst à la demi-équation électronique :



Note : il faut équilibrer cette demi-équation électronique avec H^+ pour utiliser la valeur E°_2 , qui est le potentiel standard « à $\text{pH} = 0$ » du couple $\text{Fe}_2\text{O}_3(s)/\text{Fe}^{2+}$.

En présence du solide $\text{Fe}_2\text{O}_3(s)$, la loi de Nernst donne le potentiel de la solution :

$$E = E^\circ_2 + \frac{e^\circ}{2} \cdot \log \frac{[\text{H}^+]^6}{[\text{Fe}^{2+}]^2 \cdot (c^\circ)^4}$$

À la frontière BC, on a : $[\text{Fe}^{2+}] \approx C_{tra}$ (on néglige la concentration des ions Fe^{3+} car on s'éloigne de leur domaine de prédominance).

D'où :

$$E_{BC} = \left(E^\circ_2 - e^\circ \cdot \log \left(\frac{C_{tra}}{c^\circ} \right) \right) + 3e^\circ \cdot \log \left(\frac{[\text{H}^+]}{c^\circ} \right)$$

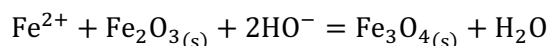
Finalement, comme $C_{tra} = c^\circ = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, l'équation de la frontière BC est :

$$E_{BC} = E^\circ_2 - 3e^\circ \cdot \text{pH}$$

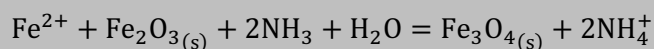
Il s'agit d'une droite de coefficient directeur $-3e^\circ = -0,18 \text{ V/upH}$

7) Lorsqu'on atteint le point C, on atteint le domaine d'existence du précipité $\text{Fe}_3\text{O}_4(s)$. Au-delà de C, **les domaines de stabilité de Fe^{2+} et de $\text{Fe}_2\text{O}_3(s)$ sont disjoints** : il se produit donc une réaction de **médiamutation quantitative entre ces deux espèces**.

L'équation de la réaction s'écrit aisément car on sait que la proportion d'ions Fe^{3+} et d'ions Fe^{2+} est de 2:1 dans $\text{Fe}_3\text{O}_4(s)$ (question 2) ; la stœchiométrie est donc nécessairement 1 : 1 entre Fe^{2+} et $\text{Fe}_2\text{O}_3(s)$. On équilibre alors avec HO^- et non pas H^+ , pour la raison déjà évoquée à la question 5 :

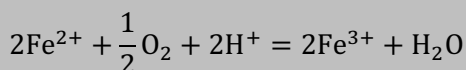
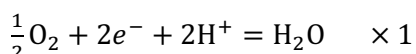
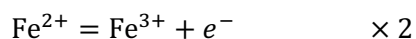


Comme on l'a dit à la question 5, la base apportée est l'ammoniac, il vaut donc mieux ajouter la réaction $\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} = \text{NH}_4^+ + \text{HO}^- (\times 2)$ à la réaction précédente pour obtenir une meilleure équation rendant compte du phénomène :



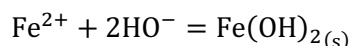
8) Afin d'obtenir des nanoparticules purement constituées de $\text{Fe}_3\text{O}_4(s)$, il est indispensable que la réaction précédente soit rigoureusement totale. Pour cela, les ions Fe^{2+} ne doivent pas se retrouver en défaut.

Or, d'après le diagramme E-pH au point A, les ions Fe^{2+} et le dioxygène se trouvent dans des domaines disjoints. Lors de la préparation de la solution initiale, si celle-ci n'est pas désaérée, la réaction d'oxydation de Fe^{2+} en Fe^{3+} pourrait se produire :



Cette réaction doit absolument être évitée, car elle augmenterait le rapport $\frac{n(\text{Fe}^{\text{III}})}{n(\text{Fe}^{\text{II}})}$ qui deviendrait supérieur à 2, c'est-à-dire que les ions Fe^{2+} se retrouveraient en défaut dans la réaction de la question 7. Les particules $\text{Fe}_3\text{O}_4(\text{s})$ obtenues seraient donc impures, mélangées avec des restes de $\text{Fe}_2\text{O}_3(\text{s})$.

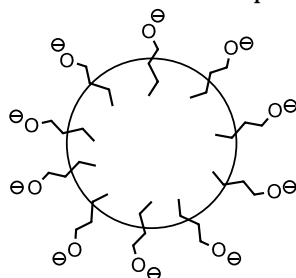
9) À l'issue de la réaction de formation de $\text{Fe}_3\text{O}_4(\text{s})$, des traces d'ions Fe^{2+} restent en solution. Or on constate qu'aux pH plus élevés, le précipité $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{s})$ possède un domaine d'existence. Il est donc susceptible de se former selon :



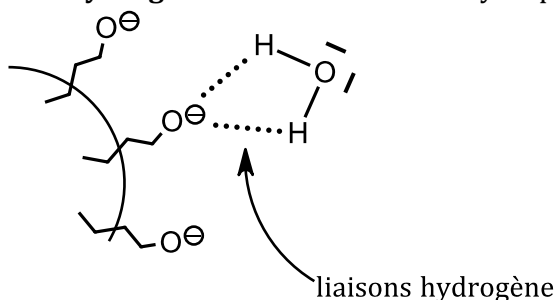
Même si ce précipité ne devrait se former qu'à l'état de traces, il serait dommageable qu'il se dépose sur les particules $\text{Fe}_3\text{O}_4(\text{s})$ pures précédemment formées. Le sulfate de dextrane qui encapsule les particules $\text{Fe}_3\text{O}_4(\text{s})$ permet de les protéger de tels dépôts.

