

10.22B

SESSION 2010

Filière BCPST

CHIMIE

Épreuve commune aux ENS de Paris, Lyon et Cachan

Durée : 4 heures

L'usage de calculatrices est interdit

Cette épreuve est constituée de deux parties indépendantes (A, B d'une part et C,D et E d'autre part).

Les réponses devront être justifiées avec soin et concision en respectant la numérotation des questions.

TOURNEZ LA PAGE S.V.P.

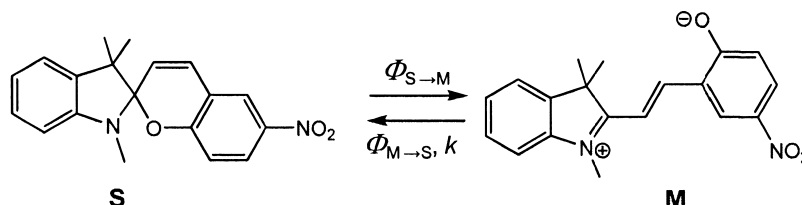
Chimie générale

A. Photochimie et cinétique de composés photochromes

On appelle composé photochrome tout composé **S** dont le spectre d'absorption change de manière réversible sous l'action de la lumière. Cette transformation conduit à une nouvelle espèce **M** dotée d'une géométrie et d'un spectre d'absorption distincts de ceux de **M**.

Les composés photochromes trouvent des applications dans des domaines aussi divers que la lunetterie (verres photosensibles), le stockage optique de l'information ou encore la bio-imagerie via les protéines fluorescentes photomodulables. Nous nous proposons d'étudier les propriétés physico-chimiques de l'un d'entre eux, le 6-nitroBIPS noté **S** (1',3'-dihydro-1'-(2-carboxyéthyl)-3,3-diméthyl-6-nitrospiro[2H-1-benzopyran-2,2'-(2H)-indoline]) et de voir dans quelle mesure ce composé peut organiser des nanoparticules magnétiques.

Sous l'action de la lumière, le composé **S** se transforme en photomérocyanine notée **M** selon la réaction suivante. **M** peut se retransformer en **S**, thermiquement (constante de vitesse k), ou photochimiquement.



On relie l'efficacité d'une réaction photochimique $A \rightarrow B$ à une grandeur, le rendement quantique de réaction $\Phi_{A \rightarrow B}$ qui est défini comme le rapport du nombre de molécules **B** formées après absorption d'un photon par les molécules **A** sur le nombre de photons absorbés par les molécules **A** :

$$\Phi_{A \rightarrow B} = \frac{\text{nombre de molécules } B \text{ formées à partir de } A}{\text{nombre de photons absorbés par } A}$$

A.1.1. Combien d'atome(s) de carbone asymétrique(s) comporte la molécule **S** ?

A.1.2. A l'aide du formalisme de Cram, représenter tous les stéréoisomères de configuration de la molécule **S**.

A.1.3. En justifiant votre réponse, indiquer quelle molécule parmi **S** et **M** peut être qualifiée de zwitterionique.

A.1.4. La molécule **M** absorbe fortement dans le visible tandis que **S** est incolore. Proposer une explication sur la base des structures moléculaires indiquées.

A.2. On se propose d'établir la loi de vitesse d'apparition de **M** et d'en déterminer quelques caractéristiques. La réaction suppose une irradiation à la longueur d'onde d'absorption de **S**, soit λ_{irr} , avec une lumière d'intensité incidente I_0 à la longueur d'onde de travail.

A.2.1. Dans un premier temps, on cherche à exprimer l'intensité I_{abs} absorbée par la solution contenant les espèces **S** et **M** en fonction des concentrations de chaque espèce. On supposera que **S** et **M** n'interagissent pas entre elles. On considère que la solution contenue dans une cuve de longueur ℓ peut être divisée en une succession de couches d'épaisseur dx .

A.2.1.1. La variation d'intensité d'un faisceau lumineux d'intensité incidente I_0 par passage au travers d'une couche d'épaisseur dx contenant une espèce absorbante **j** de concentration uniforme $[j]$ sur tout le volume s'exprime par : $dI_t = -\kappa_j[j]I_t dx$ avec κ_j facteur de proportionnalité propre à l'espèce **j**.

En déduire l'expression de l'intensité transmise I_t de la lumière après passage au travers d'une cuve de longueur totale ℓ et contenant une solution de l'espèce **S**, de concentration $[S]$.

A.2.1.2. Pour une solution contenant à la fois **S** et **M**, écrire la nouvelle expression de I_t en fonction des concentrations $[S]$ et $[M]$.

A.2.1.3. Rappeler l'expression reliant I_t , I_0 et A où A représente l'absorbance totale d'une solution.

A.2.1.4. Relier l'absorbance A aux concentrations des espèces $[S]$ et $[M]$ en solution.

A.2.1.5. Pour une espèce **j**, exprimer son coefficient d'absorption molaire ϵ_j en fonction de κ_j , facteur de proportionnalité défini en A.2.1.1. De quels paramètres dépendent-ils ? Quelle est l'unité usuelle de ϵ_j ?

A.2.1.6. En supposant que l'atténuation du faisceau transmis par passage au travers de la cuve résulte uniquement de l'absorption par la solution, écrire la relation entre I_{abs} , I_0 et I_t .

A.2.1.7. En déduire l'expression de I_{abs} en fonction de I_0 et des concentrations de $[M]$ et $[S]$.

A.2.2. Dans un second temps, on cherche à relier I_{abs}^S où I_{abs}^S désigne l'intensité lumineuse absorbée par l'espèce **S**, à l'intensité I_0 , à A l'absorbance totale de la solution et à $[S]$ la concentration en espèces **S**.

A.2.2.1. En s'aidant des réponses fournies en A.2.1.1. et A.2.1.6., donner l'expression de l'intensité absorbée par le composé **S**, dI_{abs}^S , sur une tranche dx en fonction de I_{abs} , I_0 et $[S]$.

A.2.2.2. En s'appuyant sur l'expression établie en A.2.1.7. et en introduisant le paramètre ϵ_j , montrer que l'expression de I_{abs}^S sur toute la cuve de longueur ℓ peut s'exprimer selon :

$$I_{\text{abs}}^S = I_0 \epsilon_S [S] \frac{1}{\epsilon_S [S] + \epsilon_M [M]} \left[1 - \exp\{-2,3(\epsilon_S [S]\ell + \epsilon_M [M]\ell)\} \right].$$

A.2.2.3. Montrer que l'expression de I_{abs}^S peut s'exprimer en fonction de trois quantités seulement, I_0 l'intensité incidente d'irradiation, A l'absorbance totale de la solution et A_S l'absorbance de l'espèce **S**.

