

Le sujet comporte 37 questions pour un total de 100 points. Le candidat attachera la plus grande importance à la clarté, à la précision et à la concision de la rédaction.

I) Le glycérol [Centrale PC 2014]

Synthèse du glycérol à partir des corps gras

Les huiles végétales sont constituées de triglycérides, c'est-à-dire de triesters formés à partir du glycérol et d'acides gras (acides carboxyliques à longue chaîne carbonée). Elles sont utilisées depuis l'Antiquité pour la fabrication des savons par hydrolyse basique des fonctions ester (hydrolyse basique appelée saponification dans ce contexte). La sous-partie A consiste en l'étude d'un protocole expérimental de saponification. La sous-partie B présente les expériences qui ont prévalu au choix du mécanisme de la réaction d'hydrolyse basique des esters.

A – Étude d'un protocole expérimental de saponification

La synthèse de l'oléate de sodium à partir du trioléate de glycérol peut être décrite par l'équation donnée figure 1.

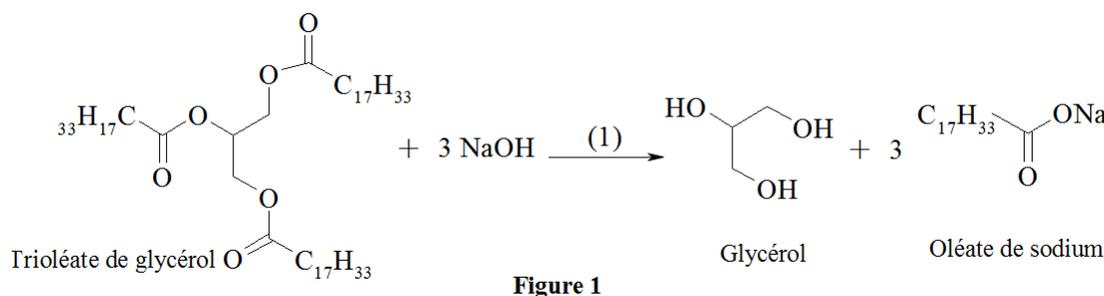


Figure 1

On se propose d'étudier le protocole expérimental décrit ci-après.

- Dans un ballon tricol surmonté d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, introduire 10 g d'hydroxyde de sodium en pastilles, puis 30 mL d'eau. Agiter.
- Attendre que la température redescende à la température de la pièce, puis introduire 0,4 g de bromure de tétrabutylammonium (figure 2).

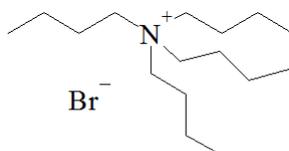


Figure 2 : Bromure de tétrabutylammonium

- Introduire enfin 40 g d'huile d'olive (assimilée à du trioléate de glycérol pur), puis chauffer à reflux sous agitation forte pendant 30 minutes.
- Laisser refroidir le milieu, puis verser le contenu du ballon dans un bécher contenant 100 mL de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Le savon solide apparaît. Écraser les morceaux de savon. Filtrer sur Büchner.

– Introduire à nouveau le savon dans 100 mL de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Agiter quelques minutes et filtrer sur Büchner.

– Rincer le solide avec de l'eau glacée. L'eau de rinçage doit avoir un pH voisin de 9. Le savon (oléate de sodium) est ensuite laissé dans une étuve à 60 °C jusqu'à ce que sa masse n'évolue plus. La masse finale de produit obtenu est de 24,1 g.

1. Faire un schéma annoté du montage utilisé dans cette synthèse et justifier son choix. (3)

2. Le bromure de tétrabutylammonium est ajouté au mélange réactionnel comme catalyseur. Il s'agit d'un catalyseur à transfert de phase, c'est-à-dire servant à transférer une espèce chimique d'une phase à une autre. Proposer un mécanisme, sous forme de schémas, permettant de rendre compte de cette propriété dans le cas de la synthèse considérée. (4)

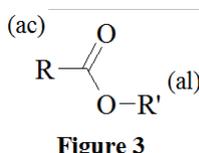
3. Pourquoi l'utilisation d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium est-elle préférable à celle d'eau pure ? (1)

4. Quel est le rôle du rinçage à l'eau glacée ? (1)

5. Déterminer la valeur du rendement de cette synthèse. Proposer une interprétation à cette valeur. (4)

B – Mécanisme de la réaction d'hydrolyse basique des esters

L'élucidation du mécanisme de l'hydrolyse basique des esters a occupé les scientifiques pendant la première moitié du XXe siècle. Cinq mécanismes (reproduits dans le document réponse) ont été proposés pour cette réaction. Deux possibilités de rupture de liaison C-O y sont envisagées : soit au niveau du groupement acyle, voie notée (ac) ci-après, soit au niveau du groupement alkyle, voie notée (al).



