

CCINP TPC 2019 : corrigé

I Étude structurale

Q1) $[\alpha]$ est le pouvoir rotatoire spécifique.

Pour l'artémisinine, il est positif donc la substance est dextrogyre donc provoque une rotation du plan de polarisation d'une lumière monochromatique, polarisée plane vers la droite (sens inverse du sens trigonométrique) pour un observateur vers lequel la lumière se dirige.

On mesure l'angle α à l'aide d'un polarimètre de Laurent. α suit la loi de Biot : $\alpha = [\alpha].l.c$.

$[\alpha]$ se déduit d'un calcul connaissant **c, concentration du composé dans le chloroforme CHCl_3 et l, longueur de la cuve**. Il manque l'indication de la température et celle de la longueur d'onde utilisée (souvent la raie D du sodium).

Q2) L'unité de $[\alpha]$ devrait être ($^{\circ}.\text{g}^{-1}.\text{L}.\text{dm}^{-1}$), car la concentration c est souvent en ($\text{g}.\text{L}^{-1}$).

Q3) L'artémisinine est optiquement active car **non superposable à son image à travers un miroir plan**. Son pouvoir rotatoire spécifique n'est donc pas nul.

Q4) Classement selon les règles de Cahn, Ingold et Prélog

C1 : $\text{O}\alpha > \text{O}_2 > \text{C}_3 > \text{C}_7$ donc **C1 et R**

C4 : $\text{O}\beta > \text{C}_3 > (\text{C}_5 \text{ ou } \text{C}_{11})$

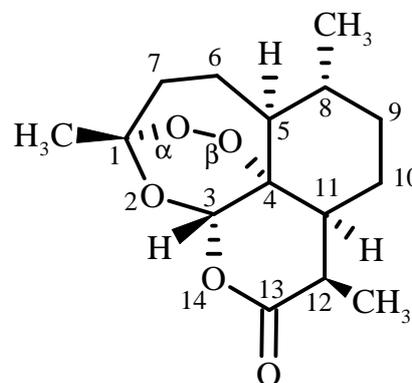
Il reste à classer C5 et C11.

Or C5 = (C8, C6, H) et C11 = (C12, C10, H)

Comparons C8 = (C9, C_{Me} , H) et C12 = (C13, C_{Me} , H)

Comme C13 > C9, on en déduit que C11 > C5.

Finalement C4 : $\text{O}\beta > \text{C}_3 > \text{C}_{11} > \text{C}_5$ donc **C4 et R**



Q5) On dénombre 7 atomes asymétriques soit au maximum 2^7 stéréoisomères.

Les trois cycles accolés imposent les configurations des carbones C1, C3, C4 et C5 situés sur les jonctions de cycles, donc si on inverse la configuration d'un de ces carbones, tous les autres doivent s'inverser ce qui donne 2 possibilités.

Les seuls carbones asymétriques qui n'ont pas de contrainte stérique sont ceux qui portent les groupes méthyles et C11.

Il y a donc $2^4 = 16$ stéréoisomères possibles.

Q6) L'artémisinine de formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$ est bien un **sesquiterpène** dérivant de la formule multiple de 3 x C_5H_8 , le cycle lactone introduisant une insaturation supplémentaire (donc perte de 2H).

Q7) $2900\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$: **bandes d'élongation -C-H alcane**.

1730 cm^{-1} : **bande d'élongation C=O lactone** (ester cyclique).

1450 cm^{-1} : **bande de déformation** dans le plan CH_2 alcane (**zone empreinte digitale**).

Q8) En utilisant le modèle de l'oscillateur harmonique, pour la liaison peroxyde O-O qui est plus faible qu'une liaison C-C car plus longue, on peut estimer une constante de raideur de l'ordre de $300\text{ N}.\text{m}^{-1}$.

