

ECOLES NORMALES SUPERIEURES

CONCOURS D'ADMISSION 2021

**JEUDI 15 AVRIL 2021
08h00 - 14h00**

FILIÈRE PC - Epreuve n° 7

CHIMIE B (U)

Durée : 6 heures

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

Le sujet comprend 15 pages numérotées de 1 à 15.

* * *
Début du sujet

Les parties 1 et 2 sont totalement indépendantes. Si au cours de l'épreuve un·e candidat·e repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il·elle le signale dans sa copie et poursuit sa composition en indiquant les raisons des initiatives qu'il·elle est amené·e à prendre. Une indication du poids relatif de chaque partie dans le barème total est donnée à la suite du titre de chaque partie.

Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels ; les formules utilisées devront faire apparaître les doublets non liants, les lacunes électroniques et les formes mésomères des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu. L'écriture des mécanismes, lorsqu'elle est demandée dans la question, pourra se faire sous une forme simplifiée (les parties de la molécule non impliquées dans le mécanisme réactionnel seront écrites avec les symboles R , R' , R'' ... en précisant la simplification effectuée).

Des données pertinentes pour les différentes parties sont fournies en annexe à la fin du sujet.

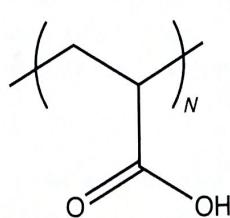
1 Première partie : Autour des polyélectrolytes

Cette partie représente environ 60% du total des points.

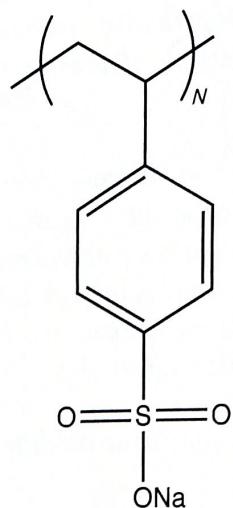
On appelle polyélectrolyte toute macromolécule qui, dans un solvant comme l'eau, se dissocie en une chaîne macromoléculaire chargée (appelée parfois macro-ion) et des petits ions appelés contre-ions. De la vie quotidienne aux systèmes biologiques en passant par les procédés dits « verts », l'eau est un solvant à la fois commun, nécessaire et désirable. La grande majorité des polymères solubles dans l'eau sont en fait des polyélectrolytes, si bien que les polyélectrolytes constituent une famille regroupant un très grands nombres de macromolécules aussi bien d'origines naturelles (ADN, protéines, polysaccharides, etc.) que synthétiques. Du fait de leur solubilité en milieu en aqueux, ils sont très présents dans les produits de notre vie quotidienne (hygiène, alimentation) ainsi que très largement utilisés dans l'industrie (procédé de traitement des eaux, par exemple). Ils sont également au cœur de l'actualité scientifique : le prix Nobel de chimie a été attribué en 2020 à Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna pour le développement d'une méthode de modification localisée de l'ADN, un polyélectrolyte ; le virus responsable de l'épidémie de Covid19 est également principalement constitué de polyélectrolytes, aussi bien l'ARN qu'il contient que les protéines constituant sa capsule. On va étudier ici quelques propriétés remarquables des polyélectrolytes qui émanent de l'association, au sein d'une même entité chimique, des caractères macromoléculaire et ionique.

Dans tout ce problème, on adopte la nomenclature suivante. Une chaîne de polyélectrolyte contient N unités de taille a . La fraction d'unités chargées est notée f si bien qu'une chaîne comportera fN unités chargées et $(1 - f)N$ unités neutres. Chaque unité chargée possède une

charge électrostatique Z_1e où e est la charge élémentaire. Les contre-ions ont une charge Z_2e . Lorsque le polyélectrolyte est en solution dans l'eau, on note c_m sa concentration molaire en unités de répétition et C_p sa concentration molaire en chaînes macromoléculaires. Les figures 1 et 2 représentent des unités de polyélectrolytes synthétiques usuels. PAA et PSSNa sont des homopolymères constitués de l'enchaînement de N unités identiques (figure 1) tandis que PS-PSSNa est un copolymère statistique constitué de l'enchaînement aléatoire de deux unités différentes (figure 2).



PAA



PSSNa

FIGURE 1 – Deux polyélectrolytes usuels (homopolymères) possédant N unités de répétition. À gauche : le poly(acide acrylique), noté PAA. À droite : le poly(styrènesulfonate de sodium), noté PSSNa.

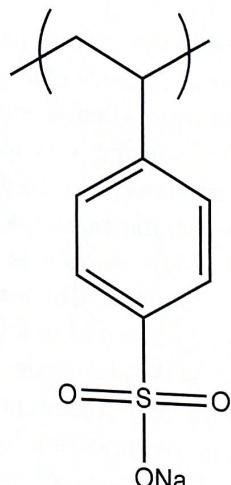
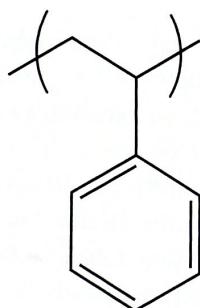


FIGURE 2 – Le PS-PSSNa est un copolymère statistique constitué de l'enchaînement aléatoire de deux unités : l'unité styrène (représentée à gauche) et l'unité styrènesulfonate de sodium (représentée à droite).

À l'exception de quelques questions particulières, les différentes parties de ce problème peuvent être traitées indépendamment. Il est néanmoins fortement conseillé de suivre l'ordre proposé. Les données utiles à ce problème se trouvent en annexe à la fin du sujet.