Donnée : $10^x = e^{2,3x}$.

A.2.3. Après absorption d'un photon, une partie des espèces **S** pourra se transformer en **M**. On définit alors $\Phi_{S \rightarrow M}$ le rendement quantique de réaction associé à la réaction photochimique **S**→**M**. On admettra dans un premier temps que **M** ne subit pas de réaction retour (ni photochimique, ni thermique) et que la variation de la concentration $[S]$ au cours du temps, induite par la réaction photochimique s'écrit : $d[S]/dt = - I_{\text{abs}}^S(t) \Phi_{S \rightarrow M}$

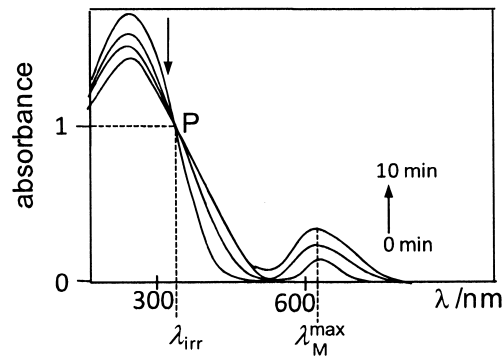
où $I_{\text{abs}}^S(t)$ désigne l'intensité absorbée par l'entité **S** à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} à un instant t .

- A.2.3.1. En s'inspirant de la définition du rendement quantique de réaction précisée dans le préambule, définir $\Phi_{S \rightarrow M}$.
- A.2.3.2. Ecrire la variation $d[M]/dt$ de la concentration de l'espèce **M** au cours du temps en fonction de I_0 , de $\Phi_{S \rightarrow M}$ et des absorbances A_S et A .
- A.2.3.3. On suppose les solutions suffisamment diluées pour que A soit négligeable devant 1 ($A \ll 1$). Définir l'expression limite de $d[M]/dt$ en faisant intervenir la concentration $[M]$ en espèces **M** et la concentration totale c_0 de la solution en espèces **S** et **M**.
Donnée : $10^x = e^{2.3x}$.
- A.2.3.4. Etablir l'évolution de $[M]$ en fonction du temps.
- A.2.3.5. D'un point de vue pratique, l'absorbance d'une espèce est plus aisée à déterminer que sa concentration par simple suivi spectrophotométrique.

Montrer que la variation au cours du temps de $A_M^{\max}(t)$, absorbance de **M** à sa longueur d'onde d'absorption maximale λ_M^{\max} , vérifie la loi suivante et préciser les expressions de A_∞ et de α :

$$\ln[A_\infty - A_M^{\max}(t)] = \ln A_\infty + \alpha t$$

A.2.4. Expérimentalement, une cuve de longueur ℓ contenant une solution d'espèces **S** de concentration initiale c_0 et d'absorbance A est irradiée à la longueur d'onde λ_{irr} avec une source lumineuse d'intensité incidente I_0 . On observe l'évolution spectrale suivante :



- A.2.4.1. Comment nomme-t-on le point d'intersection P des courbes à la longueur d'onde λ_{irr} ?
- A.2.4.2. Quelle est la condition sur les coefficients d'absorption molaire des espèces **S** et **M**, à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} , pour que l'absorbance à cette longueur d'onde demeure inchangée au cours de l'irradiation ?
- A.2.4.3. Au bout de 10 minutes d'irradiation, la concentration de **M** n'évolue plus. Cet état, appelé état photostationnaire, est dû aux transformations-retours de la molécule **M** en l'espèce **S** que l'on avait initialement négligées. L'absorbance A_M^{\max} au maximum de la bande d'absorption de **M** est alors de 0,3. Connaissant le coefficient molaire d'absorption ϵ_M^{\max} de **M** à son maximum d'absorption, calculer le rendement de conversion ρ défini par $\rho = [M]/c_0$ à l'état photostationnaire.

Données :

- coefficient molaire d'absorption de **M** à son maximum d'absorption :

$$\epsilon_M^{\max} = 6 \times 10^3 \text{ cm}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ L}$$

- concentration totale de la solution en espèces **S** et **M** : $c_0 = 1 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$

- longueur et volume de la cuve contenant la solution : $\ell = 1 \text{ cm}$ et $V = 2 \text{ mL}$

- intensité de la lampe à $\lambda_{irr} = 331 \text{ nm}$: $I_{irr} = 2 \text{ mW}$

- absorbance de la solution à $\lambda_{irr} = 331 \text{ nm}$: $A = I$

A.2.4.4. L'intensité incidente I_0 à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} est habituellement exprimée en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$. Ceci revient à calculer le nombre de moles de photons incidents par litre et par seconde. Exprimer I_0 en fonction, entre autres, de l'intensité incidente I_{irr} de la lampe, de la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} et du volume V de la solution.

A.2.4.5. Calculer la valeur de I_0 .

Données :

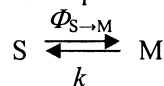
- constante de Planck : $h \approx 6,62 \times 10^{-34} \text{ J.s}$

- célérité de la lumière : $c \approx 3 \times 10^8 \text{ m.s}^{-1}$

- constante d'Avogadro : $N_a \approx 6 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

A.2.4.6. Le tracé du graphe $\ln[A_\infty - A_M^{\max}(t)] = f(t)$ fournit une droite de pente à l'origine égale à $-4,6 \times 10^{-2}$. En déduire la valeur du rendement quantique de transformation $\Phi_{S \rightarrow M}$.

A.3. On suppose désormais que **M** peut subir une réaction retour thermique compétitive caractérisée par une constante de vitesse k selon le schéma cinétique suivant :



A.3.1. La réaction de retour thermique $M \xrightarrow{k} S$ caractérisée par la constante de vitesse k est du premier ordre. Justifier.

A.3.2. A quelle autre grande famille de réaction peut-elle s'apparenter ?

A.3.3. Montrer que la nouvelle loi de variation de $d[M]/dt$ est une fonction affine de $[M]$ de type $a[M] + b$. Préciser les expressions des coefficients a et b .

A.3.4. Montrer qu'à partir du tracé de $\ln\{a[M] + b\}$ en fonction de t , on peut en déduire k connaissant le coefficient d'absorption molaire ϵ_S de **S** à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} , l'intensité incidente I_0 ainsi que la concentration initiale de la solution.