10) Un diagramme E-pH est un diagramme basé sur les lois de la thermodynamique, c'est-à-dire qu'il suppose que toutes les réactions sont instantanées, que les couples Ox/Red sont rapides... Il ne prend aucunement en compte d'éventuelles contraintes cinétiques. En particulier, on pourrait penser qu'une réaction hétérogène comme la transformation du solide $\text{Fe}_2\text{O}_3(\text{s})$ en un autre solide $\text{Fe}_3\text{O}_4(\text{s})$ pourrait être lente... Il est possible également que la loi de Nernst ne soit pas applicable sur certains couples dits « lents ».

11) En étudiant les informations fournies dans le texte introductif et notamment le schéma des particules **N-SD** dans la figure 1, on constate que le sulfate de dextrane est un polymère qui possède des groupes sulfate à sa périphérie, chargés négativement. Ainsi, ces particules **N-SD** s'apparentent à des micelles, les « têtes hydrophiles » étant constituées des pôles anioniques sulfate :



Ainsi, ces particules sont a priori très solubles dans l'eau, avec laquelle s'établissent des **interactions ion-dipôle**, ainsi que des **liaisons hydrogène** au niveau des têtes hydrophiles :



En outre, en raison de leur surface anionique, les particules **N-SD** se repoussent entre elles par **répulsion électrostatique**, ce qui limite l'agrégation des particules.

Partie II : Autour de l'imidazole

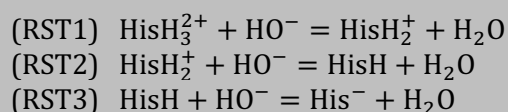
Titration d'une solution d'histidine

1) Un pH-mètre est un voltmètre, qui mesure la différence de potentiel entre les deux électrodes suivantes :

- une **électrode de verre**, dont la partie active est une membrane de verre fine qui se polarise selon le pH de la solution ;

- une **électrode de référence** redox, par exemple une électrode de référence au calomel.

2) La courbe pH-métrique obtenue fait apparaître **3 sauts de pH** (le deuxième est plutôt une vague, mais tout de même nettement perceptible). Comme on titre le triacide HisH_3^{2+} par la soude, c'est-à-dire par les ions HO^- , cela révèle qu'il se produit **successivement** les trois réactions support de titrage suivantes :



3) Tout d'abord, en lisant le protocole indiqué, on constate que le titrage est réalisé sur un **prélèvement** de la solution (S). On note n_1 la quantité de HisH_3^{2+} apporté dans ce prélèvement de volume V_1 . Le titrage consiste à déterminer la valeur de n_1 , que l'on reliera à la quantité n_0 cherchée par :

$$n_1 = \left(\frac{n_0}{V_0}\right) V_1$$

L'analyse de la courbe de titrage fournie permet de localiser précisément deux sauts de pH :

- le premier entre les points 3,6 et 3,8 mL, ce qui permet de déterminer le volume équivalent de (RST1) à $V_{E1} = 3,7$ mL, avec une incertitude : $u(V_{E1}) = \frac{0,1 \text{ mL}}{\sqrt{3}} = 0,058$ mL.

On pourrait ainsi déterminer la valeur de n_1 par la définition de l'équivalence de (RST1) :

$$n_1 = CV_{E1}$$

- le troisième, entre les points 11,0 et 11,2 mL, ce qui permet de déterminer le volume équivalent de (RST3) à $V_{E3} = 11,1$ mL, avec une incertitude : $u(V_{E3}) = \frac{0,1 \text{ mL}}{\sqrt{3}} = 0,058$ mL.

L'incertitude absolue $u(V_{E3})$ est la même que $u(V_{E1})$, mais comme V_{E3} est environ trois fois plus grand que V_{E1} , l'incertitude relative $\frac{u(V_{E3})}{V_{E3}}$ est trois fois plus faible que $\frac{u(V_{E1})}{V_{E1}}$. **Il est donc**

plus précis d'utiliser la valeur V_{E3} que la valeur V_{E1} .

Afin de déterminer la valeur de n_1 à partir de V_{E3} , il faut prendre en compte le fait que le volume V_{E3} correspond à la quantité d'ions HO^- qui a été nécessaire pour réaliser **les trois** réactions support de titrage successivement, la relation est donc :

$$CV_{E3} = 3 \times n_1$$

Finalement, on en déduit :

$$n_1 = \frac{CV_{E3}}{3}$$

... et donc :

$$n_0 = \frac{n_1 V_0}{V_1} = \frac{CV_{E3} V_0}{3V_1} = 4,9333 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$$

La seule incertitude non négligeable étant celle liée à la détermination de V_{E3} , on déduit :

$$\frac{u(n_0)}{n_0} \approx \frac{u(V_{E3})}{V_{E3}} = 5,2 \cdot 10^{-3} \text{ (0,52\%)}$$

Par conséquent :

$$u(n_0) = 5,2 \cdot 10^{-3} \cdot n_0 = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol}$$

En conclusion :

D'après ce titrage, on peut déterminer que la quantité d'histidine valait :
 $n_0 = 4,933 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$
avec une incertitude $u(n_0) = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol}$

4) Dans le cadre de l'hypothèse où seuls les bilans de matière des réactions support de titrage, supposées quantitatives, seraient à prendre en compte pour déterminer les quantités des différentes formes de l'histidine au cours du titrage, on établit :

- qu'entre $V = 0$ et V_{E1} , les quantités de HisH_3^{2+} et de HisH_2^+ passent respectivement de n_1 à 0 et de 0 à n_1 de manière affine ; on a donc en principe $[\text{HisH}_3^{2+}] = [\text{HisH}_2^+] = \frac{n_1}{2V_{sol}}$ à la demi-équivalence de (RST1), soit à $V = \frac{V_{E1}}{2} = 1,85$ mL.