L'objectif de cette partie est d'analyser les résultats expérimentaux qui ont permis à la communauté scientifique de choisir un mécanisme pour rendre compte de cette réaction.

6. Pour les mécanismes 1, 2 et 3, attribuer à chaque étape un qualificatif parmi la liste suivante : réaction acido-basique (AB), addition nucléophile (AN) ou électrophile (AE), élimination (E), substitution nucléophile (SN) ou électrophile (SE) et l'indiquer dans la case correspondante sur le document réponse. (3)

7. Compléter par des flèches courbes les mécanismes 1, 2 et 3 représentés sur le document réponse. (6)

8. Compléter, sur le document réponse, le plus précisément possible, le diagramme d'énergie potentielle associé au mécanisme 1. Comparer les énergies potentielles d'activation des différentes étapes. Conclure. (4)

9. Parmi les cinq mécanismes proposés, indiquer ceux qui correspondent à une coupure acyle et ceux qui correspondent à une coupure alkyle. (1)

Les résultats de quelques études expérimentales réalisées entre 1900 et 1950 sont rassemblés ci-après.

– La cinétique de la réaction d'hydrolyse basique des esters a un ordre global égal à 2 (ordres partiels 1 pour l'ester et 1 pour l'ion hydroxyde).

– La saponification de l'ester cyclique de la figure 4 fournit un stéréoisomère unique de configuration R.

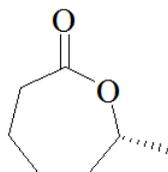


Figure 4

– L'hydrolyse basique de l'éthanoate de n-pentyle (éthanoate d'amyle) par une solution de soude concentrée à 70 °C est conduite soit avec de l'eau normale, soit avec de l'eau enrichie en oxygène ^{18}O . Le temps de réaction est identique dans les deux cas. Après purification des produits, leurs densités sont comparées. Seule la densité de l'acide éthanoïque est augmentée dans le cas d'une utilisation d'eau enrichie en ^{18}O , celle de l'alcool amylique restant inchangée. Pour information, l'oxygène possède deux isotopes stables dont les abondances naturelles sont de l'ordre de 0,20% pour ^{18}O et 99,8% pour ^{16}O .

– Étude d'Ingold : l'hydrolyse basique menée sur le composé de la figure 5 fournit un alcool unique.

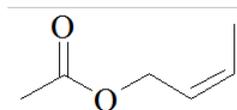


Figure 5

10. Montrer que les résultats de ces études expérimentales permettent d'invalider certains mécanismes proposés. Indiquer une étude invalidant chacun des mécanismes rejetés et rédiger une argumentation succincte. (4)

11. Montrer que deux mécanismes sont compatibles avec les résultats expérimentaux précédents. Une justification succincte est attendue. (2)

Étude de Bender

Bender a procédé à l'hydrolyse basique d'esters préalablement marqués par ^{18}O au niveau de l'atome d'oxygène de la double liaison $\text{C}=\text{O}$.

L'hydrolyse est réalisée en présence d'un défaut d'eau de manière à ne convertir qu'une partie de l'ester.

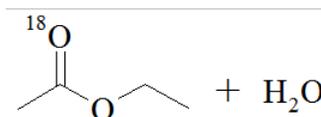


Figure 6

L'ester restant à la date t est isolé. Sa composition isotopique est alors comparée à celle de l'ester initialement utilisé. Bender constate une forte diminution du rapport $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ dans l'ester restant.

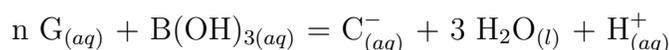
12. Quel mécanisme est compatible avec ce résultat ? (2)

13. Justifier le fait que le mécanisme retenu est bien compatible avec la diminution du rapport isotopique dans l'ester. (1)

Quelques utilisations du glycérol

A – Utilisation du glycérol en analyse chimique

Le glycérol peut jouer le rôle de ligand et former des complexes. Il peut notamment former un complexe avec l'acide borique $\text{B}(\text{OH})_3$. L'équation de la réaction de complexation, de constante β avec $\log(\beta) < 0$, est la suivante :



Dans cette question G désigne le glycérol et C^- le complexe formé.