La masse réduite pour la liaison O-O est :

$$\mu = m_{\text{O}}/2 = M_{\text{O}}/(2 N_A) = 16.10^{-3} / (2 * 6,02.10^{23}) = 1,33.10^{-26}\text{ kg.}$$

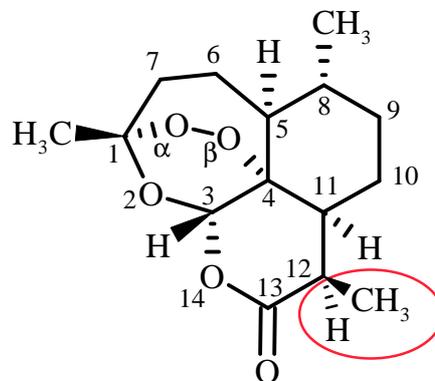
On calcule le nombre d'onde de la bande I.R. : $\sigma = 80000\text{ m}^{-1} = 800\text{ cm}^{-1}$.

Remarque : la valeur 995 cm^{-1} donnée dans le document pour la liaison C–C de l'éthane, conduit à une constante de raideur : $k = (2\pi \times 3.10^8 \times 99500)^2 (12.10^{-3}/(2 \times 6,02.10^{23})) = 350 \text{ N.m}^{-1}$ et non pas 440.

Q9) La vibration de la liaison O–O ne faisant pas (ou peu) varier le moment dipolaire de la molécule conduira à une bande de très faible intensité qui ne peut pas correspondre aux bandes de forte intensité observées autour de 800 cm^{-1} .

Q10) Le signal qui intègre pour 3H correspond à un groupe CH_3 couplé avec un H voisin ($^3J_a = 7,3 \text{ Hz}$) ce qui donne un doublet (d).

Ce H voisin est lui-même couplé avec CH_3 ($^3J_a = 7,3 \text{ Hz}$ et aussi avec un autre H ($^3J_b = 5,4 \text{ Hz}$) ce qui donne un quadruplet dédoublé (dq). Seule la valeur du déplacement chimique de 3,40 ppm permet d'attribuer le signal à un H en α de C=O et d'identifier quel groupe CH_3 on étudie.



Q11) En réalisant un **spectre de diffraction de rayons X** sur un cristal d'artémisinine, on pourrait parfaitement déterminer sa structure. On peut également proposer un **point de fusion** ou un **spectre de masse**.

II Étude électrochimique

Q12) Dans le groupe peroxy $-\text{O}-\text{O}-$, les deux O ont un nombre d'oxydation égal à $(-I)$, intermédiaire entre les deux nombres d'oxydation usuels de l'oxygène qui sont (0) et $(-II)$.

Le groupe peroxy peut donc réagir comme oxydant ou comme réducteur.



Q14) En absence d'indication, on exprime la relation de Nernst à 298 K en prenant la valeur 0,06 et pour une convention de frontière avec $P_{\text{O}_2} = 1 \text{ bar}$ et $[\text{H}_2\text{O}_2] = 1 \text{ mol.L}^{-1}$.

Par rapport à l'électrode au calomel saturé (ECS) :

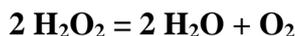
$$E_{2/\text{ECS}} = E_2 - E_{\text{ECS}} = E^\circ_2 + (0,06/2) \log (P_{\text{O}_2} [\text{H}^+]^2 / [\text{H}_2\text{O}_2]) - E_{\text{ECS}} = 0,455 - 0,06 \text{ pH} \text{ (en Volt)}$$

On calcule à $\text{pH} = 8$: $E_{2/\text{ECS}} = -0,025 \text{ V}$ ce qui correspond bien au document 4a.

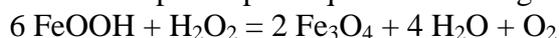
La pente vaut $-0,06 \text{ V/pH}$ (vérifier en prenant $\text{pH} = 12$ et $E_{2/\text{ECS}} = -0,26 \text{ V}$)

Q15) H_2O_2 est le réducteur dans le couple (2). Si $[\text{H}_2\text{O}_2]$ augmente alors $E_{2/\text{ECS}}$ diminue donc H_2O_2 est prédominant lorsque le potentiel $E_{2/\text{ECS}}$ se trouve alors en-dessous de la droite frontière.