A.3.5. La valeur de k dépend fortement du milieu dans lequel se déroule la réaction. Dans le toluène, $k = 6 \text{ s}^{-1}$ tandis que dans l'éthanol $k = 5 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$. Sur la base de ces constantes de vitesse, quel solvant stabilise mieux la forme ouverte **M** ? Justifier.

A.3.6. Parmi les propriétés indiquées dans le tableau ci-dessous, indiquez, en justifiant votre réponse, celle(s) permettant d'expliquer la différence observée entre les constantes de vitesse de retour thermique.

Caractéristiques	éthanol	toluène
Température d'ébullition (°C)	78,40	110,6
Moment dipolaire (D)	1,68	0,370
Indice de réfraction à 20 °C	1,36	1,50
Masse molaire (g.mol^{-1})	46,07	92,14

B. Interactions électrostatiques et nanoparticules métalliques

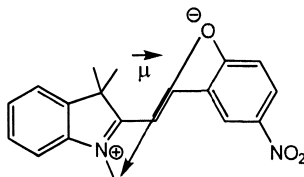
Le composé photochrome étudié en partie A peut être utilisé pour former sélectivement des nanoparticules d'argent sur des surfaces photochromes préalablement irradiées. Nous nous proposons dans cette partie d'étudier les interactions développées entre le photoisomère **M** et un ion Ag(I) ainsi que les caractéristiques électrochimiques des nanoparticules d'argent formées.

B.1. Les composés **S** fonctionnalisés par une fonction thiol peuvent être greffés sur des surfaces d'or conductrices. Ces surfaces, une fois irradiées et plongées dans une solution de nitrate d'argent, complexeront les ions Ag(I) .

B.1.1. Donner la configuration électronique de l'atome d'argent. Son numéro atomique est $Z(\text{Ag}) = 47$.

B.1.2. En déduire celle de l'ion Ag(I) .

B.1.3. On cherche à déterminer l'énergie de liaison développée entre le photoisomère **M** et l'ion Ag(I) . Estimer la norme du moment dipolaire $\vec{\mu}$ du photoisomère **M** en debye. On supposera que ses extrémités sont situées d'une part sur l'atome d'oxygène du phénolate et d'autre part sur le groupe méthyle porté par l'ion iminium. On précise que toutes les liaisons C-C ou C-hétéroatome, simples ou doubles, sont équivalentes et que leur longueur est égale à 135 pm.



Données :

- charge élémentaire de l'électron : $e \approx 1,60 \times 10^{-19} \text{ C}$

- 1 Debye = $1/3 \times 10^{-29} \text{ C.m}$

B.1.4. On assimilera l'entité **M** à un dipôle de norme μ calculée en B.1.3. et de centre Z. On supposera que la distance Ag(I)-Z , notée r , représente la distance optimale d'interaction entre un ion Ag(I) et l'entité **M**. Elle est trouvée égale à $6r_{\text{Ag}^+}$ où r_{Ag^+} représente le rayon ionique de Ag(I) . L'angle θ formé entre le dipôle et la direction Ag(I)-Z portée par le vecteur unitaire \vec{u}_r est égal à 60° .

B.1.4.1. Représenter schématiquement le dipôle $\vec{\mu}$ de l'entité **M** et l'ion Ag(I) en indiquant la position de Z sur le dipôle, l'angle θ , le vecteur unitaire \vec{u}_r et la distance r .

B.1.4.2. Estimer en kJ.mol^{-1} l'énergie d'interaction électrostatique molaire U entre les ions Ag(I) et les entités dipolaires **M**.

Données :

- On rappelle le potentiel d'interaction mutuelle V entre une charge ponctuelle q et un dipôle $\vec{\mu}$:

$$V = -\vec{\mu} \cdot \vec{E} \quad \text{avec} \quad \vec{E} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0 r^2} \vec{u}_r \quad \text{champ électrostatique exercé par la charge } q$$

située à la distance r du centre du dipôle.

- $1/4\pi\epsilon_0 \approx 9 \times 10^9$ SI avec ϵ_0 permittivité diélectrique du vide

- $r_{Ag^+} = 115$ pm

B.1.4.3. Comparer cette valeur à celles des énergies de liaisons covalentes ou de liaisons hydrogène. Commenter.

B.2. On plonge la surface d'or (surface 3×2 cm²), greffée par des photochromes **S** et irradiée jusqu'à un état photostationnaire, dans une solution de nitrate d'argent AgNO₃ de concentration 10 mmol.L⁻¹ pendant 6 heures. Après rinçage à l'eau distillée, on place la surface modifiée dans une solution d'acide sulfurique diluée à 0,1 mol.L⁻¹. On impose une différence de potentiel de -0,2 V pendant 1 minute entre la surface d'or servant d'électrode de travail et une électrode de quasi-référence (de type Ag/AgCl(KCl, sat) avec $E_{ref} = 0,11$ V). Le courant circulant dans le système est de 1 μ A. On obtient alors des nanoparticules d'argent.

B.2.1. Pourquoi laver par de l'eau distillée la surface d'or modifiée avant d'appliquer une différence de potentiel ?

B.2.2. La surface d'or joue-t-elle le rôle d'anode ? de cathode ? Justifier votre réponse. Ecrire la demi-équation d'oxydo-réduction qui s'y déroule.

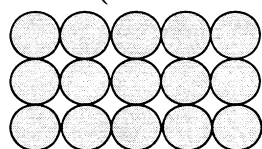
B.2.3. Quelle est l'utilité de la solution d'acide sulfurique ?


B.2.4. Calculer la densité surfacique η (en nmol.cm⁻²) d'ions argent(I) réduits en supposant que chaque électron conduit quantitativement à la réduction de Ag(I) en Ag.

Données :

- constante de Faraday $F \approx 96\,500$ C.mol⁻¹.

B.2.5. En s'aidant des réponses aux questions A.2.4.3 et B.2.4, calculer le taux de molécules **M** ayant complexé un ion Ag(I) après que la surface d'or greffée, préalablement irradiée à 331 nm, a été plongée dans la solution de nitrate d'argent. On estime que chaque ion Ag(I) complexé a été réduit et que les molécules **S** et **M** greffées forment une monocouche dense. L'espace occupé par chaque molécule de **S** ou de **M** est assimilable à une sphère de 1 nm de diamètre et les sphères sont tangentes les unes aux autres (voir schéma ci-dessous).



 espace occupé par les molécules **S** ou **M**

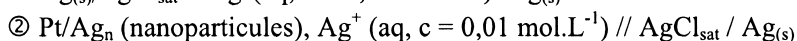
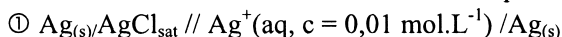
disposition des molécules **S** ou **M** sur la surface d'or

B.2.6. La réaction réalisée entraîne en réalité la réduction du groupe nitro RNO₂ des composés greffés **S** et **M** en hydroxylamine RNHOH.

