

## I- Autour de la synthèse du taxol et analogues

Le taxol, présenté à la figure 2, est une molécule largement étudiée en biologie pour ses activités inhibitrices de la dépolymérisation des microtubules, ce qui bloque la mitose cellulaire. Cette formidable activité biologique a été mise au service de la médecine, notamment en chimiothérapie, principalement pour le traitement des cancers des poumons, du sein et des ovaires.

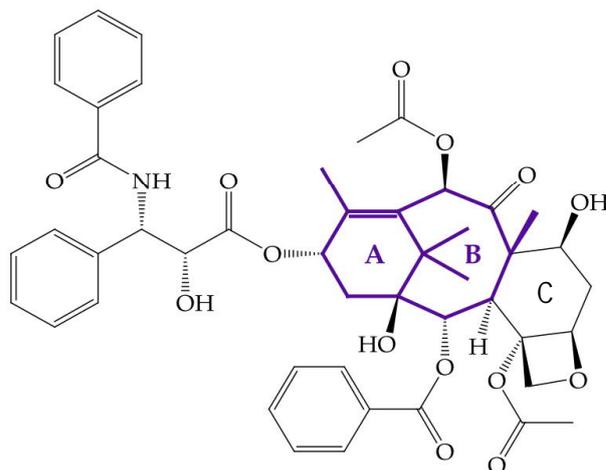


FIGURE 2 — Structure du taxol.

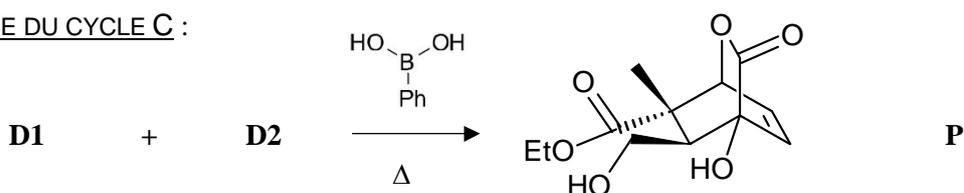
Le taxol est une molécule naturelle issue de l'écorce d'un arbre d'ornement, connu pour sa toxicité. Mais son utilisation en médecine a imposé une production importante, par voie industrielle. De très nombreuses synthèses ont été proposées, dont certaines ont d'ailleurs conduit à des intermédiaires plus actifs en chimiothérapie.

Nous nous intéresserons à certaines de ces synthèses, par parties.

### Synthèse de Nicolaou ( 1994 )

On s'intéresse à l'obtention des cycles A et C, tous deux obtenus par des réactions de Diels Alder.

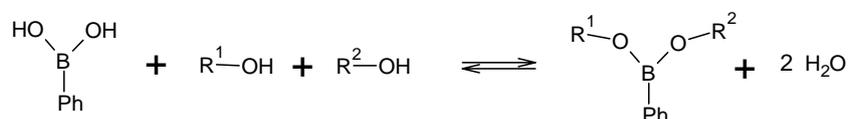
SYNTHÈSE DU CYCLE C :



**Q1-** Donner la structure du diénophile **D1** ( préciser son descripteur stéréochimique ) et du diène **D2** qui permettent d'obtenir **P** . Quels sont a priori les autres produits qui pourraient être obtenus simultanément ?

**Q2-** Préciser quels groupes du diénophile ont attaqué en endo et exo dans cette réaction, ainsi que le mécanisme selon Lewis qui a été réalisé.

Le composé boré introduit pour réaliser cette réaction est capable de réagir avec des alcools, par une réaction équilibrée :



**Q3-** Justifier l'intérêt de l'introduction de ce dérivé boré dans le cadre de cette synthèse



- Q7-** Ecrire la formule semi-développée du composé ionique **6** ainsi que l'équation de la réaction de formation de **6**.
- Q8-** Représenter le composé **7bis** susceptible d'être isolé après hydrolyse acide. Proposer un mécanisme pour sa formation à partir de **6** et **5**.
- Q9-** Pourquoi **7bis** n'est-il pas isolé, et se transforme dans les conditions de l'hydrolyse acide en **7** ? Ecrire un mécanisme pour la transformation **7bis** → **7**.
- Q10-** Ecrire une formule topologique de **8**. Pourquoi utiliser le catalyseur de Lindlar pour la transformation de **7** en **8** ? Nommer les étapes du mécanisme de cette transformation ( on n'attend pas de schéma ).

