

ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE LYON

Concours d'admission session 2020 Filière universitaire :
Second concours

COMPOSITION DE CHIMIE

Durée : 3 heures

L'usage de calculatrices électroniques de poche, à alimentation autonome, non imprimante et sans document d'accompagnement, est autorisé.

Les parties et sous-parties sont souvent largement indépendantes. Il est conseillé de lire attentivement l'énoncé dans sa globalité et de choisir pertinemment les questions à traiter.

Toutes les réponses devront être justifiées.

★ ★ ★

I. Les systèmes biologiques et les modèles bioinspirés

Dans la problématique de plus en plus importante du développement durable, il est aujourd'hui nécessaire d'adapter les réactions chimiques aux contraintes écologiques. De nombreux catalyseurs moléculaires ont été mis au point, avec un nombre de cycles catalytiques élevé et des réactions sélectives. Toutefois, ces catalyseurs sont souvent constitués d'un centre métallique de type iridium, palladium ou platine, qui sont des métaux onéreux non bio- ou éco-compatibles.

Au contraire, les systèmes biologiques sont capables d'effectuer une grande variété de réactions catalytiques (synthèse de biomolécules, métabolisation des nutriments, ...) dans des conditions physiologiques. Pour catalyser des réactions d'oxydation, on trouve de nombreuses enzymes contenant un métal non noble comme le fer, le manganèse ou le cuivre, et qui utilisent le dioxygène de l'air comme oxydant, une molécule abondante et recyclable.

Cependant, à l'état fondamental, la molécule de dioxygène est à l'état triplet ($S=1$) ce qui interdit, pour des raisons cinétiques, sa réaction avec des molécules organiques diamagnétiques ($S=0$). La nature réussit à surmonter cette interdiction à l'aide d'ions de métaux de transition dont l'état de spin permet une interaction avec le dioxygène afin de l'activer pour révéler son pouvoir oxydant. Pour cela, l'élément fer est particulièrement intéressant, présent chez de nombreuses métallo-enzymes, il possède un grand nombre de degrés d'oxydation et d'états de spin qui vont lui permettre d'activer efficacement O_2 . Par ailleurs, il est non toxique et extrêmement disponible dans la nature.

La nature est donc une source d'inspiration pour le développement de systèmes catalytiques efficaces et vertueux, basés sur ces principes.

I.1. Étude du cycle catalytique des enzymes α -cétoglutarates dépendantes

Les enzymes α -cétoglutarates dépendantes sont une famille d'enzymes où le site actif est constitué d'un ion de fer initialement dans un état d'oxydation +II, dans une géométrie pseudo octaédrique et coordonné par trois acides aminés qui sont deux histidines et un aspartate ou glutamate, ce qui constitue une face de l'octaèdre de coordination. La sphère de coordination est complétée par trois molécules d'eau, comme l'espèce A du cycle catalytique de la FIGURE 1.

Des études spectroscopiques et cristallographiques ont permis de déterminer un mécanisme global. Il a été montré que le fer est très peu réactif vis-à-vis du dioxygène. L'activation du fer vis-à-vis du dioxygène est possible par l'arrivée du cofacteur α -cétoglutarate (α -CG), dont la représentation en formule topologique est donnée en FIGURE 1, et qui conduit au départ de deux molécules d'eau. Le fer(II) devient pentacoordiné et est plus réactif vis-à-vis du dioxygène, espèce C du mécanisme de la FIGURE 1. La liaison formée entre le fer et le dioxygène initie le déclenchement du cycle catalytique.