- qu'entre $V = V_{E1}$ et V_{E2} , les quantités de HisH_2^+ et de HisH passent respectivement de n_1 à 0 et de 0 à n_1 de manière affine ; on a donc en principe $[\text{HisH}_2^+] = [\text{HisH}] = \frac{n_1}{2V_{sol}}$ à la demi-équivalence de (RST2), soit à $V = \frac{V_{E1}+V_{E2}}{2} = 5,5$ mL (la valeur de V_{E2} est estimée à $V_{E2} = 7,3$ mL).

- qu'entre $V = V_{E2}$ et V_{E3} , les quantités de HisH et de His^- passent respectivement de n_1 à 0 et de 0 à n_1 de manière affine ; on a donc en principe $[\text{HisH}] = [\text{His}^-] = \frac{n_1}{2V_{sol}}$ à la demi-équivalence de (RST3), soit à $V = \frac{V_{E2}+V_{E3}}{2} = 9,2$ mL.

Ainsi :

- à $V = \frac{V_{E1}}{2} = 1,85$ mL, on devrait lire : $\text{pH} = \text{p}K_{a1} = 1,8$. On constate que ce n'est pas le cas, le pH étant supérieur à 2 ! En effet, à un pH aussi bas, la concentration $[\text{H}^+] \approx 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ n'est pas négligeable. Ceci est dû au fait que l'acidité de HisH_3^{2+} est trop forte pour qu'on puisse négliger la réaction : $\text{HisH}_3^{2+} = \text{HisH}_2^+ + \text{H}^+$. Sur un simulateur, on verrait que les courbes $n_{\text{HisH}_3^{2+}}$ et $n_{\text{HisH}_2^+} = f(V)$ seraient fortement courbées et non pas affines dans cette partie du titrage.

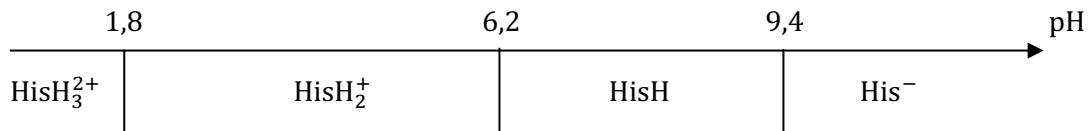
- à $V = \frac{V_{E1}+V_{E2}}{2} = 5,5$ mL, on lit : $\text{pH} = \text{p}K_{a2} = 6,2$. Les concentrations de H^+ et HO^- étant infime à ce pH (inférieures à $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), il est raisonnable ici de penser que toutes les réactions secondaires sont bien négligeables et que ce résultat est valide.

- à $V = \frac{V_{E2}+V_{E3}}{2} = 9,2$ mL on lit : $\text{pH} = \text{p}K_{a3} = 9,4$. Les concentrations de H^+ et HO^- étant très faibles à ce pH ($[\text{HO}^-] < 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) il est raisonnable, ici également, de penser que toutes les réactions secondaires sont bien négligeables et que ce résultat est valide.

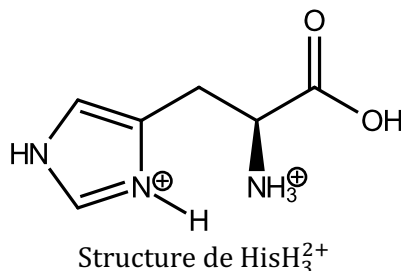
En conclusion :

$$\text{p}K_{a2} = 6,2 ; \text{p}K_{a3} = 9,4$$

5) Diagramme de prédominance de l'histidine :



6) L'espèce HisH_3^{2+} présente les trois sites entourés dans la « structure de l'histidine » sous leur forme protonnée : acide carboxylique, ammonium, imidazolium. Il s'agit donc de :

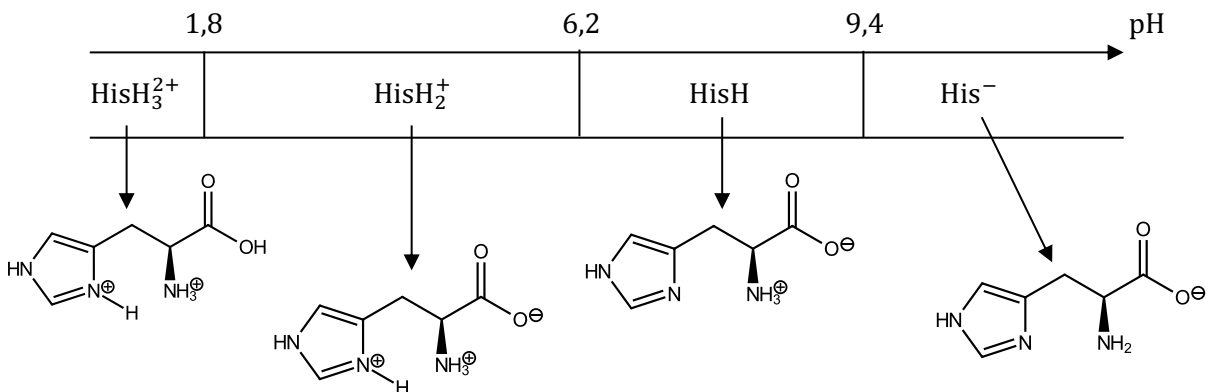


On sait par ailleurs :

- qu'un couple acide carboxylique/carboxylate ($\text{RCOOH}/\text{RCOO}^-$) a un $\text{p}K_a$ voisin de 4-5 ;
- que le couple imidazolium/imidazole a un $\text{p}K_a$ de 7,0 (donnée figurant au début de l'énoncé) ;
- qu'un couple ammonium/amine ($\text{RNH}_3^+/\text{RNH}_2$) a un $\text{p}K_a$ voisin de 9-10.