B.2.6.1. Ecrire la demi-équation d'oxydo-réduction correspondante.

B.2.6.2. Expliquer brièvement pourquoi cette transformation limite la réversibilité de la réaction $S \rightarrow M$.

B.3. Les propriétés physico-chimiques de nanoparticules métalliques se distinguent de celles du métal massif correspondant du fait des dimensions réduites des nanoparticules et de leur rapport surface sur volume très grand. On cherche à déterminer les constantes de solubilité et les potentiels d'oxydoréduction standard des nanoparticules d'argent Ag_n (où n est le nombre d'atomes d'argent). On considère les deux cellules électrochimiques suivantes :



Données : On donne pour différences de potentiel ΔE_i aux bornes des piles :

Pile 1 : $\Delta E_1 = 0,18 \text{ V}$.

Pile 2 : pour Ag_{10} : $\Delta E_2 = 0,43 \text{ V}$ et pour Ag_5 : $\Delta E_2 = 1,03 \text{ V}$.

$E^\circ(Ag^+/Ag_{(s)}) = 0,80 \text{ V}$ par rapport à l'électrode normale à hydrogène à 25°C .

B.3.1. Pour chaque pile, représenter les cellules électrochimiques correspondantes en précisant le compartiment anodique et le compartiment cathodique.

B.3.2. Rappeler la définition de la solubilité d'un composé et déterminer le produit de solubilité K_s de $AgCl$ en solution aqueuse à 25°C à partir des données de l'énoncé pour la pile 1.

Données : $RT \ln 10 / F \approx 0,06 \text{ V}$ avec R constante des gaz parfaits et F constante de Faraday.

B.3.3. Calculer les potentiels d'oxydoréduction standard $E^\circ(Ag^+/Ag_n)$ des nanoparticules Ag_5 et Ag_{10} . On supposera que l'activité des nanoparticules d'argent est égale à 1.

B.3.4. Comment pourrait-on expliquer le changement des propriétés d'oxydo-réduction quand on passe du métal aux nanoparticules ?

B.3.5. On souhaite tester la stabilité des nanoparticules de Ag_{10} ou de Ag_5 en milieu acide à $\text{pH} = 5$. Montrer que seules les nanoparticules de Ag_5 peuvent se dissoudre.

Données : $E^\circ(O_2/H_2O) = 1,23 \text{ V}$ et $E^\circ(H_2O/H_2) = 0,00 \text{ V}$ par rapport à l'électrode normale à hydrogène dans les conditions standard de pression et de température.

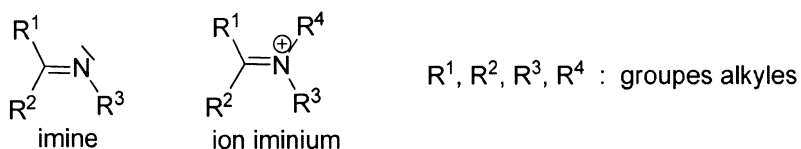
B.3.6. A ce pH , pour les nanoparticules dissoutes, préciser la concentration en ions argent(I) en solution.

Chimie organique : réactions multicomposants

La nécessité croissante d'obtenir rapidement des bibliothèques de molécules possédant des propriétés pharmacologiques, tout en utilisant des voies de synthèses plus respectueuses de l'environnement (chimie verte), a permis ces dernières années le développement de méthodes de synthèses rapides et efficaces. Parmi elles, les réactions multicomposants qui font intervenir simultanément au moins trois réactifs présentent de nombreux avantages : mise en œuvre aisée, formation de plusieurs liaisons en une étape de synthèse, économie d'atomes, obtention de squelettes complexes.

Tous les composés intermédiaires, non isolés, apparaissant notamment au cours des réactions multicomposants, seront notés entre crochets.

Nous nous intéresserons plus spécifiquement à la formation de liaisons C=N conduisant à l'obtention d'imines et d'iminium :



C. Synthèse de Strecker

La première contribution historique aux réactions multicomposants est la méthode de synthèse d'acides α -aminés développée par Strecker en 1850.

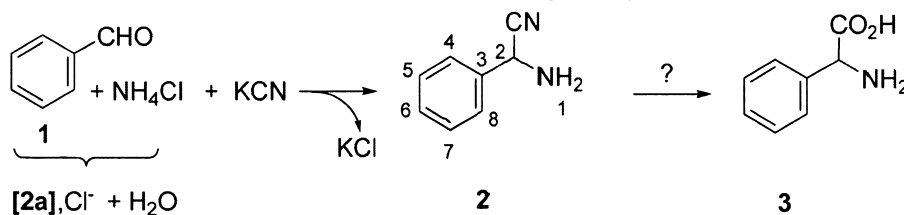
C.1. Acides α -aminés

C.1.1. Donner la structure générale d'un acide α -aminé.

C.1.2. De quelle macromolécule naturelle les acides α -aminés sont-ils les monomères ?

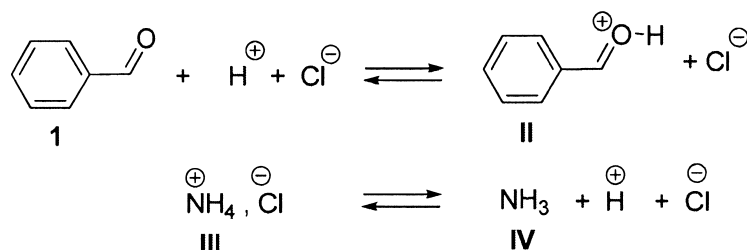
C.1.3. Donner le nom et la structure de la liaison qui se forme lors de la polymérisation correspondante.

C.2. On considère ci-dessous la réaction multicomposants entre du cyanure de potassium KCN (1,0 équivalent), du chlorure d'ammonium NH₄Cl (1,1 équivalent) et du benzaldéhyde **1** (1,0 équivalent). Un intermédiaire ionique [**2a**] et de l'eau sont formés pour conduire, après traitement, à la molécule **2**. Cette dernière est finalement transformée en **3** dans une étape de synthèse ultérieure.