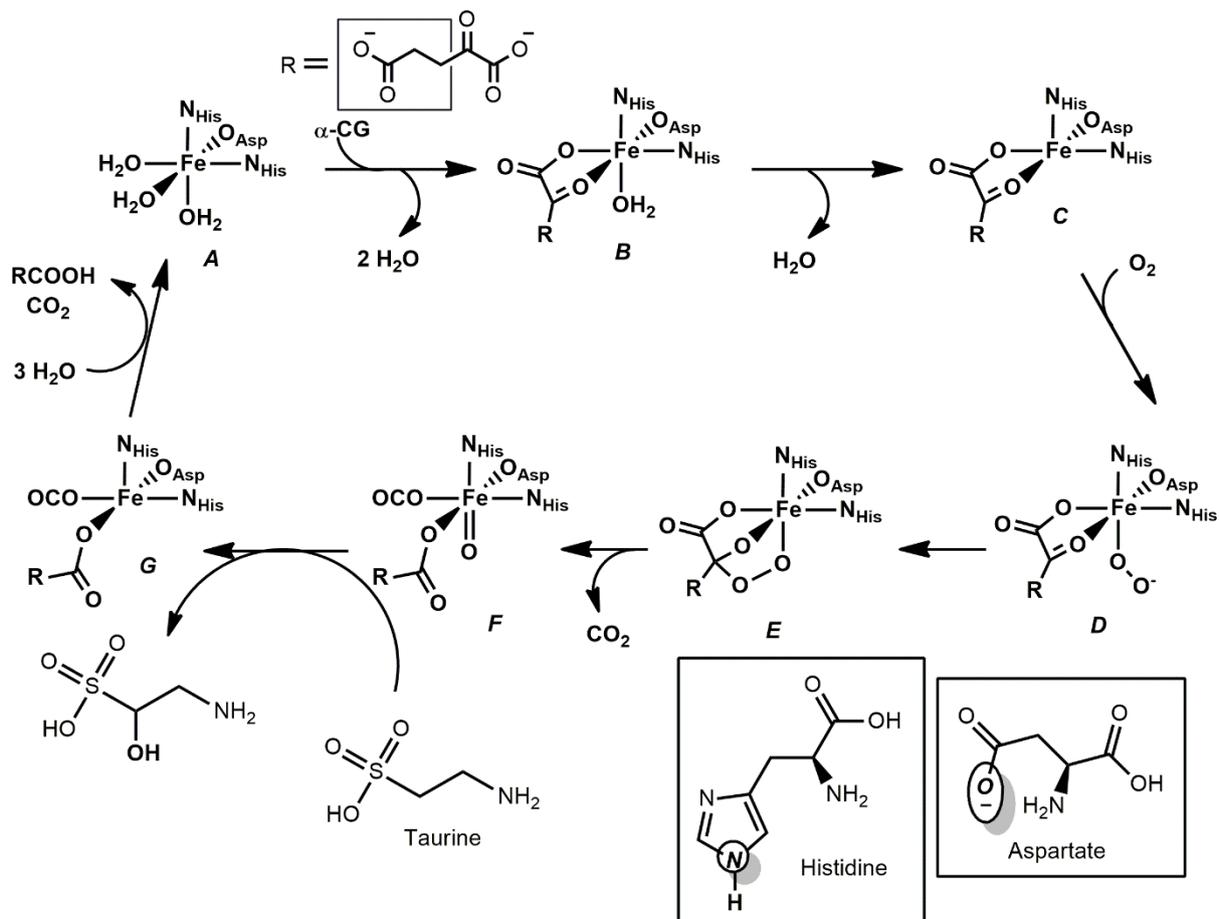


Figure 1 : Mécanisme proposé des enzymes α -cétoglutarates dépendantes. RH et α -CG désignent le substrat et le cofacteur α -cétoglutarate respectivement. Les atomes se coordonnant dans les acides aminés histidine et aspartate sont entourés dans les deux encadrés.

- Q.1.** Établir la configuration électronique de l'atome de fer dans son état fondamental.
- Q.2.** Justifier que le fer fait partie de la famille des métaux de transitions.
- Q.3.** Le fer est un métal réducteur. Prévoir, en justifiant la réponse, les deux degrés d'oxydation les plus stables que peut prendre le fer.
- Q.4.** Donner la définition d'un catalyseur et donner un exemple de réaction catalysée par un solide, et un exemple de réaction catalysée par un catalyseur en solution.
- Q.5.** Indiquer pour les intermédiaires C, D, F et G de la FIGURE 2, le nombre d'oxydation du centre métallique, sachant que le fer peut atteindre d'autres degrés d'oxydation que ceux calculés à la question 3.
- Q.6.** Lors du passage de F à G, le nombre d'électrons de valence diminue de 2 électrons. Nommer l'étape élémentaire qui permet de passer de l'espèce F à G.
- Q.7.** Établir l'équation de la réaction d'oxydation de la taurine à partir du cycle catalytique.