Remarque : Le couple imidazole/imidazolate ayant un $\text{p}K_a$ supérieur à 14, il ne devrait pas donner lieu à déprotonation dans le solvant eau.

Les valeurs des $\text{p}K_a$ des différents couples de l'histidine sont nécessairement légèrement modifiées par rapport aux valeurs de référence rappelées ci-dessus, en raison de l'influence des différents groupes les uns sur les autres. Cependant, il n'y a pas de raison de penser que l'ordre des $\text{p}K_a$ soit modifié. On en déduit donc les structures :



Utilisation de l'imidazole comme catalyseur

7) La concentration du catalyseur peut a priori varier lors d'une transformation car, même s'il est régénéré en fin de réaction, il peut temporairement participer au mécanisme réactionnel.

Toutefois, on indique ici que la concentration de l'imidazole Im est « suffisamment grande » par rapport à celle du réactif $\text{R}'\text{COOR}$. Cela suggère que, même si une partie de Im s'associe au réactif, cela ne modifiera que de manière négligeable sa concentration.

On peut donc considérer que, durant toute la réaction :

$$[\text{Im}] \approx \text{Cte} \approx [\text{Im}]_0$$

Ainsi, la loi de vitesse se simplifie en :

$$v \approx (k_0 + k_{\text{cat}} \cdot [\text{Im}]_0) \cdot [\text{R}'\text{COOR}] = k_{\text{obs}} \cdot [\text{R}'\text{COOR}]$$

... qui est bien l'expression d'une loi de vitesse d'ordre 1 par rapport à $\text{R}'\text{COOR}$.

En grand excès d'imidazole, la loi de vitesse devient : $v = k_{\text{obs}} \cdot [\text{R}'\text{COOR}]$
avec $k_{\text{obs}} = k_0 + k_{\text{cat}} \cdot [\text{Im}]_0$

8) Par bilan de matière de la réaction, on exprime les concentrations du réactif $\text{R}'\text{COOR}$ et du produit RO^- à différents instants, sachant que la réaction est quantitative aux temps longs :

	$[\text{R}'\text{COOR}]$	$[\text{RO}^-]$
À $t = 0$	C_0	0
À t	$C_0 - x$	x
À $t \rightarrow +\infty$	traces	$\approx C_0$

La vitesse de la réaction est **définie** par : $v = \frac{dx}{dt}$.

Comme $v = k_{\text{obs}} \cdot [\text{R}'\text{COOR}]$ (question précédente), on en déduit l'équation différentielle en x :

$$\frac{dx}{dt} = k_{obs}(C_0 - x)$$

Pour résoudre cette équation, on peut procéder par séparation des variables :

$$\frac{dx}{C_0 - x} = k_{obs} \cdot dt$$

Et en intégrant entre l'instant initial, où $x = 0$ et un instant quelconque d'avancement $x(t)$:

$$\int_0^{x(t)} \frac{dx}{C_0 - x} = k_{obs} \cdot \int_0^t dt'$$

$$[-\ln(C_0 - x)]_0^{x(t)} = k_{obs} \cdot t$$

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

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

D'où la relation recherchée :

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

9) L'unique espèce absorbant la lumière est le produit RO^- , dont on note ϵ le coefficient d'absorption molaire à 400 nm. Dans une cuve de longueur optique ℓ , la loi de Beer-Lambert permet d'exprimer l'absorbance par :

$$A = \epsilon \cdot \ell \cdot [RO^-]$$

Ainsi :

$$\text{- à un instant } t : A(t) = \epsilon \cdot \ell \cdot x(t) = \epsilon \ell C_0 \cdot (1 - \exp(-k_{obs}t))$$

$$\text{- aux temps longs } t \rightarrow +\infty : A_\infty = \epsilon \ell C_0$$

On en déduit :

$$A(t) = A_\infty \cdot (1 - \exp(-k_{obs}t))$$

10) Afin de linéariser l'expression précédente, on isole tout d'abord l'exponentielle :

$$\frac{A(t)}{A_\infty} = 1 - \exp(-k_{obs}t)$$

$$\exp(-k_{obs}t) = 1 - \frac{A(t)}{A_\infty} = \frac{A_\infty - A(t)}{A_\infty}$$

L'absorbance étant proportionnelle à la concentration du produit, elle ne fait qu'augmenter durant la transformation, donc $A_\infty - A(t) > 0$ à tout instant. On peut donc passer au logarithme :

$$\ln\left(\frac{A_\infty - A(t)}{A_\infty}\right) = -k_{obs}t$$

Il y a donc une **relation de proportionnalité entre $y = \ln\left(\frac{A_\infty - A(t)}{A_\infty}\right)$ et le temps t** , de coefficient de proportionnalité $-k_{obs}$.

Si on souhaite valider que les résultats expérimentaux suivent bien cette loi, on peut porter les points $(t_i; y_i)$ sur un graphe (abscisse $x = t$, ordonnée $y = \ln\left(\frac{A_\infty - A(t)}{A_\infty}\right)$), réaliser une régression linéaire, vérifier que les points sont répartis aléatoirement tout autour de la droite et sont tous très proches de celles-ci (mais il faudrait disposer des incertitudes $u(y_i)$ pour en juger) et que l'ordonnée à l'origine est assez faible (de l'ordre de grandeurs des valeurs $u(y_i)$). L'opposé du coefficient directeur de la

droite de régression linéaire est alors une bonne estimation de k_{obs} .