Le spectre IR de **8** présente 2 raies moyennes autour de  $1610\text{ cm}^{-1}$  et aucune raie autour de  $2000\text{ cm}^{-1}$  .

- Q11-** Justifier les 2 raies autour de  $1610\text{ cm}^{-1}$  et l'absence de la raie aux alentours de  $2000\text{ cm}^{-1}$  qui était présente dans **7**.

Dans le cadre d'études diverses le produit **8** a été soumis à deux protocoles distincts, indépendants

### Protocole 1

**8** est dissous dans le THF, en présence de d'hydrure de bore  $\text{BH}_3$  en quantité stoechiométrique. Après 2h d'agitation, une solution d'eau oxygénée  $\text{H}_2\text{O}_2$  dans de la soude est ajoutée goutte à goutte. Après les opérations de lavage, extraction nécessaires, on isole un produit **9**, qui montre en IR une seule raie moyenne à  $1643\text{ cm}^{-1}$  et une bande large centrée vers  $3450\text{ cm}^{-1}$  .

**9** dissous dans de l'éther et est opposé au réactif de Jones (  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{ aq}$  ), sous une vive agitation, pendant plusieurs heures. Après 2 extractions par une solution de soude, les phases aqueuses sont réunies et acidifiées à pH 2. Un solide apparaît : on appelle **10** le produit solide ainsi obtenu.

**10** est soumis à l'action de la MCPBA, en milieu hydrogénécarbonate de sodium en excès. Après traitement en présence d'une solution d'acide acétique en excès, on isole **11**, solide optiquement inactif.

Le solide **11**, en présence d'une quantité stœchiométrique de l'amine solide **12** (voir introduction) ) est déposée au fond d'un ballon surmonté d'un condenseur à boule. Une petite quantité d'eau est ajoutée, puis on amène le mélange au reflux. Au reflux, on ajoute petit à petit la quantité minimale d'eau qui permet d'obtenir une solution limpide. Dès la dissolution totale obtenue, le contenu du ballon est versé à chaud dans un bécher, que l'on laisse très lentement refroidir à l'air libre. Dans un premier temps, on observe la formation de cristaux seulement en surface, et dans un second temps, la solution du fond du bécher commence à se troubler. On recueille alors très rapidement les cristaux surnageants d'un produit noté **13<sub>s</sub>**, puis on laisse finir le refroidissement : on recueille par filtration les autres cristaux formés au sein de la solution, d'un produit noté **13<sub>f</sub>**. **13<sub>s</sub>** et **13<sub>f</sub>** ne présentent pas les mêmes températures de fusion.

Le produit **13<sub>s</sub>** est alors dissous dans une solution aqueuse basique, dans un bécher. On ajoute alors à la solution très trouble, de l'éther ( diéthoxyde ). Les 2 phases obtenues sont limpides. Séparées dans une ampoule à décanter, on garde la phase aqueuse que l'on lave à nouveau à l'aide de diéthyle oxyde.

La phase aqueuse récupérée, est finalement acidifiée jusqu'au pH = 1. Le solide qui apparaît lors de l'acidification s'avère être à nouveau **11**, mais optiquement actif. Un analyse ultérieure prouve qu'il est de configuration 1R, 2S (les carbones sont numérotés comme dans la structure fournie de **7**.)

- Q12-** Présenter la structure du produit **9**, et justifier les évolutions des caractéristiques IR mentionnées entre **8** et **9**.