14. Donner une représentation de Lewis ainsi que la géométrie de la molécule d'acide borique autour de l'atome de bore. (2)

15. Ce composé est un acide faible dont la base conjuguée est l'ion borate $\text{B}(\text{OH})_4^-$. Écrire l'équation de réaction dont la constante d'équilibre est la constante d'acidité K_A de ce couple. (2)

L'objectif de cette partie est de montrer l'intérêt du glycérol pour titrer l'acide borique. La courbe de titrage d'une solution d'acide borique par une solution de soude, en l'absence ou en présence de glycérol, est donnée figure 7.

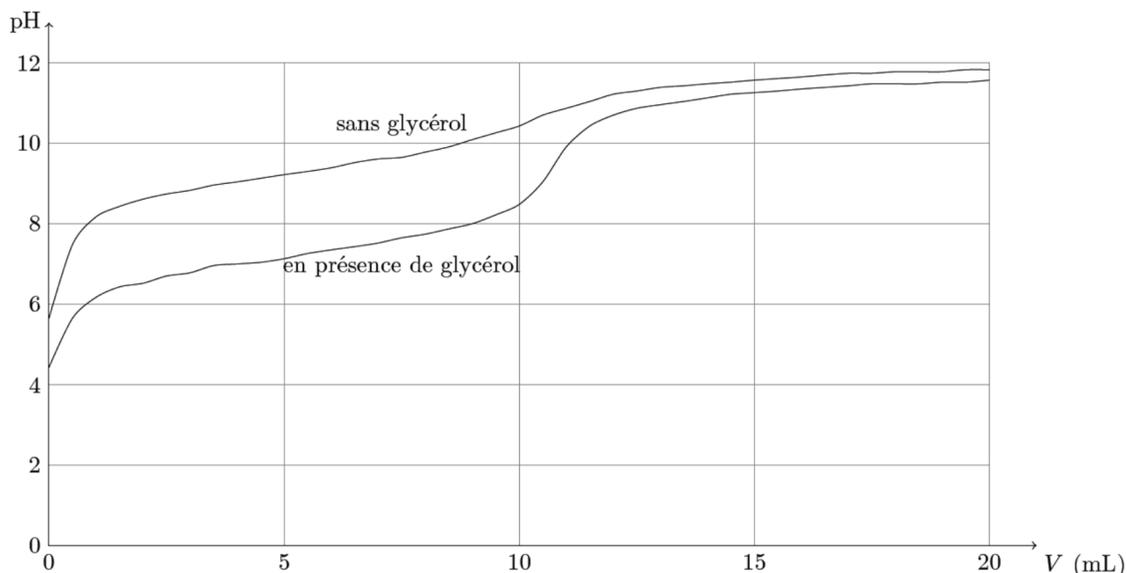


Figure 7

16. Proposer une explication à l'allure de la courbe dans le cas du titrage sans glycérol. (2)

17. En présence d'un excès de glycérol, écrire l'équation de la réaction support du titrage de l'acide borique par la soude. Déterminer l'expression de sa constante d'équilibre. (4)

On introduit une masse m de glycérol dans 100 mL de solution aqueuse d'acide borique de concentration molaire $C_0 = 1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. On mesure, pour chaque valeur de m , la valeur du pH à la demi-équivalence.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

m (g)	3,0	5,0	10	15	20
$pH_{1/2}$	7,98	7,81	7,23	6,94	6,72

18. En considérant la réaction support du titrage comme quantitative et en négligeant la dilution, montrer comment l'exploitation des valeurs $pH_{1/2}$ du pH à la demi-équivalence du titrage permet de déterminer la valeur de la constante β de formation du complexe et le nombre n de molécules de glycérol G fixées sur le bore dans le complexe C^- .

Effectuer cette exploitation et en déduire les valeurs de β et de n . (4)

19. Proposer une représentation de Lewis du complexe C^- . Expliciter votre démarche. (2)

20. Quel intérêt présente l'utilisation du glycérol lors du titrage de l'acide borique ? Un argument quantitatif est attendu. (2)

B - Conversion du glycérol en acroléine

21. Écrire l'équation de la réaction de conversion du glycérol en acroléine, à 300 ° C, en considérant toutes les espèces chimiques gazeuses. Attribuer un nom à cette réaction.