N.B. Comme il s'agit ici d'une relation linéaire, la meilleure méthode pour obtenir k_{obs} et son incertitude serait de procéder de la manière suivante :

- on calcule toutes les valeurs de $k_{obs,i} = -\frac{y_i}{t_i}$ à partir des N points expérimentaux dont on dispose ;
- on calcule la moyenne $\overline{k_{obs,i}}$ de toutes ces valeurs, et l'écart-type non biaisé σ_{N-1}
- on conclut : la meilleure valeur de k_{obs} est $\overline{k_{obs,i}}$ avec une incertitude-type $u(k_{obs}) = \frac{\sigma_{N-1}}{\sqrt{N}}$

11) Comme on l'a établi à la question 7, la constante k_{obs} suit une relation affine en fonction de $[Im] \approx [Im]_0$:

$$k_{obs} = k_0 + k_{cat} \cdot [Im]$$

Afin de valider cette loi et d'obtenir les valeurs de k_0 et k_{cat} :

- on porte les points expérimentaux ($[Im]_i; k_{obs,i}$) sur un graphe (abscisse $x = [Im]$, ordonnée $y = k_{obs}$) ;
- on réalise une régression linéaire ; on trace la droite de régression et on constate le bon alignement des points (répartition aléatoire, proximité à la droite de régression compte tenu des incertitudes...);
- par identification, l'ordonnée à l'origine de la droite de régression est k_0 et le coefficient directeur est k_{cat} .

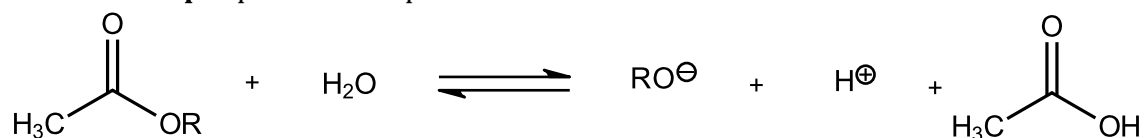
On trouve ici, en effectuant la régression linéaire avec une calculatrice :

$$\begin{aligned} k_0 &= 4,39 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \\ k_{cat} &= 0,1303 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \end{aligned}$$

12) Pour déterminer l'incertitude sur les paramètres de la régression linéaire par la méthode Monte-Carlo, on procède ainsi :

- pour chacune des 5 valeurs de $[Im]$ du tableau, on réalise un tirage d'une valeur aléatoire de k_{obs} dans l'intervalle $[0,99k_{obs}; 1,01k_{obs}]$; on réalise alors la régression linéaire avec ces valeurs de k_{obs} pour obtenir une ordonnée à l'origine a et un coefficient directeur b ;
- on recommence un millier de fois l'étape précédente (réalisation d'une boucle ou recopiage de la formule dans un grand nombre de colonne d'un tableur) ; on stocke toutes les ordonnées à l'origine a_i et les coefficients directeurs b_i ;
- on calcule l'écart-type non biaisé des valeurs de a_i et de b_i obtenues, ce qui donne l'estimation des incertitudes $u(k_0)$ et $u(k_{cat})$ respectivement.

13) En analysant le mécanisme fourni, on constate que chaque étape produit un nouvel intermédiaire réactionnel (IR), qui est consommé dans l'étape suivante, à chaque fois avec un nombre stœchiométrique de 1. Comme on sait que les IR n'apparaissent que transitoirement lors du mécanisme et ne se retrouvent pas dans le bilan final, on réalise **l'addition de toutes les équations des différentes étapes** pour faire disparaître ces IR et on obtient ainsi :



... qui est bien l'équation macroscopique de la réaction.

On note que le catalyseur (imidazole Im) entre dans la première étape, puis est régénéré dans la dernière. Il s'élimine donc de la même manière que les IR dans la somme précédente.

14) On note I_1 l'intermédiaire réactionnel formé dans la première étape du mécanisme. Par

combinaison des vitesses, on peut écrire :

$$\frac{d[I_1]}{dt} = v_1 + v_4 - v_2 - v_3$$

Selon l'approximation de l'état quasi-stationnaire (AEQS) appliquée à I_1 , on obtient que I_1 est créé et détruit sensiblement à la même vitesse, donc :

$$v_1 + v_4 \approx v_2 + v_3$$

La vitesse v_4 étant négligeable devant v_1 , on obtient :

$$v_1 \approx v_2 + v_3$$

S'agissant d'un mécanisme réactionnel, les étapes sont des actes élémentaires, leur loi de vitesse s'exprime donc par la loi de Van't Hoff :

$$k_1[R'COOR][Im] \approx (k_2 + k_3)[I_1]$$

On en tire :

$$[I_1] \approx \frac{k_1[R'COOR][Im]}{k_2 + k_3}$$

Ainsi, la vitesse d'apparition de RO^- a pour expression :

$$v = \frac{d[RO^-]}{dt} = v_3 - v_4 \approx v_3 = k_3[I_1]$$

$$v = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} [R'COOR][Im]$$

D'après le mécanisme, la loi de vitesse d'apparition de RO^- est :

$$v = k_{cat} \cdot [Im] \cdot [R'COOR]$$

avec $k_{cat} = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3}$

La loi de vitesse expérimentale est la suivante :

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

Ainsi, le mécanisme proposé permet de retrouver uniquement le deuxième terme de cette loi. C'est la vitesse du **mécanisme mettant en jeu le catalyseur** (d'où la notation « cat » dans l'indice k_{cat}). Pour retrouver la loi de vitesse complète, il faut ajouter le terme $k_0 \cdot [R'COOR]$, qui correspond à un autre mécanisme se déroulant simultanément et ne nécessitant pas l'intervention du catalyseur.