1.1 Polyélectrolytes faibles et polyélectrolytes forts : effet du pH

- Q. 1.** Pourquoi l'eau est-elle un solvant dit ionisant et dissociant ?
- Q. 2.** Dans les exemples de la figure 1, indiquer les fonctions ionisables, c'est-à-dire susceptibles de se dissocier dans l'eau pour former des ions.
- Q. 3.** Représenter, pour les exemples de la figure 1, le résultat d'une dissociation totale en dessinant la chaîne chargée et ses contre-ions dissociés dans l'eau.
- Q. 4.** Par analogie avec les notions d'acido-basicité forte ou faible, on appelle polyélectrolyte fort un polyélectrolyte dont tous les groupements ionisables sont dissociés dans l'eau quel que soit le pH. PAA est donc un polyélectrolyte faible. PSSNa est un polyélectrolyte fort. Que valent f , Z_1 et Z_2 pour PSSNa ?
- Q. 5.** On suppose que la dissociation des charges au sein d'un polyélectrolyte faible est régie par une constante d'équilibre identique à la constante d'acidité de l'unité monomère non polymérisée. En justifiant les expressions choisies pour les activités, exprimer f en fonction du pH et du pK_a .
- Q. 6.** Estimer alors numériquement f pour PAA pour les valeurs de pH suivantes : pH = 2 ; pH = 5 ; pH = 7.
- Q. 7.** D'après les résultats précédents, pourquoi les chaînes de PAA passent-elles d'une conformation assez compacte à bas pH à une conformation plus étirée lorsque le pH augmente ? Imaginer une propriété d'usage qui pourrait découler d'un tel effet.

1.2 Variations et mesure de f

Afin de faire varier f indépendamment du pH, on utilise le PS-PSSNa, un copolymère constitué de l'enchaînement statistique d'unités styrène et d'unités styrènesulfonate de sodium (figure 2). Chaque chaîne est constituée de n_S unités styrène et n_{SSNa} unités styrènesulfonate de sodium. Les unités styrènesulfonate de sodium se dissocient totalement dans l'eau (comportement de polyélectrolyte fort).

- Q. 8.** Exprimer f en fonction de n_S et n_{SSNa} .
- Q. 9.** On envisage tout d'abord d'utiliser la RMN du proton pour mesurer f . De quels protons les pics pourraient-ils donner une information sur f ? Pourquoi observe-t-on en général des pics larges avec le PS-PSSNa ?
- Q. 10.** Une autre approche consiste à utiliser une électrode spécifique aux ions sodium. Elle fonctionne sur le même principe qu'une électrode de verre pour la mesure du pH, mais avec une membrane sélective aux ions sodium (au lieu des protons) qui sépare la solution à caractériser et l'intérieur de l'électrode où l'activité en ions sodium ($a_{\text{Na}}^{\text{int}}$) est fixée. On plonge l'électrode dans une solution aqueuse de PS-PSSNa de concentration c_m . Il s'établit alors une différence de potentiel ΔE_m de part et d'autre de la membrane due à la différence d'activité en ions sodium entre l'extérieur ($a_{\text{Na}}^{\text{ext}}$) et l'intérieur de l'électrode. Exprimer ΔE_m en fonction de $a_{\text{Na}}^{\text{int}}$ et $a_{\text{Na}}^{\text{ext}}$.
- Q. 11.** Montrer que $\Delta E_m = \alpha + \beta \log(f)$ où α et β sont deux constantes qu'on explicitera.

Q. 12. Commenter la précision de cette mesure.

Q. 13. Une dernière approche consiste à réaliser une analyse élémentaire pour différents PS-PSSNa synthétisés afin de mesurer la valeur f pour chacun d'entre eux. On détermine la fraction massique des éléments C, O, Na, notées respectivement w_C , w_O , w_{Na} . Donner l'expression de f en fonction w_C et w_{Na} .

Q. 14. De même, à quelle relation entre f et w_O/w_C s'attend-on ?

Q. 15. En réalité, on observe $f \approx 1,2 w_O/w_C$. On attribue cet écart à la présence de molécules d'eau. En appelant x et y les nombres de molécules d'eau respectivement par unité styrène et par unité styrènesulfonate de sodium, établir la relation liant f , x , y et le rapport w_O/w_C .

Q. 16. Déterminer alors la formule chimique réelle du polyélectrolyte synthétisé et commenter la répartition des molécules d'eau sur les deux unités.

Q. 17. De l'observation précédente, comment pensez-vous qu'évolue la solubilité du PS-PSSNa dans l'eau en fonction de f ?

Q. 18. Contrairement à l'homopolymère PSSNa, pourquoi le copolymère statistique PS-PSSNa, lorsqu'il est soluble dans l'eau, s'adsorbe-t-il aisément à une interface eau/air ou eau/huile ? Citer un exemple d'application permise par une telle propriété.

1.3 Interactions électrostatiques : la longueur de Bjerrum

Q. 19. Que vaut l'énergie d'interaction électrostatique U_{elec} entre un ion de charge $Z_1 e$ et un autre ion de charge $Z_2 e$ situé à une distance r dans un milieu de permittivité diélectrique ϵ ?

Q. 20. On admet que $k_B T$ représente une mesure de l'énergie d'agitation thermique, avec k_B la constante de Boltzmann et T la température. Montrer que l'on peut écrire $U_{\text{elec}} = Z_1 Z_2 (\ell_B/r) k_B T$ où ℓ_B est une longueur caractéristique dont on précisera l'expression.

Q. 21. On se place maintenant dans le cas simple d'ions monovalents ($|Z_1| = |Z_2| = 1$). Comparer, en valeurs absolues, U_{elec} à $k_B T$ pour $r < \ell_B$ et $r > \ell_B$.

Q. 22. Que peut-on en déduire sur la signification de ℓ_B ?

Q. 23. Montrer que, dans le cas général (Z_1 et Z_2 pouvant alors prendre n'importe quelle valeur), la longueur caractéristique intéressante du système devient $L_{\text{car}} = |Z_1| |Z_2| \ell_B$.

Q. 24. La longueur ℓ_B , appelée longueur de Bjerrum, ne dépend que du solvant et de la température, et vaut environ 0,7 nm dans l'eau pure à 25 °C. Comparer cette valeur à la taille typique d'un monomère et à la taille typique d'une macromolécule. Que peut-on en déduire ?

1.4 Condensation des contre-ions : approche qualitative

Compte tenu des résultats des questions 22 et 24, Fumio Oosawa a proposé un modèle de condensation des contre-ions sur la chaîne du polyélectrolyte. L'argument consiste à dire que si la distance moyenne entre unités chargées (notée d) le long d'une chaîne supposée linéaire et rigide (longueur N_a) est strictement supérieure à la longueur de Bjerrum (ℓ_B), les contre-ions se dispersent en solution aqueuse et chacune de ces unités demeure effectivement chargée. Par contre, si d devient inférieure ou égale à ℓ_B , les interactions électrostatiques entre unités de même

charge (répulsives) et entre la chaîne et ses contre-ions (attractives) deviennent suffisamment fortes par rapport à l'énergie d'agitation thermique, si bien qu'une fraction des contre-ions se localisent près de la chaîne. Ces contre-ions, dits « condensés », neutralisent une partie des unités initialement chargées tandis que les autres contre-ions se dispersent librement en solution. Oosawa propose que la distance effective entre charges (d_{eff}), c'est-à-dire la distance moyenne entre deux unités non neutralisées par un contre-ion, vaille alors en moyenne ℓ_B . De manière assez remarquable, ce modèle, pourtant simpliste en apparence, donne une très bonne approximation du comportement de la plupart des polyélectrolytes synthétiques ou naturels, lorsqu'ils sont en solution dans l'eau pure.