Acroléine

(2)

22. À l'aide des données thermodynamiques des différentes espèces en présence, à 300 ° C, déterminer les valeurs de l'ensemble des grandeurs thermodynamiques caractéristiques de la réaction et commenter leur valeur.

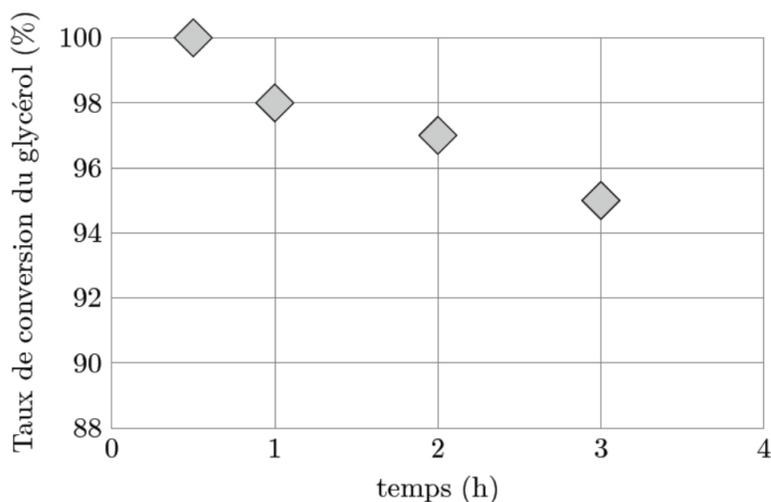
(5)

23. Un brevet déposé par la société française Arkema pour la conversion du glycérol en acroléine stipule qu'en phase gaz, la transformation est favorisée par l'utilisation de températures élevées et sous vide partiel. Commenter les informations contenues dans ce brevet.

(2)

Un mélange gazeux eau-glycérol (fraction massique en glycérol égale à 0,20), est injecté en continu dans un réacteur contenant un catalyseur solide, maintenu à 300 ° C. Le débit massique d'entrée du mélange eau-glycérol est réglé à 12 g.h⁻¹. En sortie du réacteur, les gaz sont liquéfiés et collectés dans un flacon. Un échantillon de liquide est ensuite prélevé dans le flacon à différentes dates pour effectuer une analyse chromatographique. On constate qu'en plus de l'acroléine, un produit secondaire est formé, l'hydroxypropanone. Après 3 h de fonctionnement du réacteur, les résultats suivants sont obtenus :

Taux de glycérol (X)	Rendement en acroléine (Y)	Sélectivité en acroléine (S)
95%	49%	52%

**Figure 9**

Le taux de conversion X représente le taux de glycérol qui a réagi. La sélectivité en acroléine S représente le taux de glycérol qui a été transformé en acroléine. La figure 9 donne l'évolution du taux de conversion du glycérol en fonction du temps.

24. Déterminer les quantités de matière des constituants présents dans le flacon collecteur au bout de 3 h de fonctionnement du réacteur. (4)
25. Proposer une interprétation à l'évolution du taux de conversion du glycérol en fonction du temps. (2)

Données

Élément	H	B	C	N	O	Na	S	Br
Numéro atomique Z	1	5	6	7	8	11	16	35
Masse atomique molaire ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	1,0	10,8	12,0	14,0	16,0	23,0	32,1	79,9

Constante des gaz parfaits : $R = 8,314 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$

On rappelle que : $T(\text{K}) = \theta(^{\circ}\text{C}) + 273$

	Eau = (1)	Glycérol = (2)
Température de fusion T_{fus} (K), $P^{\circ} = 1 \text{ bar}$	273	291
Température d'ébullition T_{eb} (K), $P^{\circ} = 1 \text{ bar}$	373	563
Masse molaire M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	18,01	92,09
Enthalpie standard de fusion ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) à 298 K	6,00	19,06

Constante d'acidité du couple $\text{B}(\text{OH})_3/\text{B}(\text{OH})_4^-$, à 298 K : $K_A = 10^{-9,2}$