Sans chercher à mimer fidèlement la structure des sites actifs, différentes équipes de recherche se sont attachées à préparer des complexes non-hémiques dans le but d'oxyder les liaisons C-H et C=C de substrats organiques *via* la génération d'intermédiaires réactionnels analogues. Ces espèces sont

qualifiés de « modèles bioinspirés », par différence avec les « modèles biomimétiques » qui tentent de reproduire scrupuleusement la structure du site actif.

I.2. Les modèles bioinspirés

Un même ligand est dit pentadente s'il est coordiné au métal par 5 de ses atomes, et il est dit hexadente s'il est coordiné au métal par 6 de ses atomes. Les systèmes bioinspirés sont généralement constitués d'un ligand hexa- ou pentadente qui permet de stabiliser plusieurs degrés d'oxydation du fer (FIGURE 3). Les complexes précurseurs conduisent à la formation d'intermédiaires réactionnels de type $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$, $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{O-O}^-)$ et $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$. Ces intermédiaires sont stables dans des conditions opératoires bien précises (température, solvant, oxydant).

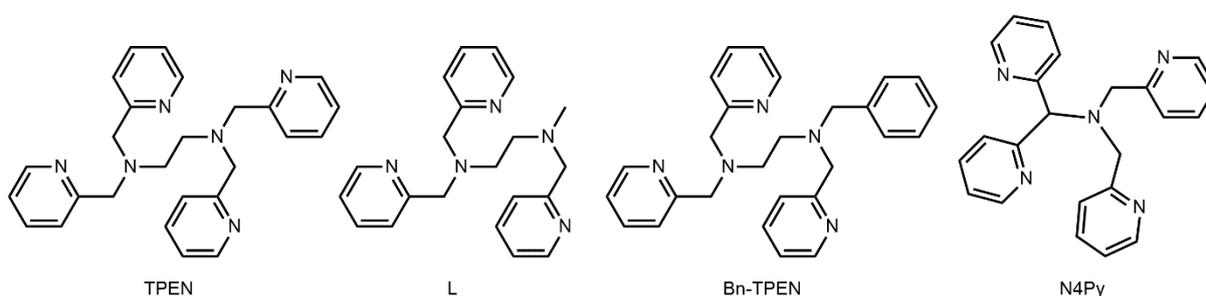
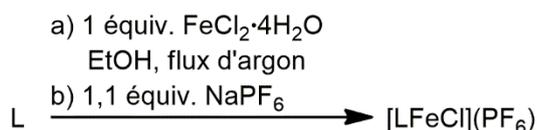


Figure 3 : Structures des ligands penta- et hexadentes.

Q.8. Pour chaque ligand présenté en FIGURE 3, identifier les atomes qui se lient au centre métallique. En déduire si les ligands sont penta- ou hexadentes.

Dans la suite, nous allons nous intéresser à la synthèse du complexe de fer(II) avec le ligand L dont le schéma de réaction est présenté ci-après.



La synthèse du complexe a été menée à température ambiante, soit à 25 °C.

À une solution de 347 mg (1,0 mmol) de ligand L dissous dans 10 mL d'éthanol absolu placée sous argon, sont ajoutés 200 mg (1,0 mmol) de $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. La solution initialement incolore devient jaune. Après 1 h sous vive agitation, sont ajoutés 185 mg (1,1 mmol) de sel hexafluorophosphate de sodium NaPF_6 . Il se forme alors par échange d'anions un précipité jaune. Après 30 min d'agitation, le précipité jaune est filtré puis rincé avec de l'éther diéthylique. Le sel de complexe $[\text{LFeCl}](\text{PF}_6)$ est obtenu avec un rendement de 50 %.

Q.9. Identifier l'ion complexe et donner la géométrie autour du centre métallique selon la méthode VSEPR. On considère que le ligand L est pentadente.

Q.10. Donner l'équation bilan de formation de l'ion complexe et exprimer la constante globale de formation β associée.