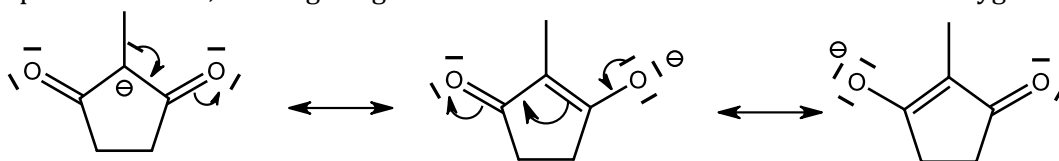
Si on ajoute de l'imidazole pour réaliser cette hydrolyse, c'est probablement car $k_{cat} \cdot [Im][R'COOR] \gg k_0 \cdot [R'COOR]$ dès qu'on ajoute suffisamment de catalyseur.

Partie III : Quelques aspects de la synthèse de l'acide damsinique

A) Élaboration du bicyclic de l'acide damsinique

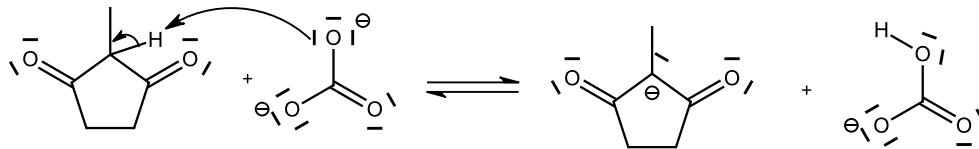
Obtention de l'intermédiaire K

1) L'acidité particulière de **G** peut s'interpréter par le fait que sa base conjuguée **G'** est très stabilisée par mésomérie, la charge négative étant délocalisée sur les deux atomes d'oxygène voisins :

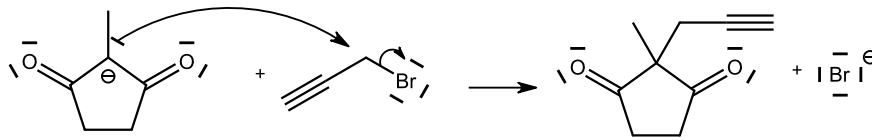


2) La première étape est la formation de **G'** par déprotonation de **G** par les ions carbonate. Il s'agit probablement d'un équilibre rapide, de constante d'équilibre proche de 1 étant donnée la proximité

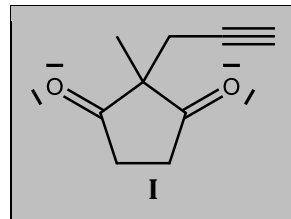
des deux pK_a mis en jeu :



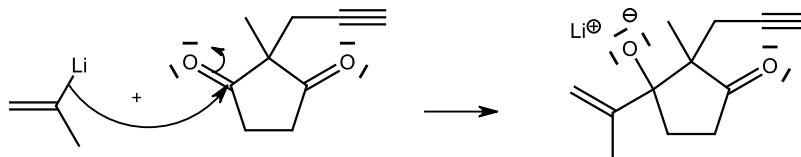
G' est un bon nucléophile et **H** est un dérivé bromé primaire. Il se produit donc un mécanisme S_N2 :



Finalement, on obtient le produit **I** :



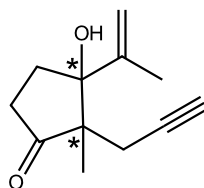
3) Le doublet entre le carbone et le lithium est le doublet nucléophile, tout comme pour un organomagnésien. Il se produit ainsi une addition nucléophile sur l'une des deux fonction cétone de **I** :



4) L'étape notée « H^+/H_2O » est une hydrolyse acide. Elle a pour buts :

- de protonner la fonction alcoolate obtenue précédemment, ce qui conduit à **K** ;
- de permettre d'extraire les ions en phase aqueuse, tout en évitant tout risque de précipitation d'hydroxyde.

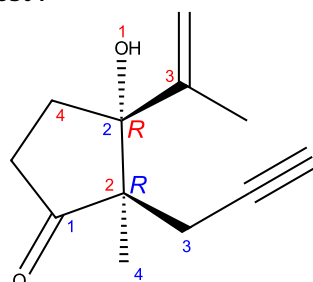
5) Le cétole **K** possède **deux atomes asymétriques** et aucune autre source d'asymétrie.



Comme ces deux atomes asymétriques sont différemment substitués, **il ne peut pas exister de composé méso** :

Il existe donc $2^2 = 4$ stéréo-isomères pour le cétole **K**.

On utilise la projection de Cram pour les atomes asymétriques pour faire apparaître leur configuration. L'un des quatre stéréo-isomères de **K** est :



6) La molécule **I** est achirale. Les atomes asymétriques apparaissent lors de l'approche du lithien **J** pour réaliser l'addition nucléophile sur **I** :

- si le lithien arrive par la face opposée à celle où se situe le premier groupe carboné (-CH₂-C≡CH), les deux groupes carbonés qui se sont greffés sur **G** se retrouveront en *trans* dans **K**, c'est-à-dire qu'on obtiendra le stéréo-isomère *RS* ou *SR*.

- si le lithien approche du côté où est présent le groupe -CH₂-C≡CH, alors les deux groupes carbonés seront en *cis* et on obtiendra le stéréo-isomère *RR* ou *SS*.