- Q13-** Quel est l'intermédiaire **I<sub>8,9</sub>** a priori présent dans le ballon, après les 2h d'agitation, et avant l'ajout de la solution basique d'eau oxygénée ? Présenter son mécanisme d'obtention, et préciser la quantité de  $\text{BH}_3$  nécessaire pour faire réagir 45 mmol de **8**. Quel serait le risque à travailler en présence d'un excès de  $\text{BH}_3$  ?

- Q14-**Présenter la structure du produit **10**. Justifier le choix de la solution aqueuse basique pour extraire le produit **10** du milieu réactionnel. Pourquoi le produit **10** précipite-t-il par acidification de la solution d'extraction?
- Q15-**Justifier que le produit **11** soit optiquement inactif et préciser au mieux la nature du solide ainsi isolé ( on précisera les descripteurs stéréochimiques ).
- Q16-**Grâce aux données de  $pK_A$  données en introduction, écrire la réaction qui se produit lors d'un mélange entre un acide carboxylique et une amine. En déduire pourquoi, alors que ni l'acide **11**, ni l'amine **12** ne sont solubles en solution aqueuse, même à chaud, le mélange des 2 se solubilise à chaud.
- Q17-**Préciser la configuration du carbone asymétrique, que l'on notera  $C_A^*$ , de l'amine **12**.
- Q18-**Sachant que **13** est un sel, en préciser la structure chimique, et justifier que les cristaux **13s** et **13f** ne présentent pas la même température de fusion et qu'ils soient séparables, via le protocole proposé. Comment s'appelle un tel protocole ?
- Q19-**Que se passe-t-il lors de l'addition de soude sur les cristaux **13s** ? Justifier que la solution reste trouble avant l'addition d'éther. Que se passe-t-il lors de l'addition d'éther ?
- Q20-**Justifier l'apparition d'un précipité par acidification à  $pH = 1$ . Présenter la structure de **11** (1R 2S), et en déduire les descripteurs stéréochimiques des sels **13s** et **13f**.

### Protocole 2

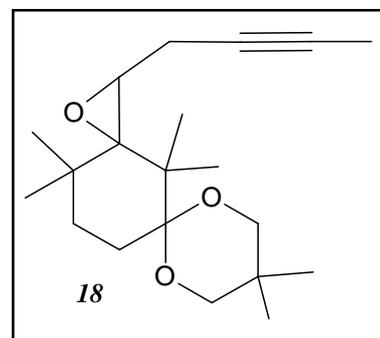
**8** est soumis à l'action du MCPBA en quantité stœchiométrique, en milieu carbonaté. On isole un produit **14** de formule brute  $C_{16}H_{26}O_3$ . Le spectre RMN de **14** montre 3H éthyléniques dans **14**.

**14** est alors soumis à l'action du bromure de méthyl magnésium dans l'éther anhydre. Après hydrolyse on obtient **15**

**15** est alors opposé au chlorure de toluène sulfonyle, ou TsCl, en présence de pyridine, ce qui permet d'isoler **16**.

A son tour soumis à l'action du MCPBA en milieu carbonaté, **16** se transforme en **17**.

Dans une solution de bromure de méthyl magnésium, on ajoute mole à mole du propyne. Après la fin du dégagement gazeux, dans le mélange obtenu, **17** est ajouté (en défaut). Le produit **18** ci-contre se forme, sans qu'il soit nécessaire d'hydrolyser le milieu.



**Dans les questions suivantes, on ne s'intéresse pas à la stéréochimie**

- Q21-**Présenter la structure du produit **14** cohérente avec le résultat RMN. Justifier brièvement la régiosélectivité de l'action du MCPBA ( le mécanisme n'est pas demandé ).
- Q22-**Présenter les structures des produits **15**, **16**, et **17**.
- Q23-**Justifier précisément (mécanismes demandés) l'obtention du produit **18** à partir de **17**.

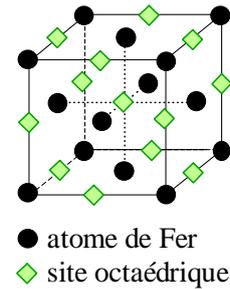
## II- Nitrure de fer

La nitruration du fer est un procédé de surface qui permet d'en améliorer certaines propriétés physico-chimiques. Ce type de traitement de surface s'est développé au début du XX<sup>e</sup> siècle pour connaître plusieurs évolutions en terme de procédé (en phase gaz, phase liquide ou plasma).