- Q.11.** Donner la relation entre la constante globale de formation de l'ion complexe β et l'enthalpie libre standard de réaction $\Delta_r G^\circ$.
- Q.12.** Calculer la constante globale de formation de l'ion complexe à partir des données thermodynamiques données en annexe.
- Q.13.** Commenter la valeur de l'entropie standard de complexation.
- Q.14.** Montrer dans quel sens il faut faire varier la température pour améliorer l'équilibre de complexation.
- Q.15.** Déterminer la valeur de $pPF_6 = -\log [PF_6^-]$, pour laquelle le complexe $[LFe^{II}Cl](PF_6)$ précipite et construire le diagramme d'existence du sel de complexe $[LFe^{II}Cl](PF_6)$. On considère que le rendement de complexation est de 100 %.
- Q.16.** À partir du diagramme d'existence du sel de complexe $[LFe^{II}Cl](PF_6)$, justifier l'addition du sel hexafluorophosphate de sodium $NaPF_6$.
- Q.17.** Le rendement global de la transformation est de 50 %. Proposer une explication et un moyen d'optimiser le rendement de cette synthèse.

Ce complexe $[LFe^{II}Cl]PF_6$ bioinspiré permet de générer des espèces hautement oxydantes qui sont capables d'oxyder le cyclohexane, l'anisole, le thioanisole ou encore le cyclooctène. Cependant la régiosélectivité est faible, et dans le cas du thioanisole, il n'a pas d'énantiosélectivité.

Pour envisager l'utilisation de ces complexes en synthèse organique, il est nécessaire de reproduire un environnement proche de celui des systèmes biologiques, en greffant de manière covalente le complexe bioinspiré dans une protéine. Une gêne stérique autour du site actif permettra une approche particulière des réactifs.

II. Synthèse du complexe bioinspiré en vue d'un couplage covalent dans une protéine

Afin d'induire une énantiosélectivité lors des réactions d'oxydation avec le complexe bioinspiré, une équipe de chercheurs de l'Université Paris Saclay a, en 2015, effectué un greffage covalent du complexe dans la β -lactoglobuline, une protéine qui se trouve dans le lait. L'intérêt de travailler avec cette protéine réside dans le fait que sa structure est précisément connue et qu'elle présente un acide aminé cystéine réactif (Cys). La structure de la protéine ainsi que la structure de l'acide aminé cystéine sont représentées en FIGURE 4.

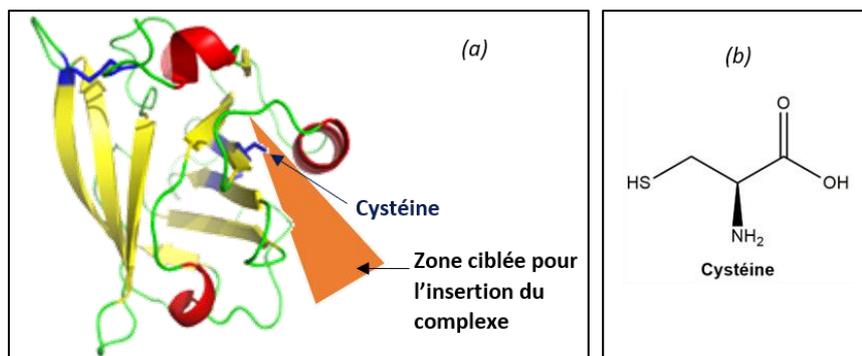


Figure 4 : (a) Structure résolue par diffraction des rayons X de la β -lactoglobuline bovine. En bleu, les cystéines. (PDB : 1BSQ). (b) Structure de la cystéine.

La cystéine est un acide aminé qui présente une fonction thiol. L'atome de soufre portant deux doublets non liants, il est envisageable d'utiliser ses propriétés nucléophiles pour le faire réagir avec un électrophile afin de créer une liaison covalente. Le complexe sera ainsi fixé de manière covalente dans la protéine.

Afin de réaliser ce greffage, il a été nécessaire de synthétiser un ligand présentant une fonction maléimide qui présente un site électrophile.

II.1. Synthèse du ligand

La réaction de 2 équivalents de pyridine carboxaldéhyde **1** avec 1 équivalent d'éthylène diamine **2** par chauffage à reflux d'éthanol (EtOH) sous flux d'argon donne l'imine **3** qui après addition du tétraborohydure de sodium conduit après traitements au bispicen **4** avec un rendement de 60 % (FIGURE 5).