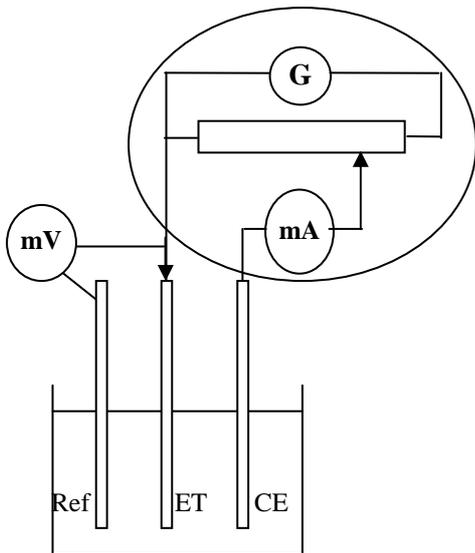
Q16) Pour toutes les valeurs de pH, on constate que H_2O_2 a donc deux zones de prédominance disjointes et se **dismute** selon :



Q17) Pour toutes les valeurs de pH, le potentiel du couple : $3 \text{FeOOH} + \text{H}^+ + \text{e}^- = \text{Fe}_3\text{O}_4$, est compris entre ceux des deux couples de H_2O_2 et peut donc jouer le rôle de catalyseur rédox selon les deux équations suivantes si elle sont plus rapides que la réaction globale.



Q18) Pour tracer une courbe intensité-potential, on impose à une électrode de travail, un potentiel E et on mesure l'intensité I qui la traverse ou inversement. On utilise pour cela un potentiostat et un montage à trois électrodes.



T : électrode de travail R : électrode de référence
A : électrode auxiliaire

Q19) En l'absence de H_2O_2 , la seule oxydation possible est celle de Fe_3O_4 et la seule réduction possible celle de $FeOOH$. On constate l'existence d'une plage de valeurs de potentiel pour lesquelles le courant est nul ce qui est caractéristique d'un couple lent présentant des surtensions.

On constate l'absence de palier de diffusion puisque les espèces sont solides.

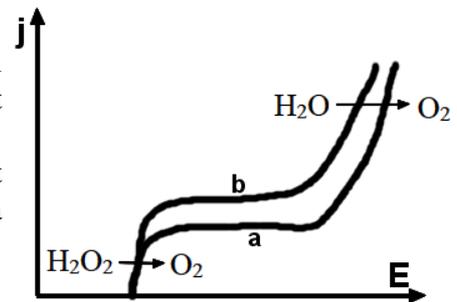
Le potentiel d'équilibre du couple $FeOOH/Fe_3O_4$ est donné par : $E = E^\circ - 0,06 \text{ pH}$. Si la vitesse des phénomènes (donc les surtensions) est indépendante du pH, les courbes intensité-potential se traduisent vers les potentiels négatifs comme

observé sur le document 4b lorsque le pH augmente.

Q20) **Supposons le couple O_2/H_2O_2 rapide.**

Dès que $E_{\text{imposé}} > E_{\text{eq}}$, on observe un courant anodique qui augmente jusqu'au palier de diffusion de H_2O_2 . Ce dernier est d'autant plus élevé que la concentration est grande ($C_b > C_a$).

Si $E_{\text{imposé}}$ augmente encore, on finit par oxyder l'eau. Le courant mesuré est l'addition des deux courants d'oxydation et il n'y a pas de palier de diffusion (mur du solvant).

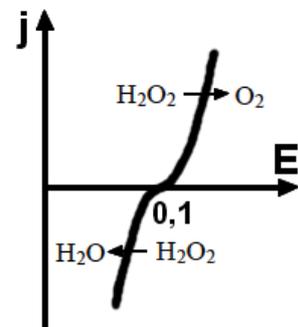


Q21) De façon classique, si les couples sont rapides en oxydation (O_2/H_2O_2) et en réduction (H_2O_2/H_2O), la courbe $i = f(E)$ est constituée de deux branches d'allure exponentielle tant que l'on a pas atteint les paliers de diffusion et il existe un potentiel mixte.