Produit ionique de l'eau à 25 °C : $K_e = 10^{-14}$

Données thermodynamiques

à 300 °C	M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	$\Delta_f H^{\circ}$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	$\Delta_f G^{\circ}$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)
Glycérol $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (g)	92	-597	-318
Acroléine $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$ (g)	56	-88,1	-29,8
Eau H_2O (g)	18	-244	-229

II) Synthèse totale de l'aigialomycine D [Mines PC 2024]

L'aigialomycine D (Figure 1), un macrolide résorcinolique à 14 chaînons, a été isolé à partir du champignon de mangrove *Aigialus parvus*. Ce composé fait partie d'une grande famille de produits naturels qui possèdent une structure de macrolide à 14 chaînons fusionnée à une unité benzénoïde. Les macrolides résorcinoliques présentent un fort potentiel thérapeutique. Par exemple, il a été montré que l'aigialomycine D possédait une très forte activité antipaludique (IC₅₀ : 6,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ contre *Plasmodium falciparum*) ainsi qu'une cytotoxicité importante contre le carcinome épidermoïde humain (IC₅₀ : 3,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ contre les cellules KB).

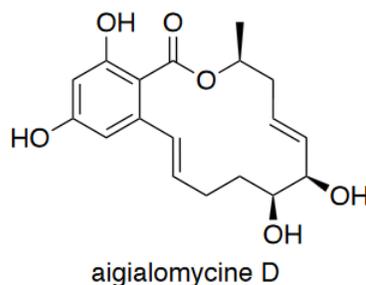
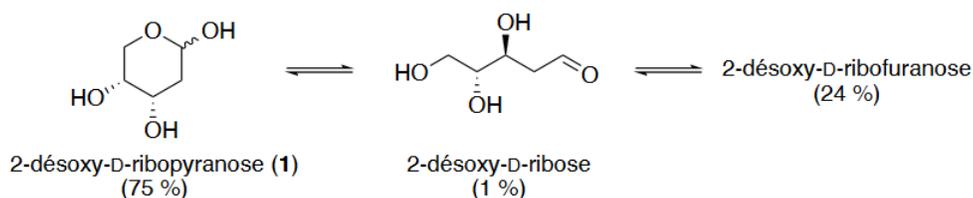


Figure 1. Structure de l'aigialomycine D.

Ces propriétés biologiques intéressantes ont stimulé les travaux de synthèse orientés vers les macrolides résorcinoliques et leurs analogues. Une synthèse de l'aigialomycine D (Figure 1), publiée par le groupe de Danishefsky en 2004, utilise comme produit de départ le 2-désoxy-D-ribopyranose (1). Ce composé existe en solution aqueuse sous trois formes différentes (Schéma 1) : la forme ouverte minoritaire (environ 1%), et deux formes cycliques comportant respectivement un cycle à 6 atomes (environ 75 %) et un cycle à 5 atomes (environ 24 %).



Les pourcentages des différentes formes sont donnés à 25 °C.

Schéma 1. Différentes formes du substrat de départ 1 en solution aqueuse.

26. Représenter tous les stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribose (forme ouverte) et donner les relations de stéréoisomérisie entre chaque paire de structures. (4)

27. Représenter la forme cyclique à 5 atomes appelée 2-désoxy-D-ribofuranose, en indiquant sans ambiguïté la position des différents groupements par rapport au plan du cycle. Combien de stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribofuranose existe-t-il en solution ? (3)

28. Quelle réaction permet de passer de la forme linéaire à la forme 2-désoxy-D-ribofuranose ? Proposer un mécanisme en milieu acide pour cette transformation. (4)

L'alcyne 8, un précurseur de l'aigialomycine D, a été préparé à partir du 2-désoxy-D-ribofuranose (1). Sa synthèse débute par deux réactions qui conduisent successivement aux composés 3 et 4 (Schéma 2).