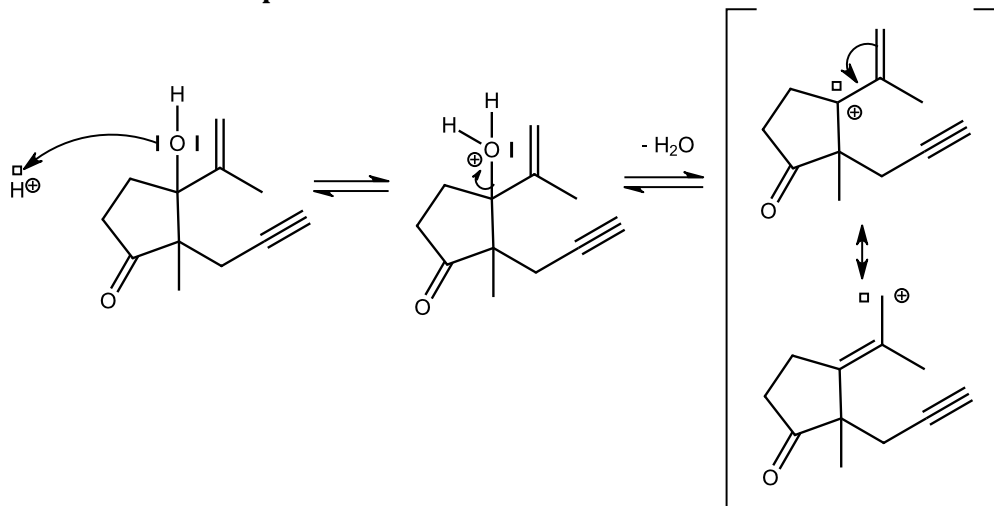
Ces deux approches ne sont pas équivalentes, et conduisent au produit *cis* ou au produit *trans* qui sont **diastéréo-isomères**. Il n'y a donc aucune raison de les obtenir en quantités égales :

La réaction est diastéréosélective.

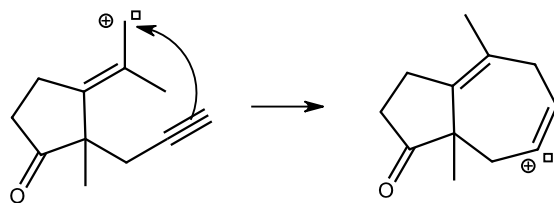
En revanche, la réaction n'est pas énantiosélective. Le composé *trans* et le composé *cis* sont chacun obtenus sous forme de leur mélange racémique (respectivement *RS*+*SR* et *RR*+*SS*).

Cyclisation du cétole **K**

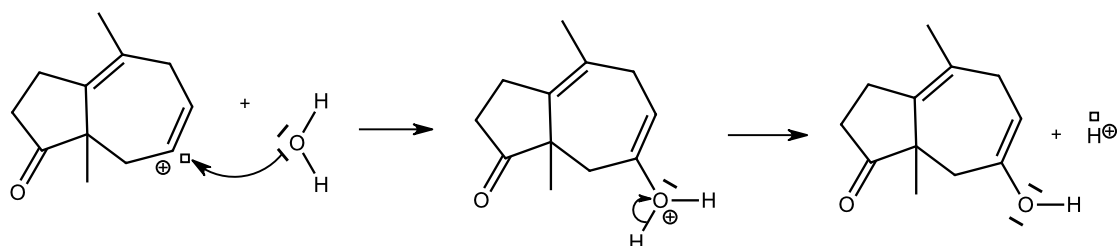
7) En milieu acide, le groupe hydroxyle de **K** peut se protonner, ce qui le transforme en bon nucléofuge. Un carbocation peut alors se former rapidement car il est particulièrement stable, étant **tertiaire** et surtout **stabilisé par mésomérie** :



8) Les formules mésomères du carbocation montrent que celui-ci possède deux sites électrophiles. Comme il se forme un cycle à sept atomes, c'est que le doublet pi de l'alcyne se lie préférentiellement au site le moins substitué, selon :



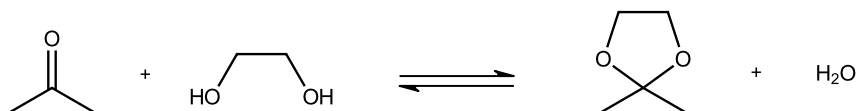
L'eau, nucléophile, vient alors combler la lacune du carbocation, ce qui conduit à l'énol **L'** après déprotonation :



B) Aménagement fonctionnel

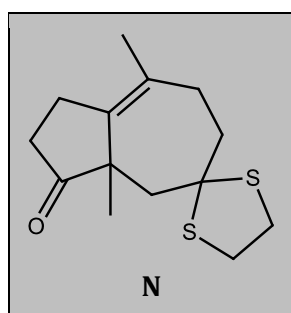
Protection de la dione L

9) La fonction cétone est protégée usuellement par acétalisation par l'éthane-1,2-diol, ce qui conduit à un dioxolane (**acétal** cyclique à cinq atomes) :



Cette réaction a une constante d'équilibre proche de 1 dans l'eau. Afin de déplacer l'équilibre vers la formation de l'acétal, il faut réaliser la réaction dans un solvant non miscible à l'eau comme le toluène et distiller l'eau au fur et à mesure de sa formation dans un **montage de Dean-Stark**. Il faut, en outre, utiliser un **catalyseur acide** comme l'APTS.

10) Comme indiqué dans l'énoncé au début de la partie B), c'est la fonction cétone de l'atome de carbone numéro 5 de **L** qui est protégée sélectivement. Par analogie entre l'éthane-1,2-thiol **M** et l'éthane-1,2-diol de la question précédente, on en déduit la structure de **N** :

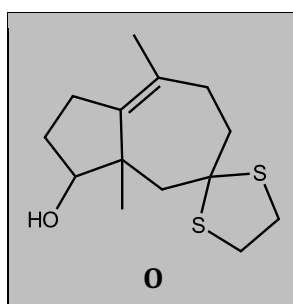


Si la thioacétalisation s'était produite sur l'autre fonction cétone, on aurait obtenu un isomère de structure de **N** (isomère de *position* des fonctions cétone et thioacétal). La réaction est donc **régiosélective**.