Les courbes de Tafel sont alors pratiquement linéaires.

La courbe (c) donne le courant de réduction de H_2O_2 , la courbe (d) le courant d'oxydation. La dismutation impose l'égalité des vitesses d'oxydation de réduction et d'oxydation donc l'égalité des courants (ou de $\log|j|$). L'intersection des deux droites (courbe (e)) donne la valeur du potentiel mixte 0,1V/ECS.

On observe un blocage cinétique de la dismutation. On lit en effet que $|j| = 10^{-9} \text{ A.cm}^{-2}$.



Q22) Le point de croisement des courbes de Tafel correspond à l'égalité des valeurs de $\log|j|$ anodique et cathodique, soit à une valeur de j globale nulle qui correspond au potentiel mixte ou potentiel d'abandon.

En effet, pour $\text{pH} = 10,6$ et $[H_2O_2] = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, sur le document 4a, on mesure un potentiel d'abandon de 0,1 V qui correspond bien au potentiel d'intersection des courbes de Tafel sur le document 4e.

Q23) Sur le document 4g, on observe que les pentes des 4 courbes sont identiques, et que ces courbes sont simplement traduites en potentiel d'une grandeur correspondant au décalage thermodynamique de : $-0,06 \text{ pH}$.

On en déduit que la cinétique de la réaction, proportionnelle à la densité de courant et donc à la pente, n'est pas modifiée lorsque le pH varie.

Q24) Sur le document 4f, la droite moyenne tracée passe par les points de coordonnées $(-3,2 ; -8,2)$ et $(-2,0 ; -8,0)$ et a donc pour équation : $\log|j(\text{A.cm}^{-2})| = \log[\text{H}_2\text{O}_2(\text{mol.L}^{-1})] - 6$ soit $\log|j(\text{A.cm}^{-2})| = \log[\text{H}_2\text{O}_2(\text{mol.cm}^{-3})] - 3$.

Or $|j| = I/S = 1/S |dq|/dt = -(2F/S) dn_{\text{H}_2\text{O}_2}/dt = -(2FV/S) d(n_{\text{H}_2\text{O}_2}/V)/dt = -(2FV/S) d[\text{H}_2\text{O}_2]/dt$ avec S la surface de l'électrode et V le volume de la solution.

En faisant l'hypothèse d'un ordre a , la vitesse de la réaction r est :

$$r = -d[\text{H}_2\text{O}_2(\text{mol.cm}^{-3})]/dt = k[\text{H}_2\text{O}_2(\text{mol.cm}^{-3})]^a$$

D'où : $\log|j(\text{A.cm}^{-2})| = a \log[\text{H}_2\text{O}_2(\text{mol.cm}^{-3})] + \log(2FVk/S)$

Par identification avec la droite expérimentale, on obtient un ordre : **$a = 1$** et $2FVk/S = 10^{-3}$

Si $V = 10 \text{ mL}$ alors **$k = 10^{-3} \cdot S / (2FV) = 1 \times 10^{-3} / (2 \times 96500 \times 10) = 5,2 \cdot 10^{-10} \text{ s}^{-1}$** .

Q25) Pour une cinétique d'ordre 1 : **$t_{1/2} = \ln 2 / k = 1,34 \cdot 10^9 \text{ s} = 42,4 \text{ an}$** .

L'acier inox recouvert de FeOOH n'a qu'un effet catalytique extrêmement faible sur la cinétique de décomposition de H_2O_2 . Seul FeOOH est important.

Q26) À partir document 5, on constate que plus on ajoute de groupements alkyles sur la liaison peroxyde, plus l'énergie de liaison et l'énergie d'activation de dissociation diminuent.