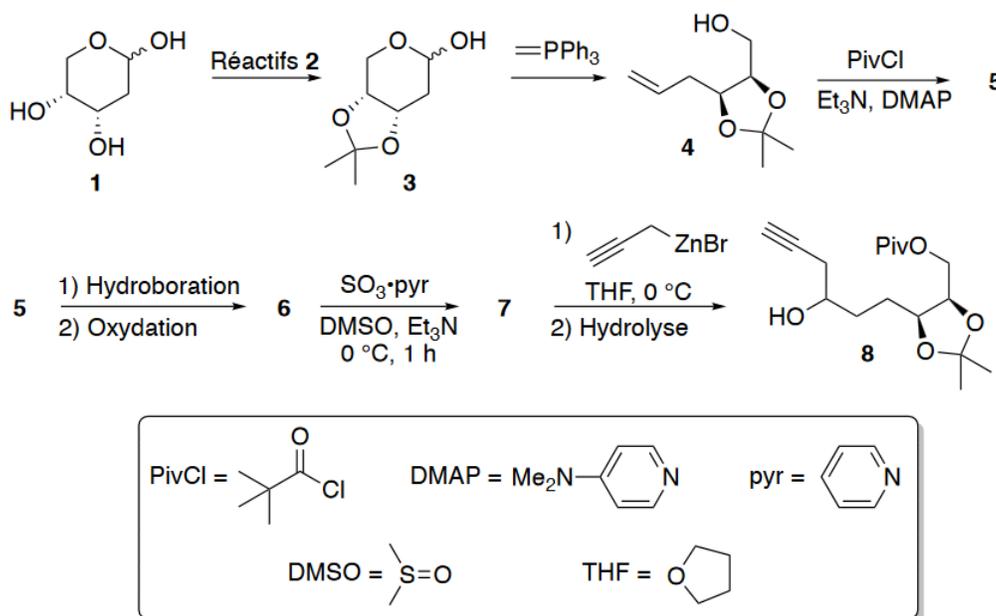


Schéma 2. Synthèse du précurseur 8 de l'aigialomycine D.

29. Proposer des réactifs et des conditions réactionnelles pour préparer le composé 3 à partir du composé 1. (2)

Le composé 4, mis en présence de chlorure de pivaloyle (PivCl ou chlorure de 2,2-diméthylpropanoyle) avec de la triéthylamine et de la N,N-diméthylpyridin-4-amine (DMAP) dans le dichlorométhane, conduit à la formation du composé 5. Ce dernier subit une séquence hydroboration-oxydation pour donner le composé 6 (Schéma 2).

30. Donner la structure du composé 5 et proposer un mécanisme justifiant sa formation à partir du composé 4 (sans faire intervenir la DMAP dans le mécanisme). (4)

31. Donner la structure du composé 6. On précise que la réaction transforme l'alcène en alcool primaire. (1)

Le composé 6 est alors oxydé en aldéhyde 7 via une réaction de Parikh-Doering (Schéma 2).

32. Donner la structure de l'aldéhyde 7. (1)

Le traitement du composé 7 par un organozincique, un organométallique dont la réactivité est analogue à celle d'un organomagnésien mixte, tout en étant moins nucléophile et moins basique, conduit à la formation de l'alcyne vrai 8 après hydrolyse (Schéma 2).

33. Par analogie avec la réactivité des organomagnésiens mixtes, proposer un mécanisme pour la transformation de l'aldéhyde 7 en alcyne 8. (4)

L'alcyne 8 est ensuite transformé en l'acide carboxylique 10 en plusieurs étapes, avec l'obtention intermédiaire du composé 9 (Schéma 3).

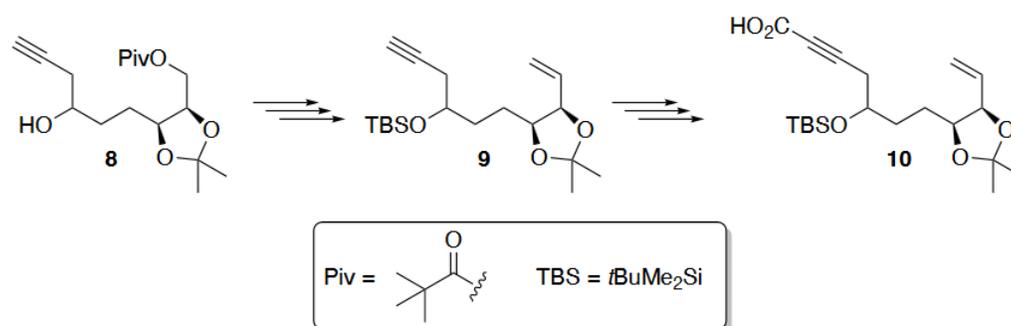


Schéma 3. Formation de l'acide carboxylique 10 à partir de l'alcyne 8.