La réaction est probablement non renversable car il est indiqué que le produit **N** « cristallise directement ». On est donc a priori sous contrôle cinétique. Si la réaction se produit au niveau de la fonction cétone en position **5** c'est que celle-ci est probablement plus électrophile que celle en position **8**, peut-être en raison du moindre encombrement stérique à cet endroit-là.

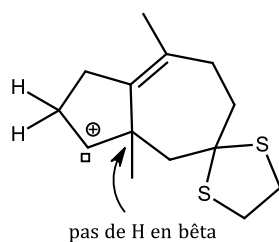
Synthèse du cétoéther R selon la séquence 2

11) La tétrahydruroborate de sodium NaBH₄ est un réducteur. Il convertit une fonction cétone en alcool secondaire. La structure de **O** est donc :

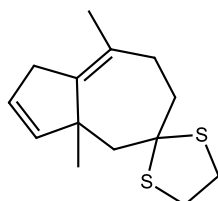


Si on n'avait pas protégé la fonction cétone en position 5, elle aurait aussi été réduite en alcool secondaire. Or, comme on le voit dans la suite de la séquence, il est nécessaire de conserver un groupe carbonyle en position 5 pour y greffer un nouveau groupe carboné.

12) En milieu trop acide, une fonction alcool secondaire peut subir une **déshydratation intramoléculaire**. En effet, la protonation du groupe OH le transforme en bon nucléofuge, puis le mécanisme E1 peut prendre place. Cela conduit tout d'abord à la formation du carbocation :

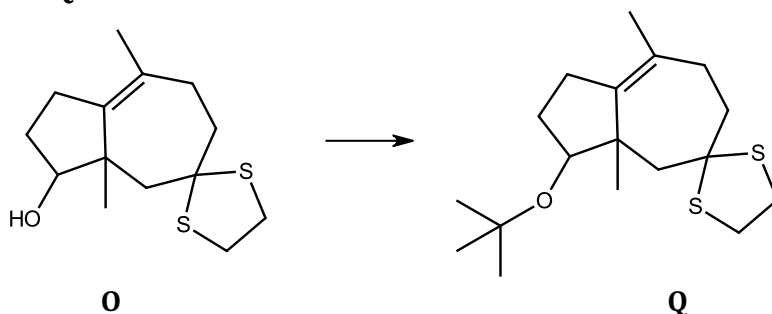


Un seul alcène peut alors se former, car il n'y a des atomes d'hydrogène en position bêta que d'un seul côté. Le produit **O'** est donc :



produit **O'** non souhaité

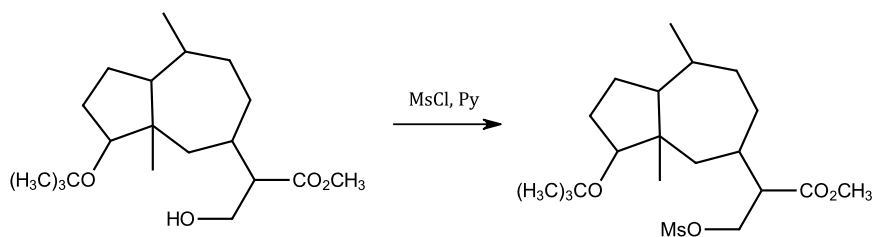
13) Le passage de **O** à **Q** est le suivant :



Cette séquence transforme une fonction **alcool** en une fonction **éther-oxyde**, ce qui a pour but de la protéger pour la suite de la séquence.

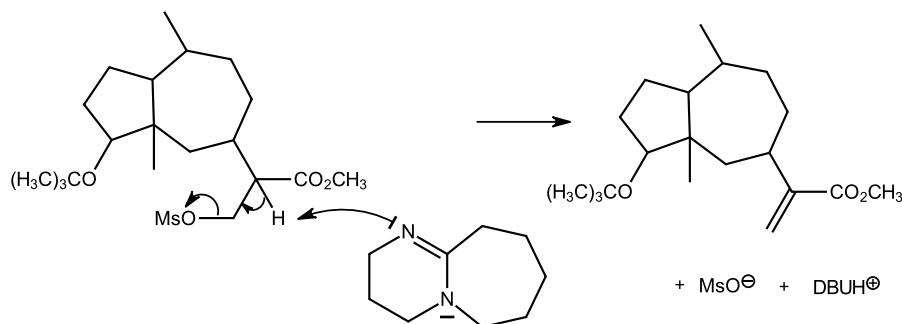
Obtention de l'acide dansinique

14) Le chlorure de mésyle devient, en présence d'un alcool, un mésylate d'alkyle :



Cette transformation a pour but de transformer le groupe hydroxyle afin d'obtenir un **très bon nucléofuge**, l'ion mésylate MsO^- .

15) Le DBU est une base, conduisant à l'alcène **V** par **mécanisme E2** :



Le DBU est une base très peu nucléophile, à la différence d'une base comme l'ammoniac NH_3 . Cela permet de **limiter la concurrence du mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$** , qui se produirait très facilement ici car le

substrat est primaire.

16) La transformation de **V** en **W** est l'inverse de la transformation de **O** en **Q** évoquée à la question 13. Le but est de **déprotéger** le groupe hydroxyle.

Les éther-oxydes sont des composés très inertes, sauf en milieu très acide. L'APTS est un acide organique fort. Il fournit des protons nécessaires à l'**activation du groupe éther-oxyde**, afin de le rendre nucléofuge et pouvoir le substituer.

17) L'énoncé indique que **W** est soumis à l'action d'un « oxydant ». On sait qu'une fonction alcool secondaire est facilement oxydable en cétone par bon nombre d'oxydants courants en solution aqueuse : on peut citer le permanganate de potassium KMnO_4 en milieu acide, l'eau de Javel (solution basique d'hypochlorite de sodium ClO^-Na^+)...

D'où la structure de **X** :