Q. 25. Etablir la relation reliant f , a et d .

Q. 26. On note f_{eff} la fraction des unités de la chaîne qui sont effectivement chargées, donc non neutralisées par la présence d'un contre-ion condensé. Exprimer f_{eff} en fonction de a et d_{eff} .

Q. 27. En suivant l'argumentaire qualitatif d'Oosawa, exprimer f_{eff} en fonction de f , a , et/ou ℓ_B , lorsque f varie entre 0 et 1. Montrer en particulier qu'il y a deux régimes et discuter le rôle de la composition chimique, et donc de f , sur les propriétés de la chaîne de polyélectrolyte.

Q. 28. Représenter sur un graphique l'évolution de f_{eff} en fonction de f pour un copolymère statistique PS-PSSNa, sachant que la taille d'une unité vaut $a \approx 0,25 \text{ nm}$.

Q. 29. On considère trois copolymères statistiques PS-PSSNa contenant un même nombre total d'unités par chaîne mais constitués respectivement de 50 mol%, 75 mol% et 90 mol% d'unités styrènesulfonate de sodium. Discuter les similarités et les différences entre ces trois polymères.

Q. 30. Les résultats précédents sont valables dans le cas d'ions monovalents. À l'aide des résultats de la partie 1.3, généraliser le modèle pour des valences Z_1 et Z_2 quelconques et décrire comment f_{eff} varie en fonction de f , a , et/ou ℓ_B , lorsque f varie entre 0 et 1. Que peut-on en déduire sur le rôle de la valence dans le phénomène de condensation des contre-ions ? Interpréter qualitativement ce résultat.

1.5 Distribution des contre-ions : approche statistique

Q. 31. On considère toujours un polyélectrolyte possédant N unités de taille a dont fN unités portent une charge Z_1e et $(1 - f)N$ sont neutres. Les contre-ions ont une charge Z_2e . En représentant le polyélectrolyte comme un fil constitué d'unités mises bout à bout, exprimer sa densité linéique de charge λ en fonction de f .

Q. 32. On se place dans la situation hypothétique d'un fil rigide infini de même densité linéique de charge λ qu'à la question précédente. Montrer que le champ électrique \mathbf{E} créé par le fil s'écrit $\mathbf{E}(\mathbf{r}) = E(r) \mathbf{r}$ où \mathbf{r} est un vecteur radial à l'axe du fil et $E(r)$ une fonction qu'on explicitera.

Q. 33. Sachant que $E(r) = -d\phi/dr$, en déduire l'expression du potentiel électrostatique $\phi(r)$ avec une condition aux limites telle que $\phi(r_0) = 0$.

Q. 34. En déduire l'énergie potentielle électrostatique $E_p(r)$ d'un contre-ion plongé dans ce potentiel $\phi(r)$ en y faisant apparaître la longueur de Bjerrum (ℓ_B) et l'énergie d'agitation thermique ($k_B T$).

Q. 35. En supposant que les contre-ions se distribuent dans ce champ électrique selon une distribution dite de Boltzmann, on admet que la densité volumique de probabilité $p(r)$ qu'un contre-ion soit présent à une distance r de la chaîne est $p(r) = K_1 \exp(-E_p/(k_B T))$ où K_1 est une constante positive. Montrer que le nombre de contre-ions par unité de longueur dans un

cylindre de rayon r autour de la chaîne s'écrit :

$$n(r) = K_2 \int_0^r x^{1 - \frac{2f|Z_1||Z_2|\ell_B}{a}} dx$$

où K_2 est une valeur indépendante de r .

Q. 36. Afin de savoir s'il y a des contre-ions qui s'accumulent près de la chaîne, on s'intéresse à la valeur $\lim_{r \rightarrow 0} n(r)$. Montrer que le comportement de cette limite change en fonction de f , et faire apparaître le taux de charge critique (noté f_{crit}) pour lequel ce changement opère.

Q. 37. Que vaut $\lim_{r \rightarrow 0} n(r)$ pour $f < f_{\text{crit}}$. Qu'en déduisez-vous sur le comportement des contre-ions ?

Q. 38. Que se passe-t-il pour $f \geq f_{\text{crit}}$?

Q. 39. Pourquoi peut-on en déduire dans ce cas que les contre-ions s'accumulent, ou se condensent, le long de la chaîne ?

Q. 40. Pour $f \geq f_{\text{crit}}$, la condensation des contre-ions diminue la charge effective de la chaîne et amène à ce que le taux de charge effectif de la chaîne f_{eff} soit plus faible que f . Jusqu'à quelle valeur de f_{eff} les contre-ions se condensent-ils ?

Q. 41. Exprimer alors f_{eff} en fonction f , a , ℓ_B , $|Z_1|$, et/ou $|Z_2|$ pour $0 \leq f < f_{\text{crit}}$ et $f_{\text{crit}} \leq f \leq 1$. Discuter ces résultats, et montrer que l'on retrouve exactement le même comportement qu'à la question 30 (approche qualitative).

Q. 42. À pH = 7, chaque unité d'ADN est constituée d'une paire de bases ayant chacune une charge négative provenant d'un groupe phosphate (on a donc $Z_1 = -2$). Sa longueur est $a \approx 0,34$ nm. On considère ici que les contre-ions sont monovalents. Que valent f_{crit} et f_{eff} ?

Q. 43. Si une molécule d'ADN possède 1 million de paires de bases, combien de contre-ions en moyenne restent alors localisés sur la molécule d'ADN ? Commenter cette estimation.