C.2.1. Formation de l'intermédiaire ionique [2a]

Le début du mécanisme de formation de [2a] met en jeu les équilibres ci-dessous :



Lors de la formation du composé [2a], l'ammoniac IV réagit sur l'acide conjugué II du benzaldéhyde I.

C.2.1.1. Justifier la plus grande réactivité de II et IV par rapport respectivement à I et III.

C.2.1.2. Préciser la structure de l'intermédiaire [2a].

C.2.1.3. Proposer un mécanisme pour la formation de [2a].

C.2.1.4. Justifier le nombre d'équivalents de chlorure d'ammonium utilisés.

C.2.2. Comment favoriser la synthèse de [2a] ?

C.2.3.1. Donner le nom de 2 en nomenclature systématique.

C.2.3.2. Préciser le mécanisme de formation de 2 à partir de [2a].

C.2.4.1. Indiquer en justifiant votre réponse si la molécule 2 est chirale.

C.2.4.2. Préciser en développant votre réponse si la réaction de transformation de 1 en 2 est stéréosélective.

C.2.4.3. Détailler la méthode instrumentale permettant d'évaluer l'activité optique d'une solution.

C.2.4.4. Quel serait le résultat de cette mesure si elle était effectuée sur une solution du composé 2 obtenu selon le schéma réactionnel précédent ?

C.2.5. Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) de la molécule 2

C.2.5.1. Donner en justifiant votre réponse, les ensembles de protons équivalents de la molécule 2.

C.2.5.2. Le spectre RMN du proton du composé 2 présente par rapport au tétraméthylsilane (CH₃)₄Si les signaux ci-dessous. Le déplacement chimique δ est exprimé en ppm.

Attribuez à chaque proton le déplacement chimique correspondant en justifiant votre réponse.

δ (ppm)	4,90	5,10	7,25	7,35	7,60
multiplicité	s <i>singulet</i>	s <i>singulet large</i>	t <i>triplet</i>	dd <i>doublet de doublets</i>	d <i>doublet</i>
intégration	1H	2H	1H	2H	2H

C.2.6.1. Proposer des conditions opératoires pour obtenir l'acide α-aminé 3 à partir de 2.

C.2.6.2. Donner le mécanisme correspondant.

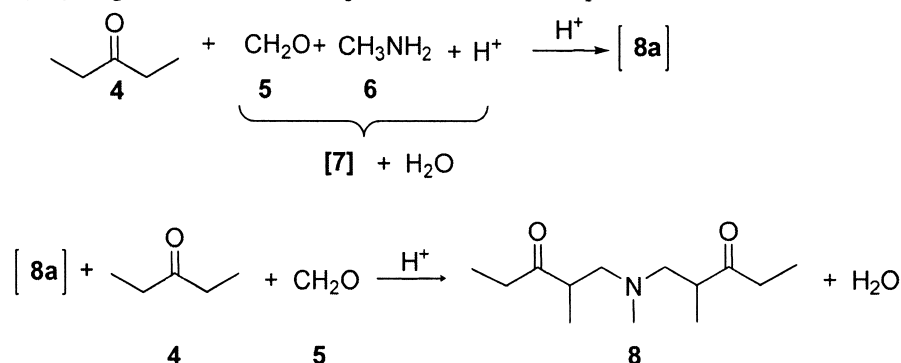
D. Réaction de Mannich

La réaction de Mannich qui fait intervenir un aldéhyde, un composé énolisable et une amine en conditions acides, constitue l'une des contributions majeures aux réactions multicomposants.

D.1. Etude du mécanisme

On considère la réaction en milieu acide entre la pentan-3-one **4** (2 équivalents), le formaldéhyde **5** (2 équivalents) et la méthylamine **6** (1 équivalent), conduisant au composé **8**.

Dans un premier temps, on forme l'intermédiaire **[7]** à partir d'un équivalent de **5** et de **6**. Cet intermédiaire **[7]** réagit ensuite avec un équivalent de **4** en milieu acide pour donner l'intermédiaire **[8a]**. Enfin, **[8a]** réagit avec un nouvel équivalent de **4** et de **5** pour aboutir à **8**.



Le mécanisme de la réaction de Mannich obéit dans les grandes lignes à celui de la synthèse de Strecker :

- formation d'un intermédiaire ionique (ici **[7]**)
- puis addition d'un nucléophile **[4a]** dérivé de **4**.

D.1.1. Justifier pourquoi en milieu acide le composé **6** réagit préférentiellement avec un aldéhyde (de type **5**) plutôt qu'avec une cétone (de type **4**) pour donner **[7]**.

D.1.2. Préciser la structure de **[7]**.

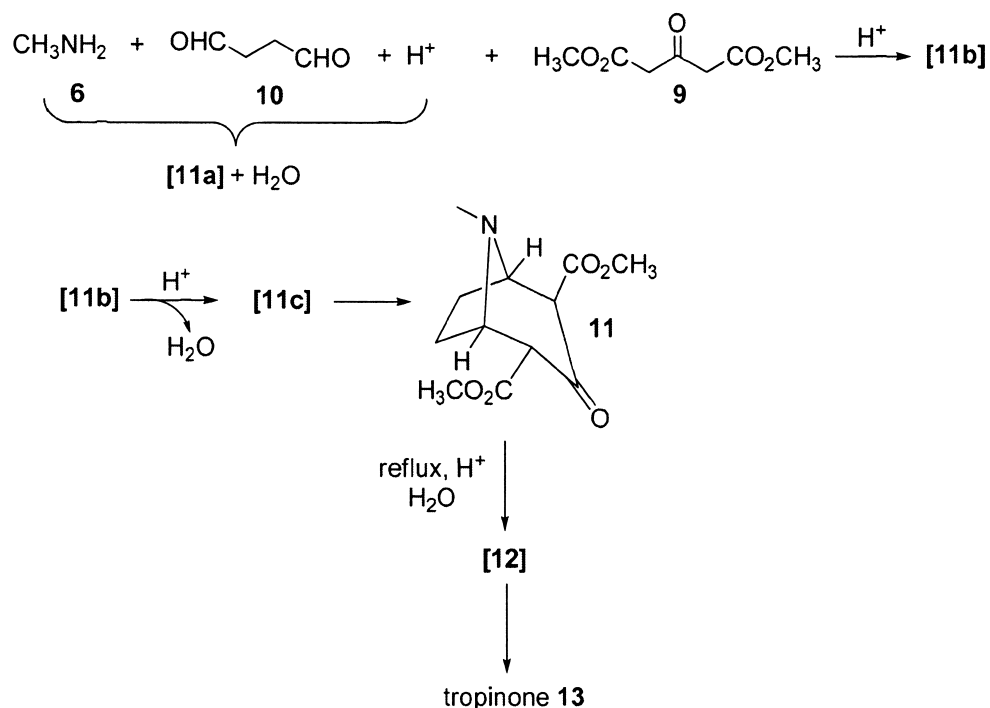
D.1.3. Ecrire le mécanisme d'obtention de la forme énolique **[4a]** de la pentan-3-one **4**, en milieu acide.

