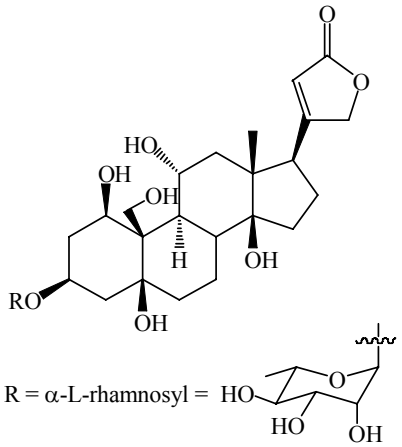
Les calculatrices sont autorisées.

N.B. *Si un candidat est appelé à repérer ce qui peut lui sembler être une erreur d'énoncé, il le signalera sur sa copie et devra poursuivre sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il a été amené à prendre.*

Chaque partie est indépendante et, dans chaque partie, de nombreuses questions sont indépendantes. Toutes les données utiles sont rassemblées à la fin du sujet.

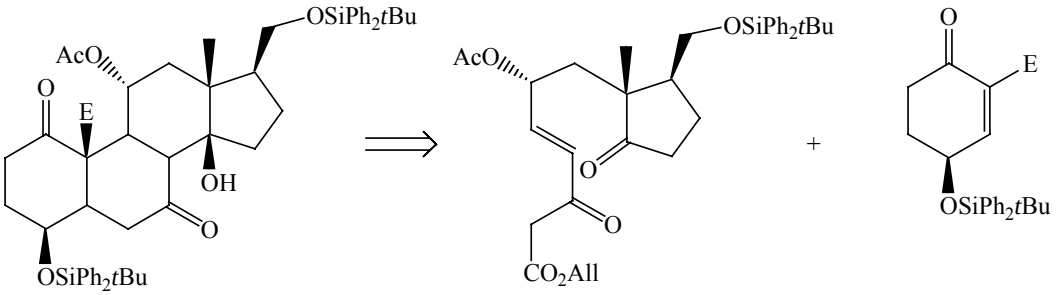
Une feuille de papier millimétré doit être rendue avec la copie.

L'**Ouabaïne** est un stéroïde naturel extrait des feuilles de *Digitalis*. Cette molécule est un inhibiteur de l'enzyme Na^+/K^+-ATPase très utilisée par les chercheurs pour des études *in vitro*. Elle est également utilisée par voie intraveineuse pour le traitement des arrêts cardiaques.
L'**Ouabaïne** est une cible privilégiée pour la synthèse stéréosélective de stéroïdes. L'intermédiaire **19**, constitue un pas décisif sur le chemin qui mène à l'**Ouabaïne.**



Ouabaïne

Le stéroïde **19** est ici obtenu par la réaction de condensation du dérivé **15** et du composé **16** :



19 **15** **16**

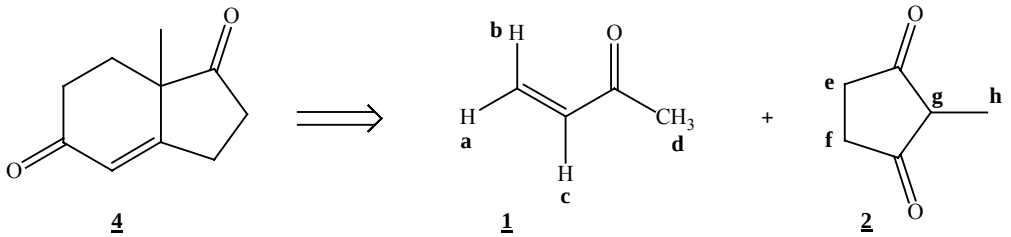
avec : E = $-CO_2Me$ $-CO_2All$ = Ac = $-COCH_3$

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

Nous allons nous intéresser à la synthèse stéréosélective du composé **15**.

1 Etude de la synthèse du composé 4

Le composé **4** est obtenu à partir des composés **1** et **2** .



1.1 Nommer les composés **1** et **2**.

1.2 Le composé **2** est en équilibre avec sa forme énolique **2bis**. Ecrire la structure topologique de **2bis**. Discuter de sa stabilité.

1.3 Les protons **e** et **f** du composé **2** sont magnétiquement équivalents. Expliquer pourquoi. Quelle conséquence cela implique-t-il sur le spectre RMN ^{1}H ?