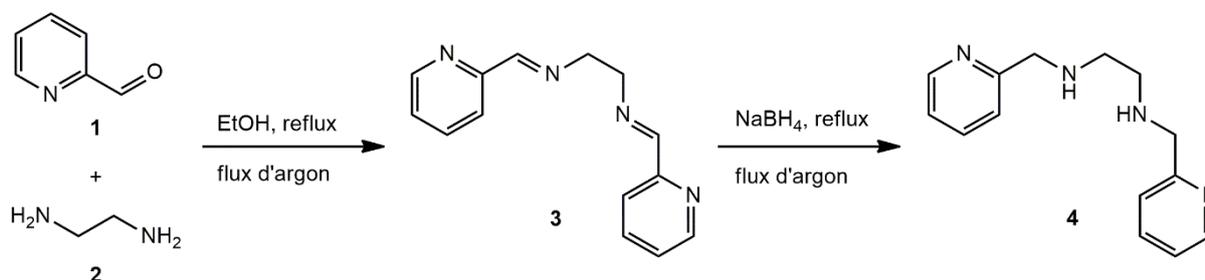


Figure 5

Q.18. Proposer un mécanisme pour l'étape **1 + 2** \rightarrow **3**.

Q.19. Indiquer la raison pour laquelle la synthèse est menée sous flux d'argon.

Q.20. Justifier le type de réaction qui a lieu lors de l'ajout du tétraborohydure de sodium. *Le mécanisme n'est pas attendu.*

La formation de l'aminal **5** a lieu en présence d'éther diéthylique et de quelques gouttes de méthanol qui permettent de solubiliser le bispicen **4**, comme indiqué FIGURE 6.

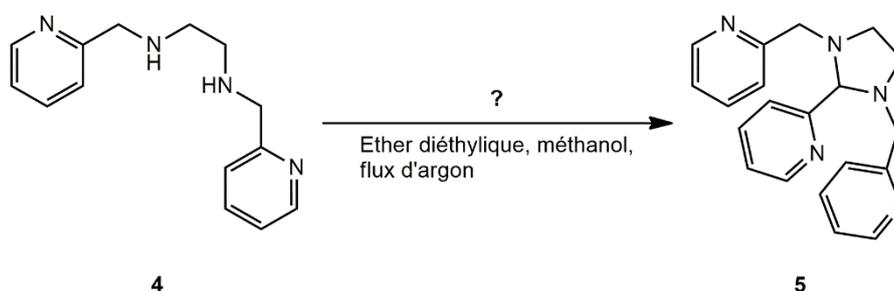


Figure 6

Q.21. Indiquer les interactions intermoléculaires qui permettent la solubilisation du composé **4** dans le méthanol.

Q.22. Par analogie avec les réactions d'acétalisation entre un diol et un groupe carbonyle, proposer un réactif pour l'obtention du composé **5** ainsi que le mécanisme de sa formation à partir du bispicen **4**.

Q.23. Évaluer, en justifiant de la réponse, le signe de l'entropie standard de réaction $\Delta_r S^\circ$.

Le composé **5** est mis à réagir avec du cyanoborohydrure de sodium auquel est ajouté au goutte à goutte de l'acide trifluoroacétique (FIGURE 7).

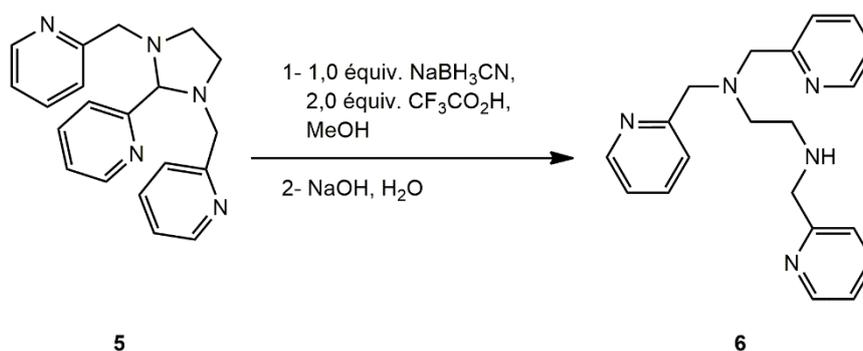


FIGURE 7

Q.24. Schématiser la polarisation de la liaison C-F dans l'acide trifluoroacétique. Comparer l'acidité de cet acide par rapport à l'acide acétique CH_3COOH .

Q.25. Proposer un mécanisme permettant l'obtention du trispicen amine **6**.