D.1.4. Proposer un mécanisme pour la formation de **[8a]** à partir de **[4a]** et **[7]**, en précisant la structure de **[8a]**.

D.1.5. En vous aidant des séquences réactionnelles précédentes, proposer un mécanisme pour la formation de **8** à partir de **[8a]**.

D.2. Synthèse de la tropinone

La première application de la réaction de Mannich dans le domaine des composés naturels est la synthèse d'un alcaloïde bicyclique, la tropinone **13**, réalisée en 1917 par Robinson, selon le schéma réactionnel ci-dessous :



D.2.1. Donner la définition d'un alcaloïde.

D.2.2. Donner la structure de l'intermédiaire **[11a]** résultant de la réaction entre un équivalent de méthylamine **6** et un équivalent de dialdéhyde **10** en milieu acide.

D.2.3. Justifier la stabilité particulière de l'énol **[9a]**, dérivé du diester **9**.

D.2.4. La réaction entre **[9a]** et **[11a]** conduit intermédiairement à **[11b]** qui se transforme en un cation iminium cyclique **[11c]**.

D.2.4.1. Donner la structure de **[11b]**.

D.2.4.2. Donner la structure de **[11c]**.

D.2.5. En s'inspirant des résultats précédents, proposer un mécanisme permettant d'obtenir **11** à partir de **[11c]**.

D.2.6.1. Combien y a-t-il d'atomes de carbone asymétrique dans la molécule **11** ?

D.2.6.2. Représenter le(s) stéréoisomère(s) de configuration de **11** présentant une activité optique.

D.2.7. Le chauffage à reflux de **11** dans un milieu acide aqueux conduit à l'intermédiaire **[12]** qui évolue vers la tropinone **13** (de formule brute $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$) avec dégagement d'un sous-produit gazeux.

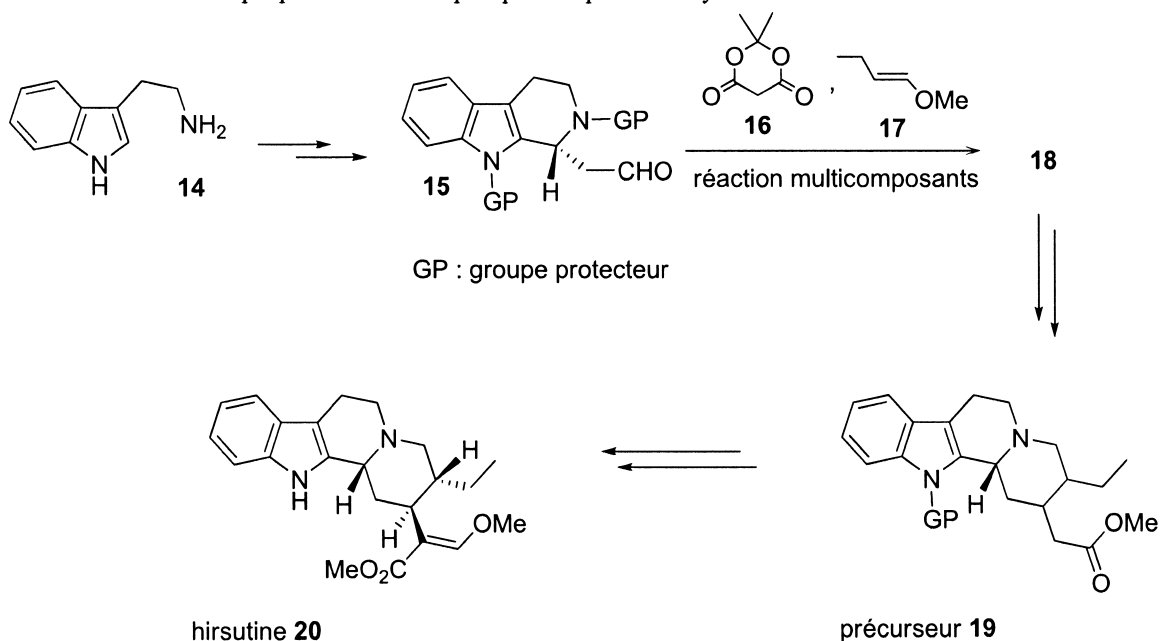
D.2.7.1. Donner les structures de **[12]** et **13**.

D.2.7.2. Préciser la nature du gaz formé.

D.2.7.3. Proposer un mécanisme de transformation de **11** en **[12]**.

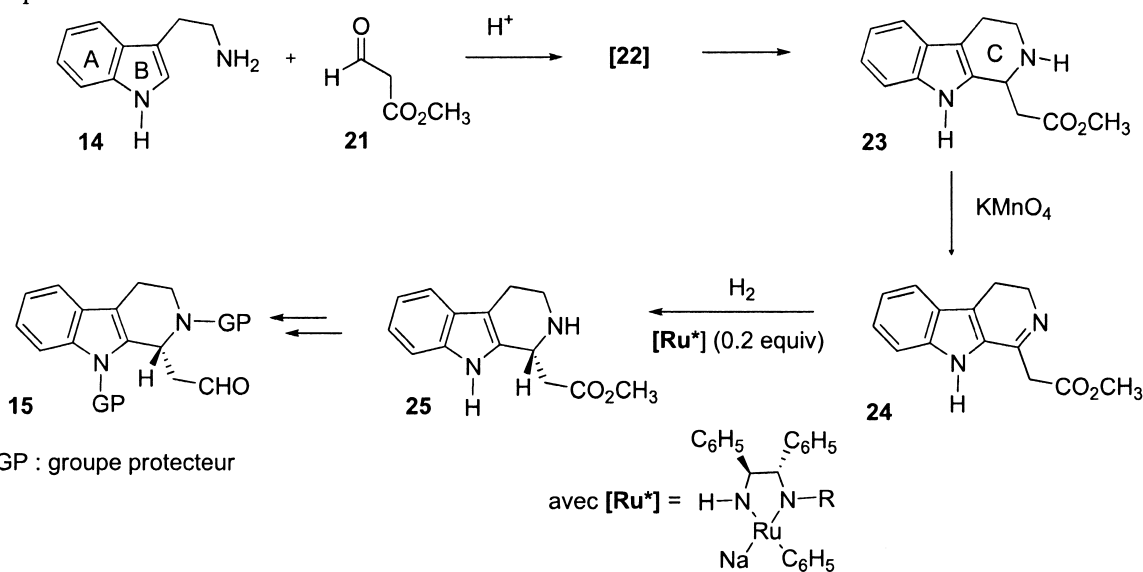
E. Application des réactions multicomposants : synthèse de l'hirsutine