Ainsi, l'ajout de groupements alkyles fragilise thermodynamiquement la liaison et augmente simultanément la valeur de la constante de vitesse de dissociation donc favorise cinétiquement sa rupture.

III Hémissynthèse

Q27) Une hémissynthèse a l'avantage de partir d'un composé naturel **énantiomériquement pur** dont les carbones asymétriques ont la configuration finale souhaitée ce qui simplifie considérablement la synthèse en évitant par exemple des séparations de stéréoisomères non désirés. Dans le cas de l'artémisinine, on part de l'acide artémisinique qui possède 4 carbones asymétriques.

Q28) L'acide artémisinique noté AH, possède une fonction acide carboxylique de pK_a de l'ordre de 5.

On peut supposer que l'étape de fermentation se déroule en milieu aqueux duquel on extrait l'acide artémisinique par un solvant organique.

Un lavage aqueux tamponné, de pH inférieur à 4 permet d'éliminer les impuretés de la phase organique tout en conservant l'acide sous forme AH soluble en phase organique.

Une extraction alcaline (c-à-d basique) de pH de l'ordre de 10 permet de faire passer l'acide en phase aqueuse sous forme d'ion carboxylate, forme ionique A^- plus soluble dans l'eau.

Enfin, une acidification de la phase aqueuse à $\text{pH} \ll pK_a - 1$ régénère AH et la concentration de la solution permet de faire cristalliser l'acide qui redevient peu soluble dans l'eau sous sa forme acide AH, neutre électriquement.

Q29) Un bon solvant d'extraction est un solvant non miscible à l'eau dans lequel le composé à extraire est nettement plus soluble. Ce solvant doit aussi être assez volatil si on souhaite pouvoir l'évaporer ou le distiller.

Q30) Le composé à hydrogéner possède deux fonctions alcènes mais on ne souhaite hydrogéner que la fonction alcène exocyclique. Or **la catalyse hétérogène n'est pas aussi chimiosélective** que la

catalyse homogène et par catalyse hétérogène il n'aurait pas été possible de n'hydrogéner qu'une seule double liaison.

Q31) L est un ligand neutre, lors de « l'addition oxydante suivi de départ d'un ligand », l'atome Ru est oxydé de (0) à (+II) et les deux atomes H sont réduits de (0) à (-I).

Q32) Lors de « l'addition oxydante », Ru est oxydé donc perd des électrons initialement présents dans l'orbitale HO du complexe. La molécule H₂ va intervenir via sa BV = σ*, orbitale antiliante qui va recevoir les 2 électrons donc conduire à la rupture de la liaison H-H.