1.4 Les données RMN correspondant aux composés **1** et **2bis** (forme énolique de **2**) sont regroupées dans les tableaux ci-dessous.

1.4.1 Attribuer aux composés **1** et **2bis** le spectre correspondant.

1.4.2 Pour chaque spectre, attribuer les différents signaux du spectre RMN ^{1}H en justifiant la multiplicité des signaux observés.

Spectre A :

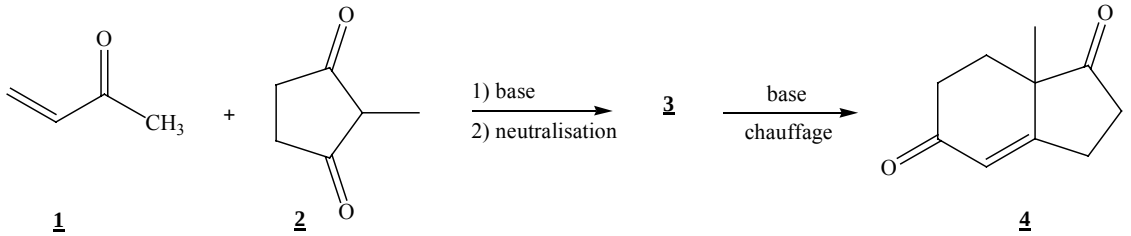
Déplacement chimique en ppm	Multiplicité	Constante de couplage en Hz	Intégration du signal
6,34	doublet de doublet	^3J = 17,7 ^3J = 10,0	1 H
6,20	doublet de doublet	^3J= 17,7 ^2J = 1,5	1 H
5,92	doublet de doublet	^3J= 10,0 ^2J = 1,5	1 H
2,29	singulet		3 H

Spectre B :

Déplacement chimique en ppm	Multiplicité	Intégration du signal
11,50	singulet élargi	1 H
2,35	singulet	4 H
1,47	singulet	3 H

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

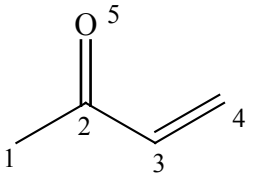
On fait réagir les composés **1** et **2** en milieu faiblement basique.



1.5 Le composé **1** possède deux sites électrophiles. Indiquer leur nature en justifiant votre réponse par l'écriture de formes mésomères.

1.6 L'expression et l'énergie des OM ψ_j du système π du composé **1** sont données dans le tableau ci-après (φ_i représente l'OA 2p centrée sur l'atome i). Ces orbitales ont été obtenues par la méthode « Hückel simple ». On rappelle que dans cette méthode le groupe méthyle est considéré comme un hétéroatome apportant deux électrons au système π et qu'il est engagé dans la structure par une seule OA.

expression des OM	énergie
$\psi_1 = 0{,}79\varphi_1 + 0{,}46\varphi_2 + 0{,}23\varphi_3 + 0{,}10\varphi_4 + 0{,}33\varphi_5$	$\alpha + 2{,}41.\beta$
$\psi_2 = -0{,}58\varphi_1 + 0{,}35\varphi_2 + 0{,}36\varphi_3 + 0{,}23\varphi_4 + 0{,}59\varphi_5$	$\alpha + 1{,}58.\beta$
$\psi_3 = -0{,}58\varphi_3 - 0{,}58\varphi_4 + 0{,}58\varphi_5$	$\alpha + \beta$
$\psi_4 = 0{,}16\varphi_1 - 0{,}55\varphi_2 - 0{,}27\varphi_3 + 0{,}67\varphi_4 + 0{,}39\varphi_5$	$\alpha - 0{,}41.\beta$
$\psi_5 = -0{,}12\varphi_1 + 0{,}60\varphi_2 - 0{,}64\varphi_3 + 0{,}40\varphi_4 - 0{,}23\varphi_5$	$\alpha - 1{,}58.\beta$



1.6.1 α est l'intégrale coulombienne pour un atome de carbone et β l'intégrale de résonance pour une liaison carbone-carbone. Rappeler le signe de ces deux intégrales.

1.6.2 Quel est le nombre d'électrons π délocalisés dans cette molécule ?

1.6.3 En déduire quelle est la plus haute orbitale occupée (HO) et quelle est la plus basse vacante (BV). Les représenter.

1.6.4 On suppose que la réaction de l'anion issu de **2** sur le composé **1** est régie par un contrôle frontalier. Indiquer quelle orbitale de **1** joue un rôle privilégié lors de cette réaction.