L'hirsutine **20** est un alcaloïde indolique qui possède un effet inhibiteur remarquable sur le virus de la grippe A. On se propose d'étudier l'une de ses synthèses qui procède par une étape-clé multicomposants mettant en œuvre, dans la même solution, trois réactifs simples **15**, **16** et **17** qui conduisent au composé **18**. Ce dernier évolue en quelques étapes vers le composé **19**, précurseur de l'hirsutine **20**. On se propose d'étudier quelques étapes de la synthèse de l'intermédiaire **19**.



E.1. Synthèse d'un composé précurseur de **15**

L'aldéhyde **15** peut être obtenu à partir de la tryptamine **14** et de l'aldéhyde **21** en quelques étapes selon le schéma réactionnel ci-dessous :



On se propose d'étudier les étapes de synthèse du composé précurseur **25**.

E.1.1. Sous-structure indolique AB de **14**

E.1.1.1. Donner la définition d'un composé aromatique.

E.1.1.2. Proposer une technique spectroscopique permettant de caractériser l'aromaticité d'un composé.

E.1.1.3. Préciser, en justifiant votre réponse, si la sous-structure bicyclique AB de **14** est aromatique.

E.1.2. Formation du composé tricyclique **24**

E.1.2.1. Préciser, en justifiant votre réponse, l'atome le plus nucléophile dans **14**.

E.1.2.2. Préciser en justifiant votre réponse, l'atome le plus électrophile dans **21**.

E.1.2.3. Donner la structure du composé ionique [**22**] résultant de la réaction acido-catalysée entre **14** et **21**.

E.1.2.4. Une réaction de substitution électrophile aromatique est impliquée dans la formation du cycle **C** de **23**, à partir de l'intermédiaire [**22**]. Préciser le mécanisme correspondant.

E.1.3. Le composé **23** est oxydé à froid en **24** par du permanganate de potassium KMnO_4 . Sachant que le couple $\text{MnO}_4^-/\text{MnO}_2$ intervient dans la formation du composé **24**, donner l'équation bilan de formation de **24** à partir de **23**.

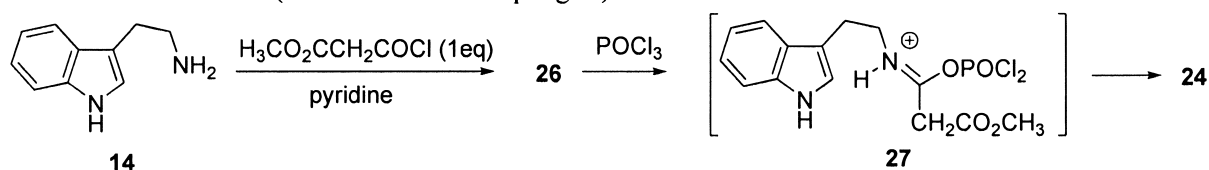
E.1.4. Le composé **24** est soumis à l'action de dihydrogène en présence du complexe de ruthénium [**Ru***] pour conduire à la formation exclusive de **25**.

E.1.4.1. Indiquer en justifiant votre réponse le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone asymétrique dans la molécule **25**.

E.1.4.2. Quels sont les intérêts à utiliser le complexe [**Ru***] ?

Le précurseur **25** est ensuite transformé en **15** selon des étapes non étudiées ici. On notera que la nucléophilie des deux atomes d'azote présents dans **15** a été désactivée par la présence de deux groupes protecteurs notés GP, inertes dans la suite des réactions.

E.1.5. Le composé **24** peut également être obtenu à partir de la tryptamine **14** selon le schéma réactionnel suivant (réaction de Pictet-Spengler) :



E.1.5.1. Donner la structure de **26**.

E.1.5.2. Préciser son mécanisme de formation en indiquant les rôles joués par la pyridine $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$.

E.1.5.3. Donner la structure de Lewis du trichlorure de phosphore POCl_3 .

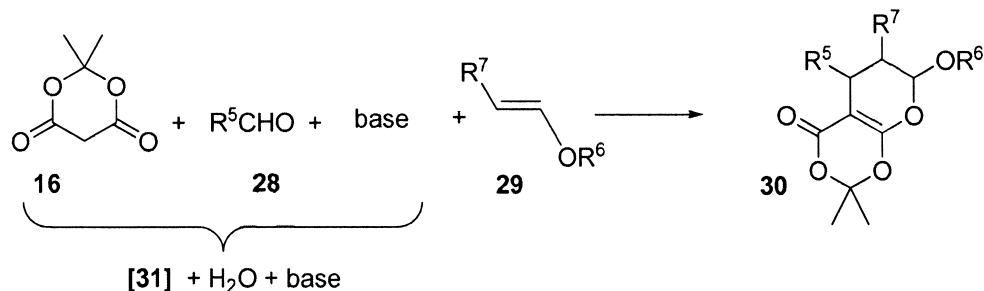
E.1.5.4. POCl_3 peut subir une réaction de type addition-élimination. Proposer un mécanisme de formation de [**27**] à partir de **26**.

E.1.5.5. Sachant qu'une réaction de substitution électrophile aromatique intervient, proposer un mécanisme de formation de **24** à partir de **27**.

E.2. Etude de l'étape-clé : réaction multicomposants

E.2.1. Formation de l'intermédiaire [31]

La formation du composé **30** implique la réaction multicomposants entre le diester **16**, un aldéhyde $R^1\text{-CHO} **28**, et un éther d'énol **29** présents simultanément dans un milieu réactionnel basique.$



R^5, R^6, R^7 : chaînes alkyles

L'énolate dérivé du composé **16** réagit avec l'aldéhyde **28** pour former un intermédiaire **[31]**. Le suivi par spectrométrie infrarouge de cette première étape de la réaction permet d'observer l'apparition d'une bande centrée autour de 1645 cm^{-1} et la disparition d'une bande centrée autour de 1715 cm^{-1} .