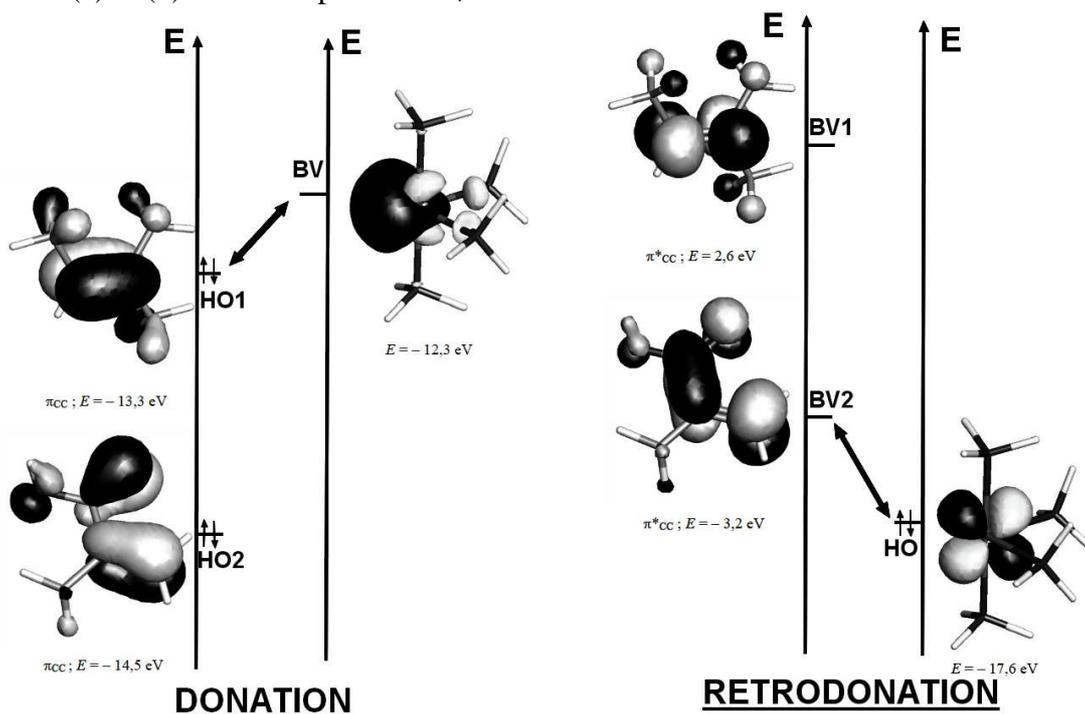
Q33) La stéréosélectivité provient des ligands présents dans le complexe. On utilise un ligand diphosphinique chiral, le (R)-dtbm-Segphos, qui rend le **catalyseur asymétrique**. L'acide artémisinique étant lui-même chiral, on observe un phénomène **d'induction asymétrique** qui conduit à une excellente diastéréosélectivité de 95/5.

Remarque : on peut calculer le TOF « turn over frequency » en prenant un temps moyen de réaction de 5,5 h :

$$\text{TOF} = 0,99 \times 8000 / 5,5 = 1440 \text{ h}^{-1}, \text{ valeur dans la moyenne de ce type de réaction.}$$

34) **Remarque** : dans le document 8, il y a une erreur car les énergies des orbitales du complexe RuL₄²⁺ sont inversées.

On peut tracer un diagramme d'énergie d'interaction entre les orbitales frontalières HO et BV des deux alcènes (a) et (b) et du complexe RuL₄²⁺.



L'interaction de type donation la plus forte se développe entre l'orbitale π(HO1) de l'alcène (a) du cycle car l'écart énergétique est légèrement plus faible.

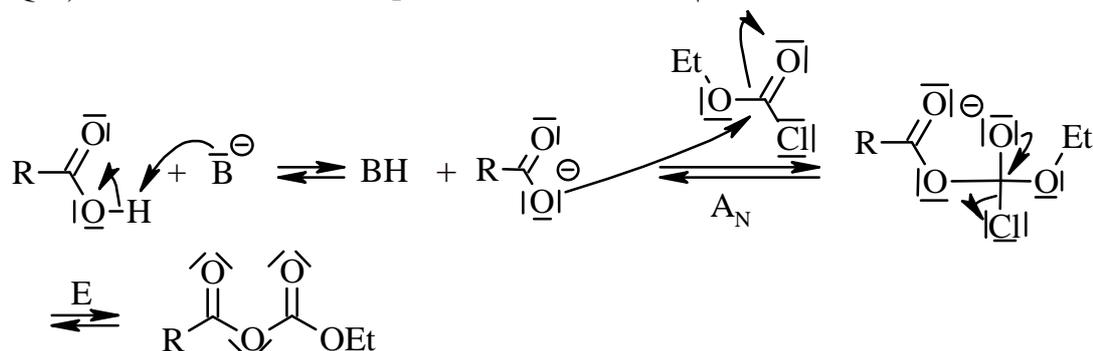
En revanche pour la rétrodonation, l'interaction la plus forte se développe avec l'orbitale π*(BV2) de l'alcène (b) extérieur au cycle. L'écart énergétique entre les OF est néanmoins assez grand et donc cette interaction doit être plus faible que celle de donation.