1.6 Condensation des contre-ions : mesure par effet cryoscopique

Afin de quantifier le phénomène de condensation des contre-ions évoqué et de le comparer aux prédictions précédentes, on souhaite mesurer f_{eff} et le comparer à f (déterminé comme dans la partie 1.2, par exemple). Pour cela, il est possible d'effectuer des mesures de propriétés colligatives, c'est-à-dire sensibles uniquement à la concentration effective en solutés (et pas à leur nature).

Q. 44. On considère une solution de polyélectrolyte monovalent ($|Z_1| = |Z_2| = 1$), possédant N unités par chaîne, à la concentration c_m dans l'eau pure. Une partie des contre-ions est condensée sur la chaîne, l'autre partie est libre en solution. Comme précédemment, on note f_{eff} le taux de charge effectif, valeur qui représente la fraction des unités de la chaîne qui sont effectivement chargées, donc non neutralisées par la présence d'un contre-ion condensé. Quels sont les solutés présents dans la solution ?

Q. 45. Déterminer la concentration de chacun de ces solutés, puis la concentration molaire totale en soluté C_s en fonction de c_m , f_{eff} et N .

Q. 46. Montrer que l'effet de la longueur de chaîne peut le plus souvent être négligé. En déduire dans ce cas une version simplifiée de l'expression ci-dessus et commenter sur le rôle des contre-ions libres.

Q. 47. On plonge la solution à très basse température pour la solidifier puis on suit sa remontée progressive en température. La détection d'un plateau permet de déterminer la température de fusion T_F de la solution de polyélectrolyte. On admet que le potentiel chimique de l'eau (solvant) dans la phase liquide s'écrit :

$$\mu_{\text{H}_2\text{O}(\ell)} = \mu_{\text{H}_2\text{O}(\ell)}^\circ + RT \ln(x_{\text{H}_2\text{O}})$$

où $x_{\text{H}_2\text{O}}$ est la fraction molaire en eau. Que représente le terme $\mu_{\text{H}_2\text{O}(\ell)}^\circ$?

Q. 48. On suppose que la phase solide est constituée d'eau pure. En utilisant la relation de Gibbs–Helmholtz donnée en annexe et que l'on admettra pour ce problème, montrer que

$$\int_1^{x_{\text{H}_2\text{O}}} d(\ln(x)) = \int_{T^*}^{T_F} \frac{\Delta_{\text{fus}} H^\circ}{RT^2} dT$$

où $\Delta_{\text{fus}} H^\circ$ est l'enthalpie standard de fusion de l'eau pure et T^* une température caractéristique dont on explicitera la signification.

Q. 49. On note x_s la fraction molaire en soluté. Donner l'expression exacte de x_s en fonction de T_F , T^* et $\Delta_{\text{fus}} H^\circ$, puis la simplifier en sachant que $x_s \ll x_{\text{H}_2\text{O}}$.

Q. 50. En déduire alors l'expression de C_s en fonction de T_F et des caractéristiques physico-chimiques de l'eau.

Q. 51. Montrer que $f_{\text{eff}} \approx \alpha(T^* - T_F)/c_m$ où α est une constante positive que l'on explicitera, et dont la valeur est d'environ $0,54 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

Q. 52. À partir du résultat ci-dessus, décrire une expérience permettant de mesurer f_{eff} d'un polyélectrolyte dans l'eau. Dans quelles conditions se placer pour que la mesure soit significative ? Discuter les hypothèses mises en jeu.

1.7 Compaction de l'ADN

Les parties précédentes ont établi les conditions pour lesquelles les polyélectrolytes étaient l'objet du phénomène de condensation des contre-ions, et comment celui-ci pouvait être quantifié. On s'intéresse ici à une de ses conséquences : la compaction de l'ADN double-brin. Les parties précédentes permettent de montrer qu'une partie des contre-ions de l'ADN se condensent sur la chaîne, ce qui se traduit par une neutralisation partielle des charges présentes tout au long de la double-hélice de l'ADN. On définit alors un taux de neutralisation θ qui représente le nombre de charges de la chaîne neutralisées par la condensation des contre-ions divisé par le nombre total de charges de la chaîne. L'intérieur de la double-hélice de l'ADN est hydrophobe si bien que l'ADN ne se déplie librement dans l'eau que si sa charge effective est suffisamment élevée et qu'il relargue suffisamment de contre-ions. Il a été montré que ceci ne se produit que si $\theta < 0,89$. Dans le cas contraire, si la concentration d'ADN n'est pas trop élevée (la situation choisie pour ce problème), l'ADN se replie sur lui-même pour former une structure très compacte. On parle alors de compaction de l'ADN. Ce procédé est essentiel au vivant puisqu'il permet de faire loger les très grandes molécules d'ADN génomique (de longueur parfois millimétrique) dans des espaces aussi réduits que le noyau des cellules (quelques micromètres de diamètre) ou l'intérieur de certains virus (environ 100 nm de diamètre). Des phénomènes de compaction de l'ADN sont aussi impliqués dans certains mécanismes de régulation génétique, en lien par exemple avec la morphogénèse au cours du développement.

Q. 53. Sachant que chaque unité d'ADN a une longueur de 0,34 nm et possède 2 charges négatives, montrer à l'aide des résultats obtenus aux questions 30 ou 41 que $\theta = (Z - 0,24)/Z$,

où Z_e est la charge de chaque contre-ion de l'ADN. On admet ce résultat pour la suite de cette partie.

Q. 54. À l'aide du résultat ci-dessus, donner des exemples de contre-ions a) pour lesquels l'ADN se déplie librement dans l'eau sans se compacter et b) pour lesquels l'ADN se compacte. Expliquer qualitativement d'où vient cette différence de comportement.

Q. 55. On part d'une solution diluée d'ADN possédant des contre-ions sodium. L'ADN est-il dans un état déplié ou compact ?

Q. 56. On ajoute à cette solution une solution de chlorure d'hexaminecobalt III, de concentration notée $[Co(NH_3)_6Cl_3]$. Quel ion peut entrer en compétition avec les contre-ions sodium. Que vaut Z pour ce contre-ion compétitif ?

Q. 57. On suppose qu'une partie de ces contre-ions compétitifs peut s'échanger avec une partie des ions sodium sur la chaîne pour se condenser à leur place. Quelle valeur prend θ s'il n'y pas d'échange ou si au contraire l'échange est total ?

Q. 58. Pour une concentration initiale d'ADN et de contre-ions Na^+ fixée, décrire qualitativement, en l'interprétant, comment varie θ lorsque $[Co(NH_3)_6Cl_3]$ augmente progressivement entre une valeur nulle et une valeur élevée.