1.6.5 Quel est alors le site d'attaque privilégié sur le composé **1** ? Ecrire la formule topologique de l'anion obtenu lors de la réaction de condensation de l'anion issu de **2** sur le composé **1**.

Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé de façon à former la tricétone **3**.

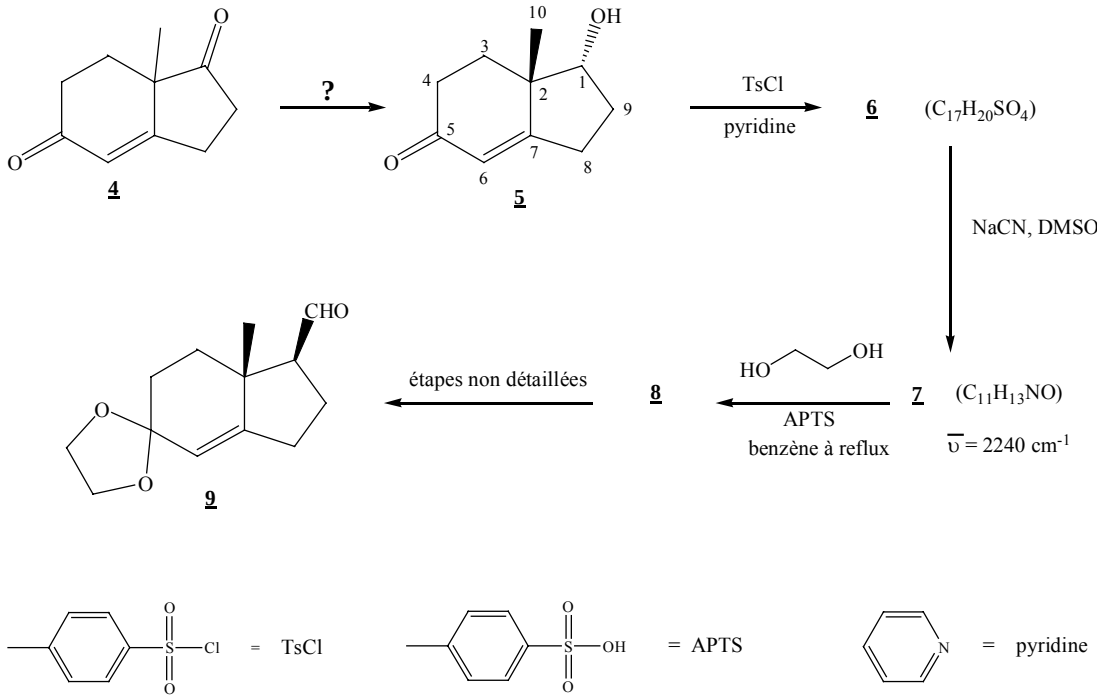
1.6.6 Ecrire la formule topologique du composé **3**.

Le composé **3** est ensuite traité en milieu basique à chaud permettant la formation du composé bicyclique **4**.

1.6.7 Donner le mécanisme réactionnel de formation de **4**.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

2 Synthèse du composé 9



Lors de la transformation de **4** en **5**, le stéréoisomère **5** représenté ci-dessus est isolé.

2.1 Proposer un réactif permettant le passage de **4** à **5** (sans tenir compte de la stéréochimie). Quel est le nom de la fonction chimique obtenue ?

2.2 Rappeler la définition de la chiralité. La molécule **5** est-elle chirale ? Préciser la stéréochimie du composé en justifiant votre réponse. Dessiner son énantiomère éventuel.

Le composé **5** est ensuite transformé en dérivé **6** par action du chlorure de tosyle (TsCl) en présence de pyridine. Cette réaction est analogue à l'attaque d'un alcool sur un chlorure d'acide.

2.3 Donner la structure de **6** ($C_{17}H_{20}SO_4$) en précisant la stéréochimie du carbone 1. Proposer un mécanisme pour cette réaction en utilisant l'écriture simplifiée R-OH pour le composé **5**.

2.4 Le composé **6** est traité par une solution de NaCN dans le diméthylsulfoxide (DMSO) pour conduire à **7** ($C_{11}H_{13}NO$).

2.4.1 Donner la structure du composé **7** sachant qu'il présente une bande caractéristique en IR à 2240 cm^{-1}. A quelle fonction chimique correspond cette bande de vibration ?