On peut décrire la microstructure des nitrures de fer : l'azote est inséré dans des sites octaédriques d'une structure CFC en fer.

On rappelle qu'une maille CFC en fer contient 4 atomes de fer et 4 sites octaédriques

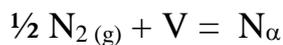
On obtient donc des nitrures de fer dont on peut noter la formule  $Fe_aN_b$  où a et b sont des entiers.



La nitruration peut se faire en phase gaz ou en milieu liquide non aqueux, par électrolyse. On va étudier ici la nitruration en phase gaz.

En pratique, la nitruration se fait sur du fer- $\alpha$  (CFC), entre 500 et 550°C, en présence d'un mélange d'ammoniac, de diazote, et de dihydrogène à pression atmosphérique.

L'insertion des atomes d'azote dans la structure en fer peut se modéliser par la transformation suivante :



Dans ce modèle, V représente un site octaédrique Vacant, et  $N_{\alpha}$  représente un atome d'azote inséré dans un site octaédrique du fer  $\alpha$ .

On peut noter  $x_F$  la fraction molaire en fer,  $x_V$  la fraction molaire en site vacant et  $y$  la fraction molaire en azote inséré. **L'influence de la pression sur les potentiels chimiques des corps condensés sera négligé dans cette partie.** Les sites vacants sont donc considérés comme des entités à part entière, en mélange dans le solide, au même titre que le fer ou l'azote atomique, dans le solide nitrure. Leur activité est égale à leur fraction molaire.

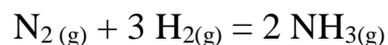
**Q24-** Montrer que dans un nitrure de fer quelconque,  $x_V = 0,5 - y$ .

**Q25-** Exprimer les potentiels chimiques de l'azote interstitiel  $\mu_{N_{\alpha}}$ , et des sites interstitiels  $\mu_V$ , en fonction de leurs potentiels chimiques standards et de la fraction molaire en azote interstitiel  $y$ .

**Q26-** Donner la relation (1), valide à l'équilibre thermodynamique de nitruration, liant le potentiel chimique de  $N_{2(g)}$ , noté  $\mu_{N_2}$ , aux potentiels chimiques standard de V et  $N_{\alpha}$ , et à  $y$ , à une température T.

**Q27-** Rappeler la dépendance du potentiel chimique en fonction de la pression. En déduire l'expression du potentiel chimique pour un gaz parfait.

Le potentiel chimique du diazote est imposé par la réaction, supposée à l'équilibre, entre le diazote, le dihydrogène et l'ammoniac :



**Q28-** En déduire une relation (2), à l'équilibre chimique, entre les potentiels chimiques du diazote, du dihydrogène et de l'ammoniac. En déduire que le potentiel chimique du diazote à T, est une fonction de potentiels standards et de la grandeur  $\chi_N = \frac{P_{NH_3}^2 \cdot P^\circ}{P_{H_2}^3}$  appelée potentiel de nitruration.

**Q29-** Monter alors que la fraction molaire en azote inséré à l'équilibre vérifie la relation suivante :

$$\ln\left(\frac{0,5-y}{y}\right) = f(\mu^\circ, T) - \ln(\sqrt{\chi_N})$$

où  $f(\mu^\circ, T)$  est une fonction de différents potentiels chimiques standards et de T, à préciser.

La coupe d'une plaque de fer ayant subi une opération de nitruration, à 570°C, pendant 2h, sous un potentiel de nitruration de 3,67 montre que l'équilibre est établi sur une épaisseur de 6 $\mu$ m seulement. La teneur en azote de cette couche vaut 25% en pourcentage atomique par rapport au fer, soit un nitrure de formule  $Fe_3N$ .