Q. 59. En déduire qu'il existe une concentration critique C_{crit} en chlorure d'hexaminecobalt III telle que l'ADN se compacte pour $[Co(NH_3)_6Cl_3] \geq C_{crit}$.

Q. 60. En discutant la variation du nombre d'ions libres, ce processus d'échange est-il entropiquement favorable ou non ? En déduire l'effet de la température sur cet échange.

Q. 61. On note $C_{crit}^{(1)}$ et $C_{crit}^{(2)}$ les concentrations critiques pour deux températures notées respectivement T_1 et T_2 , avec $T_1 < T_2$. Comparer $C_{crit}^{(1)}$ et $C_{crit}^{(2)}$.

Q. 62. On se place à une concentration fixe strictement comprise entre les deux valeurs $C_{crit}^{(1)}$ et $C_{crit}^{(2)}$. On fait osciller la température entre T_1 et T_2 , que se passe-t-il pour l'ADN ?

Q. 63. Si on fait l'analogie entre la compaction de l'ADN et le changement d'état gaz/liquide d'un corps pur, à quelle phase peut-on associer l'état compact ? Commenter alors l'effet de la température observé à la question précédente.

Q. 64. On s'intéresse maintenant à une solution d'ADN maintenue à une température constante de 25 °C. On y ajoute cette fois une solution de chlorure d'hexaminecobalt II à une concentration $[Co(NH_3)_6Cl_2]$ supérieure à C_{crit} . Pourquoi l'ADN n'est-t-il pas compact ?

Q. 65. On ajoute à la solution du permanganate de potassium $KMnO_4$ à une concentration comparable à $[Co(NH_3)_6Cl_2]$. Pourquoi l'ADN se compacte-t-il alors que le permanganate de potassium est un sel monovalent ?

Q. 66. On ajoute ensuite un excès de permanganate de potassium. Pourquoi l'ADN, qui était compact, se décompacte-t-il alors ?

2 Deuxième partie : Synthèses totales de l'aromadandrène et de la melokhanine E

Cette partie représente environ 40% du total des points.

2.1 Synthèse de l'aromadandrène

L'aromadandrène est un sesquiterpène d'origine naturelle qui contribue à la forte odeur et à l'arôme particulier du piment jamaïcain. Celui-ci peut être préparé, selon le schéma synthétique ci-dessous, en 11 étapes à partir du (+)-perillaldéhyde, monoterpène aisément obtenu par extraction d'une plante d'origine asiatique.

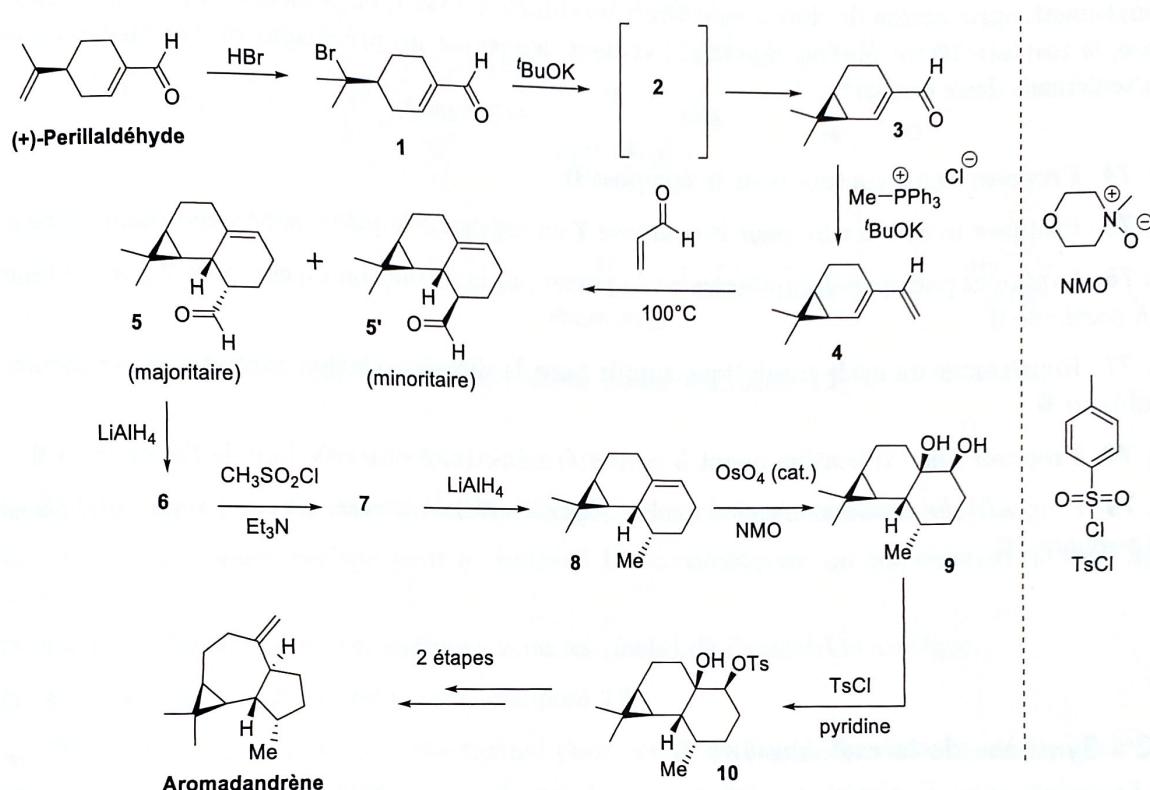


FIGURE 3 – Synthèse de l'aromadandrène.

Dans une première étape, le perillaldéhyde est mis en présence d'acide bromhydrique pour conduire au composé **1**, lequel est ensuite soumis à l'action d'une base, le *tert*-butanolate de potassium, pour conduire au cyclopropane **3**. Après réaction avec le chlorure de (méthyl)tri-phénylephosphonium en conditions basiques, le diène **4** obtenu est alors engagé dans une réaction de Diels-Alder avec le propènal pour obtenir le composé tricyclique **5** en mélange avec son isomère **5'** (minoritaire).

Q. 67. Proposer un mécanisme pour la formation de **1**.

Q. 68. Quel rôle joue le *tert*-butanolate de potassium, noté $t\text{BuOK}$? En déduire la structure de **2** et justifier sa stabilité.