Sous contrôle orbitalaire, **ce serait donc plutôt l'alcène (a) du cycle qui réagirait plus vite**, mais cette approche orbitalaire ne prend pas en compte le facteur stérique qui s'avère déterminant dans le cas présent.

Q35) La synthèse d'un ester à partir d'un acide carboxylique et d'un alcool est **non totale, lente** et athermique. Pour augmenter le rendement et la vitesse mieux vaut partir d'un dérivé d'acide activé ici un anhydride d'acide qui conduit à une réaction rapide et totale, donc à un meilleur rendement.

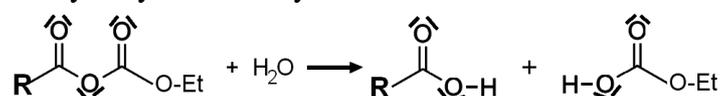
Q36) Le carbonate de potassium K_2CO_3 est une base faible qui permet de déprotoner l'acide carboxylique RCO_2H en anion carboxylate RCO_2^- afin de le rendre suffisamment nucléophile pour réagir avec le chlorure d'acyle et former l'anhydride mixte.

Q37) On note l'acide : $R-CO_2H$ et la base carbonate $|B^\ominus$.

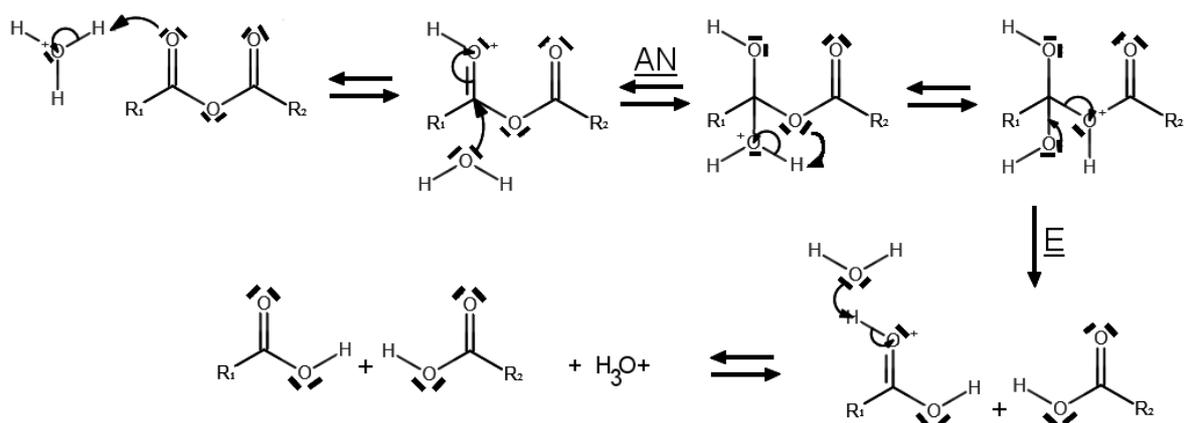


Q38) Le lavage aqueux à l'issue de la synthèse permet d'éliminer les traces de carbonate en suspension et de neutraliser le "chlorure d'acyle" qui n'aurait pas réagi.

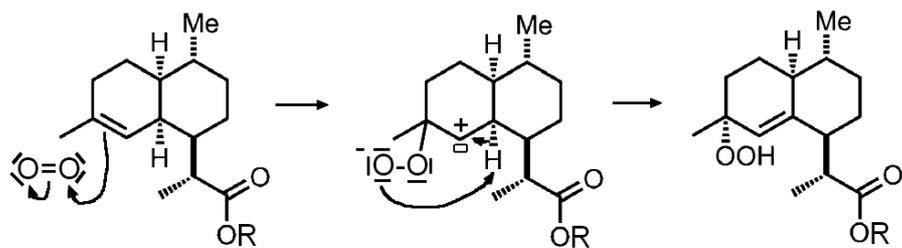
Q39) Equation-bilan de l'hydrolyse de l'anhydride mixte :