2.4.2 Comment se nomme le mécanisme de cette réaction ? Ecrire la loi de vitesse correspondante.

2.4.3 Justifier la stéréochimie du carbone 1 du composé **7** obtenu.

2.4.4 Préciser l'intérêt de l'étape **5** ⟶ **6**.

2.5 Donner la structure du composé **8** puis le mécanisme de sa formation (le composé **7** pourra être écrit sous une forme simplifiée).

Le composé **8** est ensuite transformé en dérivé **9** suivant des étapes réactionnelles non détaillées ici.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

3 Décomposition thermique du DMSO

Le DMSO (ou diméthylsulfoxyde $(CH_3)_2SO$) est le solvant organique utilisé pour la réaction **6** ⟶ **7**. On étudie ici quelques unes de ses propriétés.

3.1 Donner la structure de Lewis du DMSO.

3.2 A l'aide de la méthode VSEPR, proposer une géométrie pour le DMSO. S'agit-il d'une molécule plane ? Discuter de la valeur des angles valenciels autour de l'atome de soufre.

3.3 Rappeler les propriétés de ce solvant : polaire ou apolaire ; protique ou aprotique. Justifier votre réponse. Citer un autre solvant ayant des propriétés analogues.

3.4 Le DMSO a une permittivité relative élevée ($\varepsilon_r = 49$) ce qui entraîne une bonne dissociation des paires d'ions. Justifier cette aptitude du solvant.

3.5 Quels seront les ions les mieux solvatés par le DMSO : les anions ou les cations ? Justifier alors le choix du DMSO pour la réaction **6** ⟶ **7**.

A haute température (340 °C), le DMSO subit une réaction de décomposition thermique dont on écrit l'équation bilan sous la forme :

DMSO = produits de décomposition

Cette réaction a été étudiée par la méthode des vitesses initiales : dans le tableau ci-dessous la vitesse initiale v_0 de la réaction est donnée pour différentes valeurs de la concentration initiale en DMSO.
On suppose que la loi de vitesse s'écrit sous la forme $v_0 = k.[DMSO]_0^{\alpha}$: on cherche à déterminer l'ordre initial de la réaction α.

$10^3.[DMSO]_0$ (mol.L^{-1})	2,0	4,0	6,0	8,0	10
$10^6.v_0$ (mol.L^{-1}.s^{-1})	1,52	3,12	4,73	6,33	7,93

3.6 Rappeler par quelle méthode graphique on peut déterminer la vitesse initiale v_0.

3.7 Par quelle méthode graphique peut-on déterminer l'ordre de la réaction sans avoir d'hypothèse à formuler sur la valeur de α ?

3.8 A l'aide d'un graphe (sur papier millimétré) ou d'une régression linéaire, déterminer alors l'ordre initial de la réaction et la constante de vitesse k. Le tableau de valeurs est exigé.

Pour décrire la réaction de décomposition thermique du DMSO, le schéma réactionnel suivant a été proposé :

$$CH_3SOCH_3 \xrightarrow{k_1} CH_3 + SOCH_3 \quad (1)$$

$$CH_3 + CH_3SOCH_3 \xrightarrow{k_2} CH_4 + CH_2SOCH_3 \quad (2)$$

$$CH_2SOCH_3 \xrightarrow{k_3} CH_3 + CH_2SO \quad (3)$$

$$CH_3 + CH_2SOCH_3 \xrightarrow{k_4} C_2H_5SOCH_3 \quad (4)$$

3.9 Donner la structure de Lewis de chacune des espèces intervenant dans le mécanisme réactionnel ci-dessus (hormis le DMSO).

3.10 A l'aide de la méthode VSEPR, proposer une géométrie pour la molécule CH_2SO. Discuter de la valeur des angles valenciels autour de l'atome de soufre.

3.11 Reconnaître les différentes étapes de ce mécanisme en chaîne.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

3.12 Indiquer l'équation-bilan de la réaction de décomposition du DMSO (cette équation-bilan ne tiendra pas compte des sous-produits éventuellement formés).

3.13 La vitesse de la réaction est définie comme la vitesse de formation du méthane. En appliquant l'approximation des états quasi-stationnaires aux intermédiaires réactionnels porteurs de chaîne, montrer que

$$[CH_2SOCH_3] = \frac{k_1[CH_3SOCH_3]}{2k_4[CH_3]}$$

3.14 En négligeant la vitesse de la réaction de rupture devant celle des étapes de propagation, exprimer v.

3.15 La réaction admet-elle un ordre ? Si oui, préciser lequel. Ce résultat est-il en accord avec l'étude expérimentale ?