Pour réaliser l'allongement de la chaîne carbonée sur laquelle sera fixée la fonction maléimide qui permettra le greffage covalent du complexe dans la protéine, le composé **6** a été mis en présence de *N*-(2-bromoéthyl)phtalimide, d'iodure de potassium et de carbonate de potassium dans un mélange tétrahydrofurane-acétonitrile porté au reflux. Après traitements, l'huile brune obtenue est directement engagée dans la formation de l'amine primaire **8** dans les conditions réactionnelles précisées en FIGURE 8. Après une nuit de synthèse lors de l'étape qui permet de transformer le composé **7** en molécule **8** en présence d'hydrazine NH_2NH_2 , se forme un précipité blanc dans une solution jaune. Le précipité est le sous-produit de la réaction qui a pour formule brute $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$.

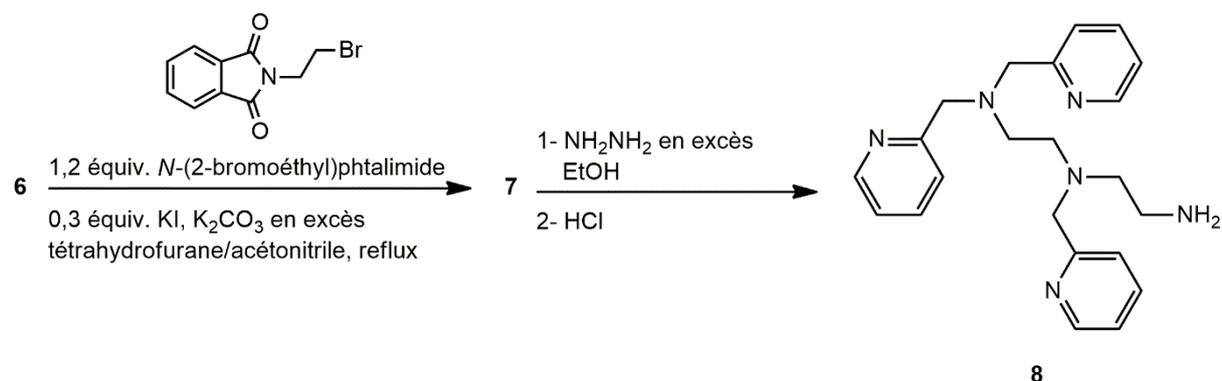


Figure 8

Q.26. Rappeler ce qu'est un nucléofuge. Comparer la nucléofugacité des ions bromure Br^- et iodure I^- . Conclure sur le rôle de KI dans l'étape $6 \rightarrow 7$.

- Q.27.** Donner la structure de **7** et, en vous basant sur les valeurs de pK_A données en annexe, écrire son mécanisme de formation.
- Q.28.** Sachant qu'au cours de la formation du composé **8**, il y a formation à trois reprises d'ions ammoniums secondaires différents, proposer un mécanisme réactionnel. Une analogie sur la réactivité des dérivés d'acide pourrait être profitable.
- Q.29.** Sur le spectre infrarouge de la molécule **8** sont observées plusieurs bandes : 3422, 3225, 3031, 2905, 1621, 1533, 1024, et 742 cm^{-1} . Attribuer les différentes bandes de vibration.

La dernière étape permettant l'obtention du ligand, qu'on notera L' , est réalisée avec un montage Dean-Stark dans les conditions précisées en FIGURE 9.