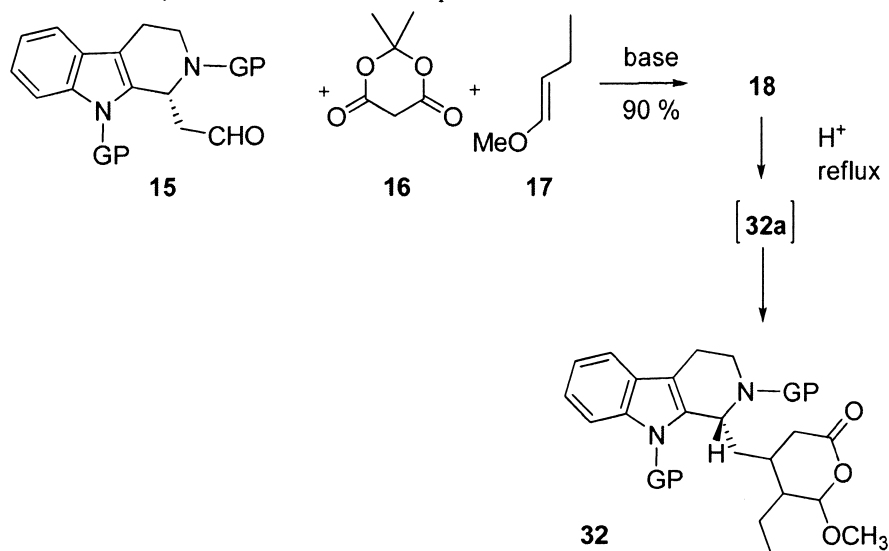
E.2.1.1. Préciser la structure de **[31]**, en interprétant les données de spectroscopie infrarouge.

E.2.1.2. A quelle réaction s'apparente la transformation de **16** en **[31]** ?

E.2.1.3. Proposer un mécanisme pour cette étape.

E.2.2. Application à la synthèse de l'alcaloïde **32**

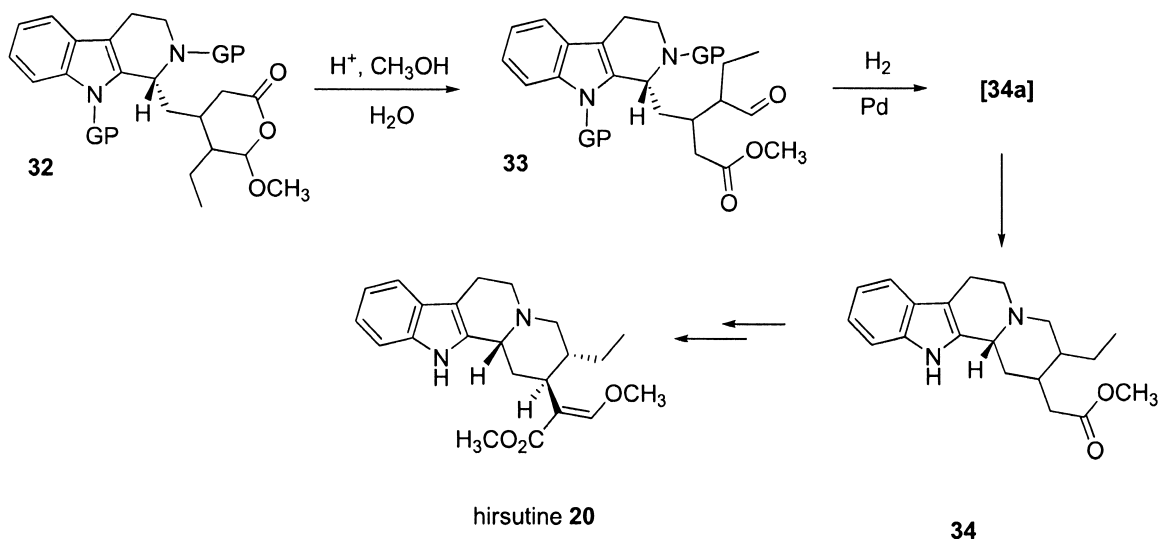
L'aldéhyde **15**, le composé **16** et l'éther d'énol **17** réagissent ensemble en présence d'une quantité catalytique de base pour conduire à **18** avec un rendement de 90 %. Ce dernier est ensuite converti en **[32a]** en milieu acide, avant de fournir le composé **32**.



- E.2.2.1. En vous aidant de l'étude précédente (E.2.1.), donner la structure de **18**.
- E.2.2.2. Par chauffage en milieu acide aqueux, le composé **18** évolue intermédiairement en **[32a]** avant de conduire à la lactone **32**.
- E.2.2.2.1. Lors de l'étape aboutissant à **[32a]**, on observe l'apparition de propanone. Le spectre infrarouge du composé **[32a]** présente en phase solide une bande large centrée à 3300 cm^{-1} et une bande intense à 1680 cm^{-1} . Préciser en justifiant votre réponse la structure de **[32a]**.
- E.2.2.2.2. Proposer un mécanisme pour sa formation à partir de **18**.
- E.2.2.2.3. Expliciter les différentes étapes permettant la transformation de **[32a]** en **32** en précisant la (les) structure(s) de la (des) molécule(s) intermédiaire(s) ainsi que la nature des réactions mises en jeu.

E.3. Obtention de l'hirsutine

La lactone **32** conduit alors à l'hirsutine **20** en quelques étapes décrites par le schéma réactionnel suivant :



- E.3.1. Le composé **32** fournit le dérivé **33** en milieu méthanolique acide.
- E.3.1.1. Préciser la nature des étapes mises en jeu lors de cette transformation ainsi que les structures des intermédiaires formés.
- E.3.1.2. Proposer un mécanisme.
- E.3.2. Le composé **33** est traité par du dihydrogène en présence de palladium permettant entre autres de déprotéger les groupes N-GP en N-H. Le composé déprotégé correspondant évolue *in situ* en l'intermédiaire **[34a]**. Le suivi en spectrométrie RMN ^1H de la transformation de **33** en **[34a]** permet d'observer la disparition d'un singulet initialement situé à 9,8 ppm pour le composé **33**. Un traitement prolongé conduit finalement à **34**.
Donner la structure de l'intermédiaire **[34a]** en justifiant votre réponse.

L'hirsutine **20** est finalement obtenue à partir de **34** en quelques étapes non étudiées ici.

FIN DE L'EPREUVE.