Q. 69. Proposer un mécanisme pour la formation de **3** à partir de **2**.

Q. 70. Comment s'appelle la transformation **3** → **4**?

Q. 71. Lors de la réaction **4** → **5 + 5'**, quels autres diastéréoisomères auraient pu être obtenus?

Q. 72. En ce qui concerne le mélange 5/5', distinguer le produit *endo* du produit *exo*. Justifier votre réponse.

Q. 73. Justifier l'obtention majoritaire du composé 5 parmi tous les diastéréoisomères que l'on peut *a priori* obtenir via cette réaction de cycloaddition.

L'aldéhyde **5** est alors soumis à l'action d'hydrure double d'aluminium et de lithium (LiAlH_4) pour donner **6**, qui est ensuite converti en **7** avec du chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine. L'utilisation de LiAlH_4 permet alors d'obtenir l'alcène **8** qui, dans des conditions de dihydroxylation basées sur l'utilisation d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium et d'une quantité stoechiométrique d'oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO), mène au diol **9**. Finalement, après action de chlorure de 4-toluenesulfonyle (TsCl) en présence de pyridine comme base, le tosylate **10** est obtenu régiosélectivement, lequel est un précurseur de l'aromadandrène en seulement deux étapes.

Q. 74. Proposer une structure pour le composé 6.

Q. 75. Proposer une structure pour le composé 7 en précisant le mécanisme réactionnel associé.

Q. 76. Expliquer pourquoi il est nécessaire de passer par la formation du composé 7 pour obtenir 8 à partir de 6.

Q. 77. Représenter un cycle catalytique simple pour la dihydroxylation catalytique permettant d'obtenir **9**.

Q. 78. Proposer une explication quant à la diastérosélectivité observée lors de l'étape 8 → 9

Q. 79. Proposer une explication concernant la régiosélectivité observée lors de l'étape conduisant au tosylate 10.

2.2 Synthèse de la melokhanine F

La melokhanine E, alcaloïde indolique qui présente des activités antibactériennes, a été isolée en 2016 à partir d'une plante subtropicale utilisée en médecine traditionnelle chinoise. Une synthèse de cette molécule a récemment été décrite via les préparations intermédiaires du spiro-oxindole **11** et de l'acide bicyclique **12**, suivies d'une réaction de couplage et d'une étape finale de polycyclisation.

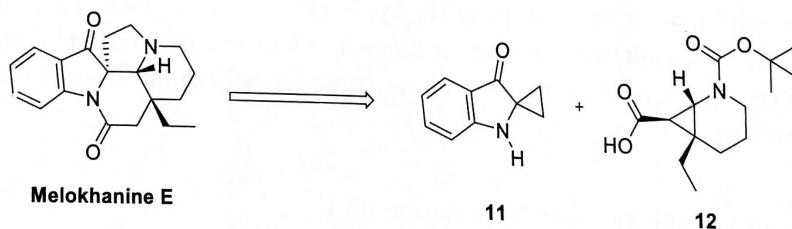


FIGURE 4 – Synthèse de la melokhanine E

Q. 80. Indiquer les centres stéréogènes de la melokhanine E en précisant le descripteur stéréochimique du ou des centre(s) stéréogène(s) quaternaire(s).

Synthèse du spirooxindole 11

La synthèse du spirooxindole **11** débute par une réaction en milieu basique aqueux de l'acide 2-aminobenzoïque **13** avec l' α -bromo- γ -butyrolactone **14**. Le composé **15** (de formule brute $C_{11}H_{11}NO_4$) obtenu est alors mis en présence d'anhydride acétique et de triethylamine à 130 °C pour fournir le composé **16**. Ce dernier est alors chauffé en présence de chlorure de sodium dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) comme solvant (entre 155 et 160 °C pendant 2 heures) pour conduire à **17** (de formule brute $C_{12}H_{11}NO_2$). Enfin, après action d'hydroxyde de potassium dans le méthanol, le spirooxindole **11** est obtenu.

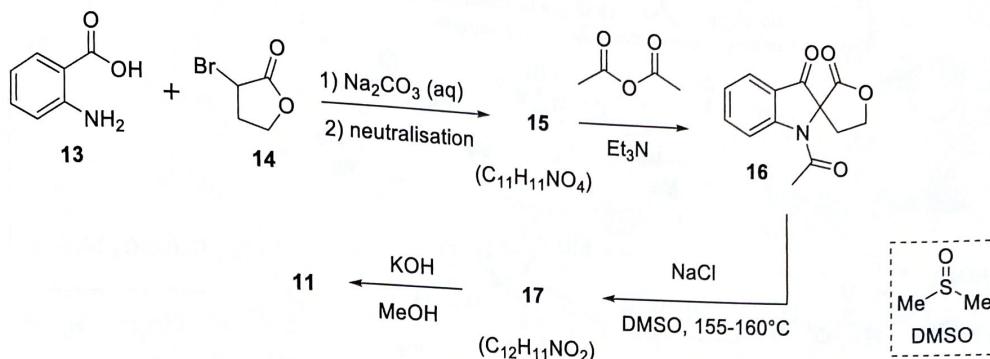


FIGURE 5 – Synthèse du spirooxindole **11**.

Q. 81. Pourquoi est-il nécessaire d'utiliser Na_2CO_3 dans l'étape conduisant à **15**.

Q. 82. Proposer une structure pour le composé **15** en considérant qu'une réaction de type S_N2 a lieu.

Q. 83. Pour l'étape **15** → **16**, indiquer le ou les rôle(s) de l'anhydride acétique.

Q. 84. Proposer une structure pour le composé **17**.

Q. 85. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette réaction sachant qu'un dégagement de dioxyde de carbone est observé.

Q. 86. En précisant de quel type de réaction il s'agit, proposer un mécanisme réactionnel pour la réaction **17** → **11**.

La description de la RMN 1H de **11** est la suivante : 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, 1 H, $J = 6$ Hz), 7.46–7.41 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 6.90–6.85 (m, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 1.54–1.50 (m, 2 H), 1.45–1.41 (m, 2 H).