4 Diagramme binaire eau-benzène

Le benzène est le solvant organique utilisé pour la réaction **7** ⟶ **8**.
On se propose d'établir le diagramme binaire liquide-vapeur d'un mélange eau (composé 1)-benzène (composé 2). Pour ce faire, on a établi les courbes d'analyse thermique : ces courbes sont obtenues en refroidissant sous 1 bar différents mélanges gazeux eau-benzène. Selon la composition du mélange, on observe sur ces courbes une ou plusieurs ruptures de pente, pouvant correspondre éventuellement à des paliers. Dans le tableau ci-dessous, on indique la fraction molaire d'eau dans le mélange initial gazeux ainsi que les températures de rupture de pente traduisant l'apparition d'une phase liquide. On a souligné les températures correspondant à l'existence d'un palier.

On notera x_1 la fraction molaire d'eau dans le liquide et y_1 la fraction molaire d'eau dans la vapeur.

Point	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5	A_6	A_7	A_8	A_9
Fraction molaire d'eau dans le mélange initial	0	0,10	0,20	0,26	0,30	0,50	0,70	0,90	1
Première température de rupture de pente (K)	353,0	348,7	344,0	340,8	343,8	355,6	363,9	370,2	373,0
Deuxième température de rupture de pente (K)		340,8	340,8		340,8	340,8	340,8	340,8	

4.1 Tracer l'allure du diagramme binaire du mélange eau-benzène $T = f(x_1 \text{ ou } y_1)$ en faisant apparaître la courbe de rosée et la courbe d'ébullition dans deux couleurs différentes.

4.2 Indiquer, sur ce schéma, la nature des phases présentes dans les différents domaines.

4.3 D'après le diagramme, les deux liquides présentent-ils une miscibilité nulle ou totale ? Justifier ce résultat en comparant les propriétés de ces deux solvants.

4.4 Comment appelle-t-on le point A_4 ? Indiquer la composition du système en ce point. Calculer la variance.

4.5 On refroidit sous 1 bar un mélange gazeux de fraction molaire en eau $y_1 = 0,10$. Indiquer à quelle température apparaît la première goutte de liquide et à quelle température disparaît la dernière bulle de vapeur.

4.6 On chauffe un mélange liquide équimolaire eau – benzène sous 1 bar.

4.6.1 A quelle température l'ébullition commence-t-elle ? Quelle est alors la composition de la phase vapeur ?

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

4.6.2 La vapeur est éliminée au fur et à mesure de sa formation. Indiquer quel liquide disparaît en premier. Quelle est la valeur de la température lorsque la dernière goutte de ce liquide disparaît ? Quelle est alors la composition de la phase vapeur ?

4.6.3 Rappeler le principe d'un entraînement à la vapeur d'eau. Quel en est l'intérêt ?

4.6.4 Représenter le dispositif expérimental permettant de réaliser cette opération.

4.7 On introduit à 25 °C, dans un récipient fermé et maintenu à la pression P° = 1 bar, un mélange constitué de 1,4 moles d'eau et 0,6 mole de benzène. Indiquer la composition exacte du système à l'équilibre (nature des phases et quantité de matière de chaque constituant dans chaque phase) pour les températures suivantes :

a) T = 330,0 K
b) T = 355,6 K
c) T = 370,2 K

4.8 On cherche à établir l'équation de la branche de la courbe de rosée correspondant à l'équilibre eau (l) = eau (g).

4.8.1 Rappeler l'expression du potentiel chimique d'un gaz parfait en fonction de sa fraction molaire, puis celle du corps pur liquide (en négligeant pour ce dernier l'influence de la pression).

4.8.2 Ecrire la condition sur les potentiels chimiques réalisée à l'équilibre.

4.8.3 Rappeler l'expression de $\left(\frac{\partial}{\partial T}\left(\frac{\mu_i}{T}\right)\right)_{P,n_j}$ (relation de Gibbs-Helmholtz).

4.8.4 En utilisant l'équation précédente, établir une équation différentielle faisant apparaître l'enthalpie standard de vaporisation de l'eau.

4.8.5 En intégrant cette équation, établir l'équation de la courbe de rosée.

4.8.6 Vérifier la formule trouvée pour une fraction molaire à l'équilibre de la phase gaz y_1 égale à 0,50.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.