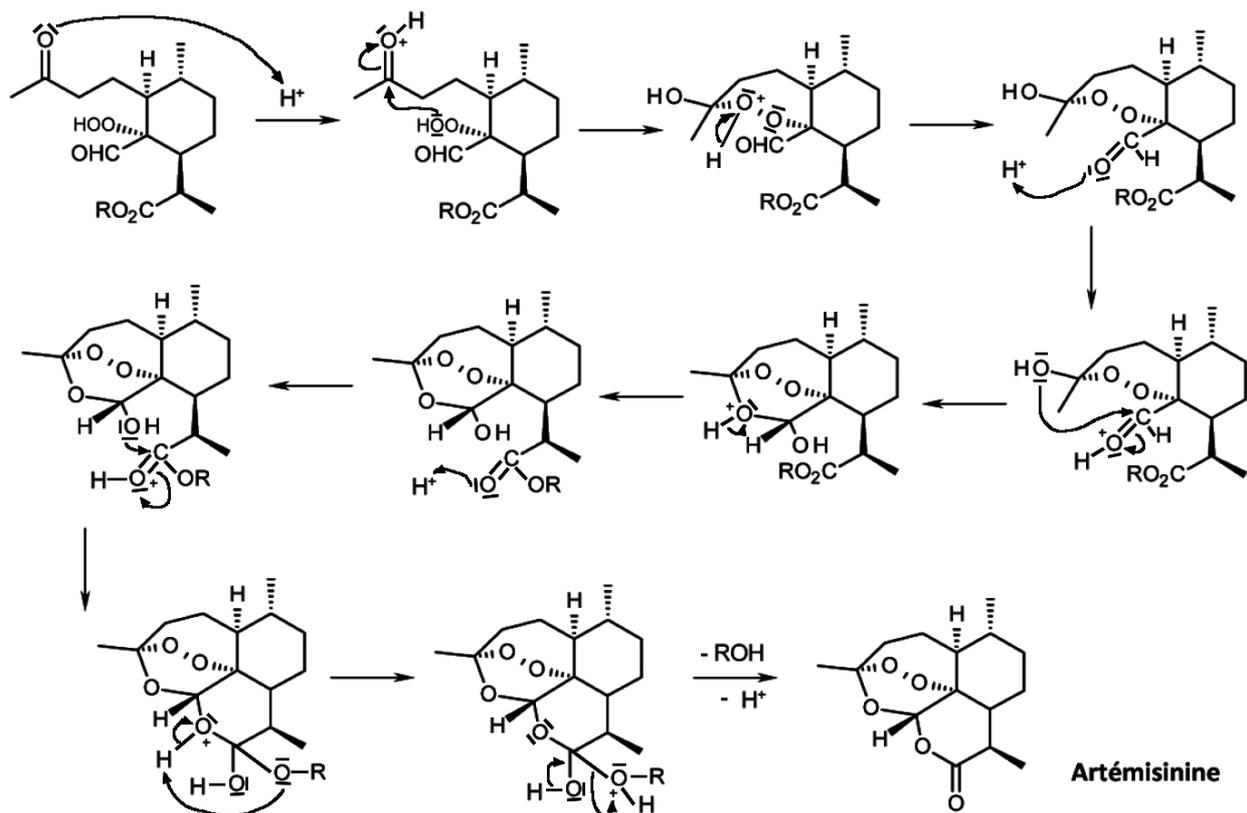
Dans le sujet, il est suggéré de proposer un mécanisme d'hydrolyse par catalyse acide :



Q40) L'alcène est un nucléophile riche en électrons donc le dioxygène joue un rôle d'électrophile et on peut proposer le mécanisme suivant :



Q41) Les ions H^+ jouent le rôle de catalyseur acide dans les trois dernières étapes du mécanisme :



42) Dans le document 7b, toutes les étapes élémentaires ne sont pas représentées et donc le terme de « mécanisme » n'est pas approprié. On pourrait plutôt parler de « schéma (ou suite) réactionnel ».