Q. 87. Sur la base de la description RMN de **11** fournie, attribuer chacun des signaux observés.

Synthèse de l'acide bicyclique 12

La piperidine bicyclique **12** est préparée en 6 étapes à partir du δ -valerolactame (**18**). Dans une première étape, **18** est mis en présence de *n*-butyllithium avant d'introduire de l'iode. Le composé obtenu intermédiairement est alors mis en réaction avec le di-*tert*-butyl d'éthyle. Le composé obtenu est alors mis en réaction avec le diazoacétate pour obtenir **19**, lequel est un précurseur de **21** en deux étapes. Une réaction de cyclopropanation est alors réalisée, laquelle est mise en œuvre en faisant réagir le diazoacétate **22** en présence d'une quantité catalytique du complexe de cuivre **22**. Lors de cette réaction, le composé **24** est obtenu en mélange avec son isomère **24'**, chacun sous forme racémique.

Ce mélange est alors soumis à l'action d'hydroxyde de sodium pour conduire à l'acide **12** sous la forme d'un unique diastéréoisomère.

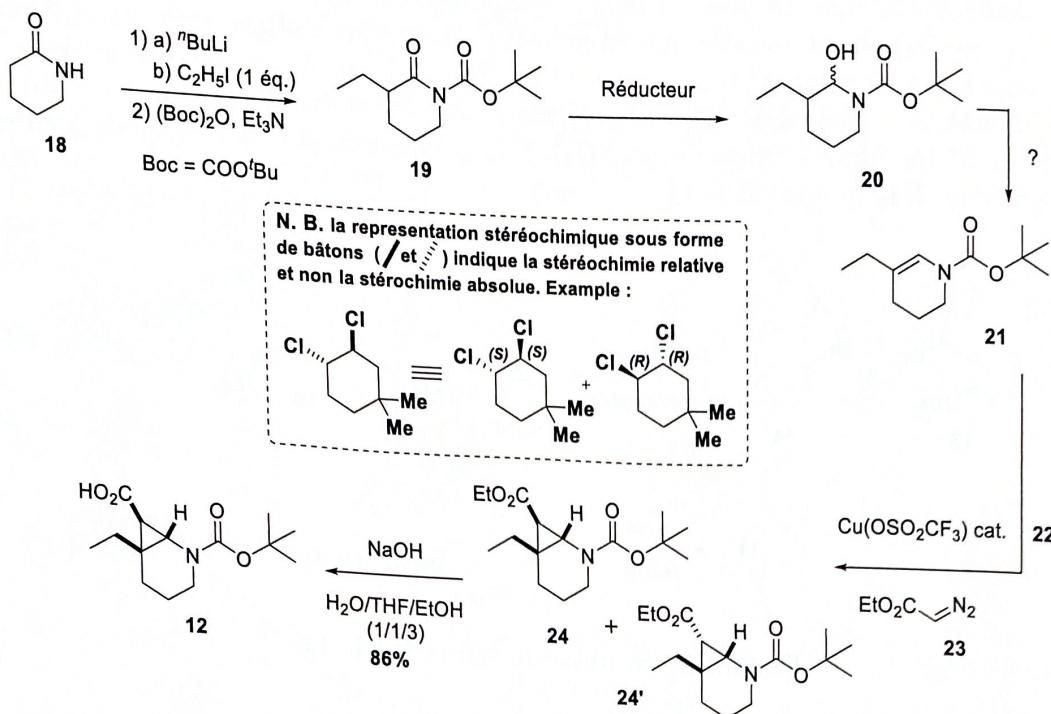


FIGURE 6 – Synthèse de l'acide bicyclique **12** à partir du δ -valerolactame **18**

Q. 88. Sachant qu'un équivalent de dioxyde de carbone est formé par mole de di-*tert*-butyl dicarbonate utilisé, quel autre sous-produit est formé lors de la réaction conduisant au composé 19.

Q. 89. Proposer un réducteur adéquat pour obtenir **20** à partir de **19**. Justifier.

Q. 90. Proposer des conditions réactionnelles pour élaborer une polyamide à partir de 19. Justifier.

Q. 91. Quel est le degré d'oxydation de l'atome de carbone dans la molécule CH_3COCH_3 ?

Q. 22. Quel est le degré d'oxydation du métal du complexe **22** qui est utilisé pour la réaction de cyclopropanation. Justifier votre réponse.

Q. 92. Proposer une structure de Lewis pour le composé **22**

Q. 93. Quelle relation d'isométrie lie 24 à 24a ?

O 24. Expliquer la relation d'isomérie lie 24 à 24'. Justifier votre réponse.

Couplage entre 11 et 12 et 13 et 14

La melokhanine E est finalement obtenue via une étape de couplage entre **11** et **12** conduisant à **25**, suivie d'un réarrangement de ce composé en milieu acide de Lewis (MgI_2). Lors de cette dernière étape, les intermédiaires réactionnels **A**, **B** et **C** sont transitoirement formés.

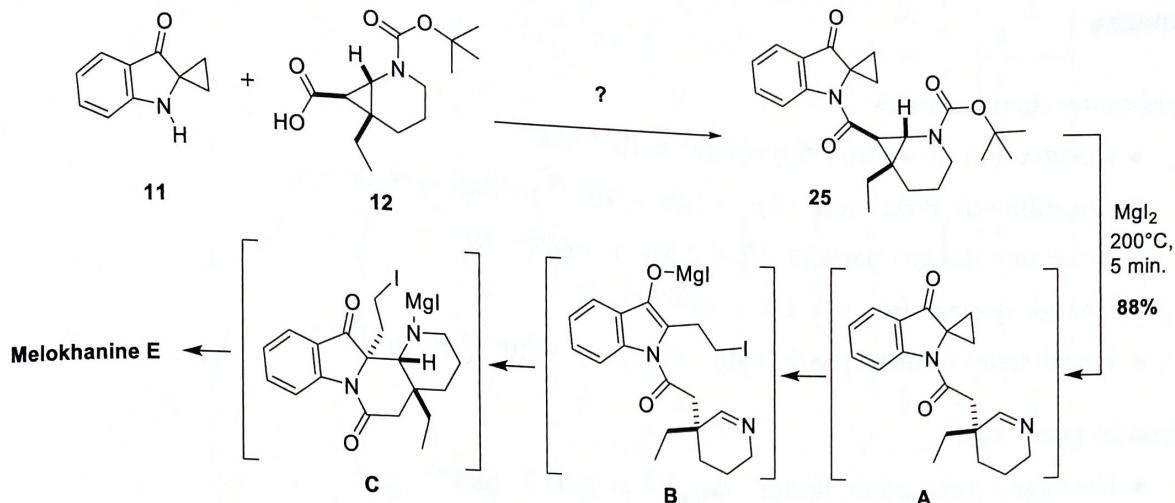


FIGURE 7 – Couplage entre **11** et **12** et étape finale de polycyclisation.