34. Avec l'aide du Document 1, proposer un enchaînement de plusieurs réactions afin d'obtenir le composé 9 à partir de l'alcyne 8. (3)

Document 1. Protection de la fonction alcool.

Dans une synthèse, les groupements hydroxyles sont, la plupart du temps, protégés. Parmi les groupements protecteurs couramment utilisés, on rencontre les éthers silylés ($\text{R-O-SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$) qui sont formés via des réactions de substitution.

$$\text{R-OH} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}]{\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix} \text{Si-Cl}} \text{R-O-Si} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix} \xrightarrow{\text{F}^-} \text{R-OH}$$

éther silylé

Les éthers silylés sont retirés en présence d'ions fluorure (comme Bu_4NF), afin de régénérer la fonction alcool. Parmi les éthers silylés courants on rencontre le *tert*-butyldiméthylsilyle ($\text{R}^1 = \text{tBu}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$) abrégé TBS, le triéthylsilyle ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$) abrégé TES ou le triméthylsilyle ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$) abrégé TMS.

Le groupement MOM (méthoxyméthyle) est également un groupement protecteur très utile en synthèse. La fonction alcool est protégée en présence de MOMCl en milieu basique (Et_3N), et ce groupement protecteur peut être retiré en milieu acide aqueux.

$$\text{R-OH} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}]{\text{MOMCl}} \text{R-O-CH}_2\text{-OMe} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{H}^+} \text{R-OH}$$

(R-OMOM)

35. Proposer des conditions pour former l'acide 10 à partir du composé 9. (3)

Quelques étapes, non décrites ici, ont ensuite permis d'obtenir le diène **11** à partir de l'acide **10**. Par réaction de métathèse cyclisante en utilisant le catalyseur de Grubbs II de seconde génération, le diène **11** a conduit au macrolide à 14 atomes **12** (Schéma 4).

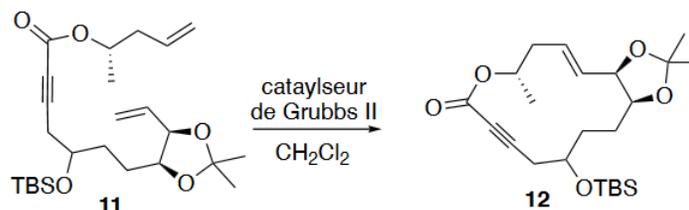


Schéma 4. Obtention du macrolide **12** par métathèse cyclisante.

36. Seul le stéréoisomère de configuration E du composé **12** est obtenu lors de cette réaction. Quelle méthode expérimentale a permis de confirmer la configuration E de la double liaison formée ? (1)

Dans la publication décrivant cette synthèse,¹ les auteurs indiquent que le composé **12** est un mélange de deux stéréoisomères, notés **12a** et **12b**, pour lesquels les valeurs suivantes sont rapportées dans la partie expérimentale :

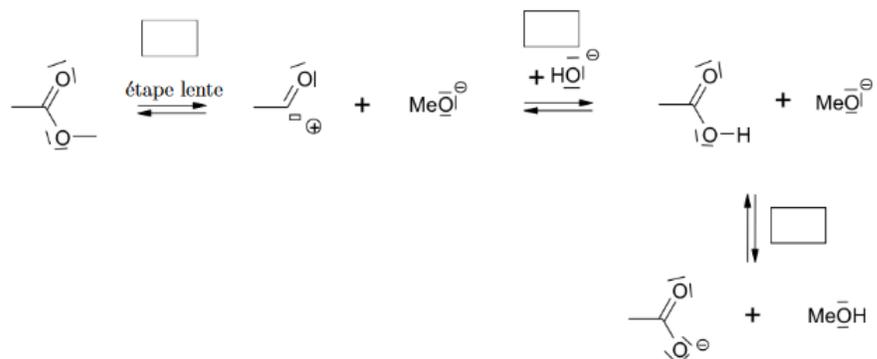
$$12a : [\alpha]_D^{25} = -124,6 \text{ (} c \text{ 0,17, CHCl}_3 \text{)} \text{ et } 12b : [\alpha]_D^{25} = -173,3 \text{ (} c \text{ 0,41, CHCl}_3 \text{)}$$

37. Commenter les valeurs de $[\alpha]_D^{25}$ et la présence de deux stéréoisomères **12a** et **12b**. (1)

Mécanisme 2



Mécanisme 3



Mécanisme 4



Mécanisme 5