**Q30-** Montrer que la fraction molaire  $y$  en azote dans ce nitrure vaut 0,167 . ( On rappelle que les lacunes sont considérées comme constituants du nitrure de fer, en terme de composition )

**Q31-** Quel potentiel de nitruration faut-il appliquer pour obtenir un nitrure de formule  $\text{Fe}_2\text{N}$ , (soit  $y = 0,25$ ), à l'équilibre, réalisé à la même température ?

### III- Aspect thermodynamique de l'osmose

La question de la ressource en eau douce peut être résolue localement par l'utilisation de l'osmose inverse : des membranes en polyamide (PA) sont utilisées pour permettre le transport de l'eau d'un compartiment à un autre, en rejetant le soluté. Ces procédés de purification de l'eau sont utilisés dans de nombreuses applications.

#### Pression osmotique : cas de l'eau salée

Une membrane perméable aux molécules d'eau mais pas aux ions sépare deux compartiments de salinités différentes. Dans cette modélisation, on considère des solutions de chlorure de sodium de concentration en quantité de matière  $c_{(i)} = [\text{Na}^+]_{(i)} = [\text{Cl}^-]_{(i)}$  exprimées en  $\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$ , où  $(i)$  représente l'indice du compartiment :  $c_{(1)}$  pour le compartiment 1 et  $c_{(2)}$  pour le compartiment 2. On pourra considérer que les propriétés physiques de la solution aqueuse sont identiques à celles de l'eau pure. Le phénomène d'osmose se traduit par une dénivellation entre les niveaux de liquide de part et d'autre de la membrane lorsque le système est à l'équilibre. On note  $h_{(1)}$  la hauteur de liquide du côté (1) et  $h_{(2)}$  celle du côté (2).

On suppose que  $\Delta h = h_{(2)} - h_{(1)} > 0$ . L'étude est isotherme à la température  $T = 298 \text{ K}$ .

**Q32-** Proposer un schéma du dispositif à l'équilibre.

**Q33-** Exprimer le potentiel chimique de l'eau dans un compartiment  $(i)$  en notant  $x_i^{\text{eau}}$  la fraction molaire de l'eau

**Q34-** Traduire l'équilibre de l'eau de part et d'autre de la membrane en termes de potentiel chimique et en déduire que :

$$\rho_{\text{eau}} V_{m,\text{eau}} g \Delta h = RT \ln \left( \frac{x_1^{\text{eau}}}{x_2^{\text{eau}}} \right),$$

où  $V_{m,\text{eau}}$  est le volume molaire de l'eau pure et  $\rho_{\text{eau}}$  sa masse volumique.

**Q35-** Indiquer quel est le côté le plus concentré en NaCl.

**Q36-**  $x_i^{\text{Na}^+}$  est la fraction molaire en ions  $\text{Na}^+$ . Montrer que  $x_i^{\text{Na}^+} = \frac{M_{\text{eau}}}{\rho_{\text{eau}}} c_{(i)}$ .

**Q37-** Dans le cas où l'un des côtés contient de l'eau pure, définir la pression osmotique  $\Pi$  et montrer que :

$$\Pi \approx 2RT c_{(i)}$$

où l'indice  $i$  correspond au côté concentré.

**Q38-** Toujours dans le cas où l'un des côtés contient de l'eau pure, calculer la valeur numérique (exprimée en bar) de la pression osmotique ainsi que la valeur numérique de la dénivellation  $\Delta h$  à 298 K pour une eau saumâtre de concentration en masse égale à  $6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  en NaCl.

#### L'osmose inverse

L'osmose inverse consiste à appliquer une pression sur le côté concentré afin d'inverser le mouvement de l'eau. Cette technique est utilisée pour produire de l'eau potable à partir d'eau salée.

**Q39-** Proposer un second schéma pour expliquer le phénomène.

**Q40-** Citer au moins deux inconvénients de l'osmose inverse lorsqu'elle est utilisée dans la production d'eau potable.

**Données :**  $R = 8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$   
 $g = 9,8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$   
 $\rho_{\text{eau}} = 1000 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$   
 $M_{\text{NaCl}} = 58,5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$