Q. 95. Proposer des conditions réactionnelles permettant, en un maximum de deux étapes, la transformation **11 + 12 → 25**.

Q. 96. Les orbitales moléculaires basses vacantes du cyclohexane (C_6H_{12}) et du cyclopropane (C_3H_6) sont représentées ci-dessous. Analyser le type d'orbitales atomiques mises en jeu dans les deux cas (on pourra notamment préciser si les orbitales atomiques des hydrogènes participent ou non à chacune de ces orbitales moléculaires).

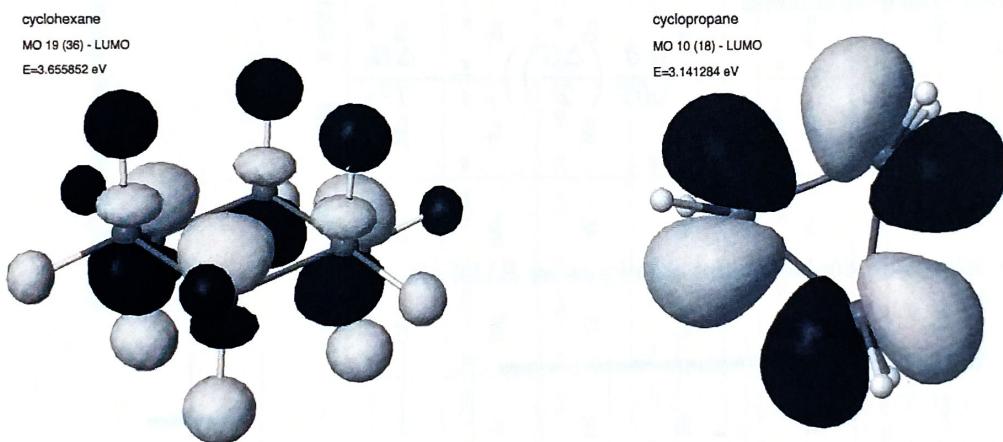


FIGURE 8 – Orbitales moléculaires les plus basses vacantes du cyclohexane (à gauche; $E \approx 3,656 \text{ eV}$) et du cyclopropane (à droite; $E \approx 3,141 \text{ eV}$).

Q. 97. Alors que le cyclohexane est inerte vis-à-vis de la plupart des nucléophiles, le cyclopropane peut réagir par ouverture. À l'aide d'un schéma, comparer et commenter l'énergie relative des orbitales moléculaires données au regard de la différence de réactivité observée.

Q. 98. En analysant le caractère liant ou anti-liant de la liaison carbone-carbone du cyclopropane, expliquer la réaction d'ouverture de cycle observée lorsque celui-ci est mis à réagir avec un nucléophile.

Q. 99. Compte tenu des résultats des analyses précédentes, proposer un mécanisme réactionnel permettant d'expliquer la formation de **B** à partir de **A**.

Annexe

Constantes fondamentales :

- Constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- Constante de Boltzmann : $k_B = 1,38 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$
- Constante des gaz parfaits : $R = 8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
- Charge élémentaire : $e = 1,6 \times 10^{-19} \text{ C}$
- Permittivité diélectrique du vide : $\epsilon_0 = 8,85 \times 10^{-12} \text{ F} \cdot \text{m}^{-1}$

Données pour l'eau :

- Enthalpie standard de fusion : $\Delta_{\text{fus}}H^\circ = 6000 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$
- Permittivité diélectrique relative : $\epsilon_r = 78,5$ (à 25 °C)

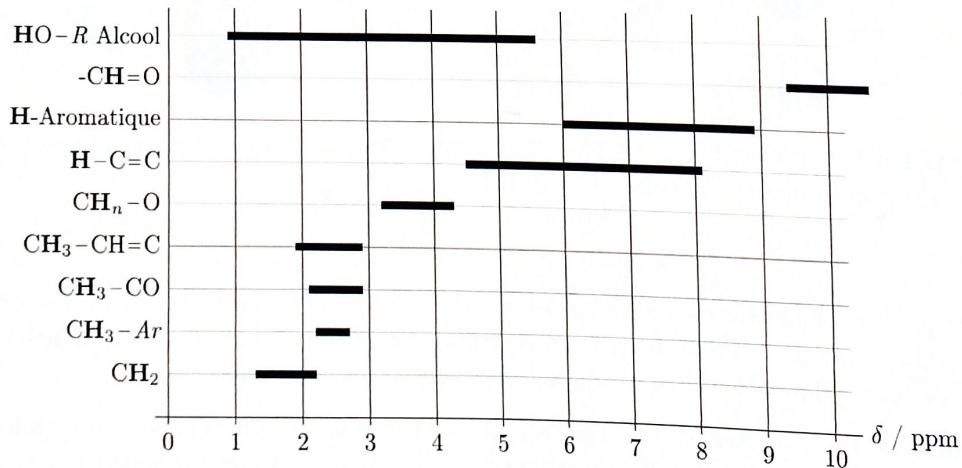
Grandeurs chimiques :

- Constantes d'acidité : $\text{p}K_a(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})/-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2^-)) = 4,9$
- Potentiel standard d'oxydo-réduction à 25 °C : $E^\circ(\text{Co}^{3+}/\text{Co}^{2+}) = 1,92 \text{ V}$
- Potentiel standard d'oxydo-réduction à 25 °C : $E^\circ(\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}) = 1,54 \text{ V}$
- Constante de dissociation à 25 °C : $K_d(\text{Co}(\text{NH}_3)_6^{3+}) = 6 \times 10^{-36}$
- Constante de dissociation à 25 °C : $K_d(\text{Co}(\text{NH}_3)_6^{2+}) = 4 \times 10^{-5}$

Relation de Gibbs–Helmholtz :

$$\left(\frac{\partial}{\partial T} \left(\frac{\Delta G}{T} \right) \right)_P = -\frac{\Delta H}{T^2}$$

Table de valeurs de déplacements chimiques en RMN ^1H :



Fin du sujet

Symbole