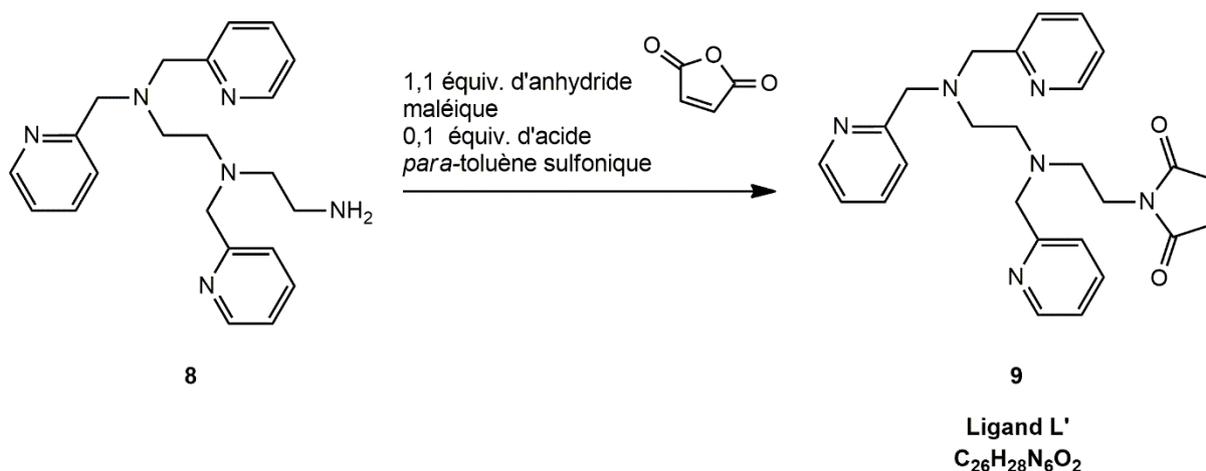


Figure 9

- Q.30.** Dans la dernière étape de la synthèse est utilisé du *para*-toluènesulfonate de pyridinium (ou tosylate de pyridinium). Donner la valence du soufre dans ce sel ainsi que le schéma de Lewis des deux ions polyatomiques qui forment ce sel. Commenter.
- Q.31.** Justifier l'utilisation du montage Dean-Stark par l'écriture du mécanisme réactionnel de la formation du ligand L' .
- Q.32.** Le spectre RMN ^1H (CDCl_3 à 400 MHz) du ligand L' présente plusieurs signaux qui sont rassemblés dans le TABLEAU 1. Interpréter au mieux les signaux RMN. On ne fera pas de distinction entre les différents protons aromatiques.

Tableau 1 : Signaux RMN ^1H du ligand L'

Déplacement chimique (ppm)	Multiplicité	Intégration
2,55 – 2,70	multiplet	6
3,51	triplet	2
3,66	singulet	2
3,73	singulet	4
6,58	singulet	2
7,09	multiplet	3
7,18	doublet	3
7,49	triplet de doublet	3
8,43	doublet	3

II.2. Caractérisation du complexe

La synthèse du sel de complexe $[L'Fe^{II}Cl](PF_6)$ a été effectuée comme celle décrite pour les modèles bioinspirés I.1..

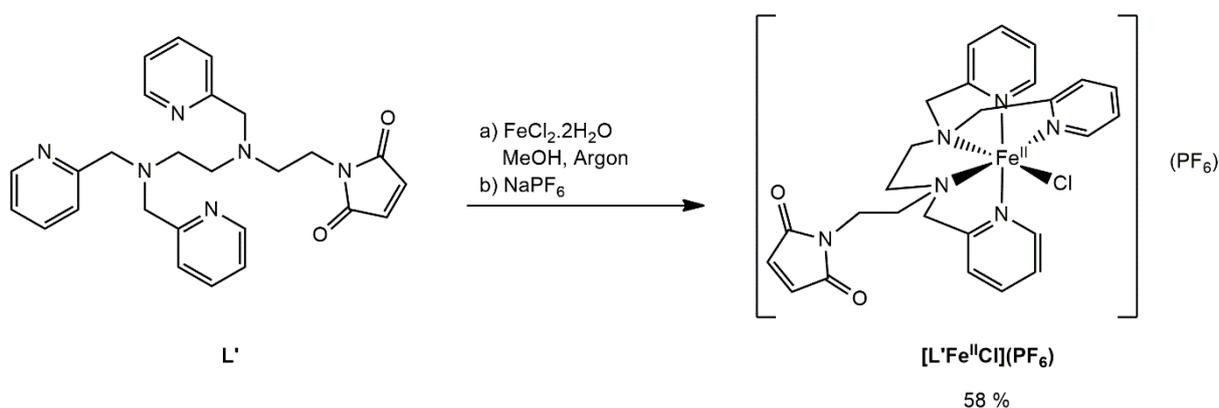


Figure 11

Le sel de complexe isolé a ensuite été caractérisé par diffraction des rayons X (à l'état solide) et par spectrométrie de masse (en solution).

Le sel de complexe cristallise à température ambiante dans une maille orthorhombique (les trois vecteurs de base sont orthogonaux) de paramètres de maille $a = 257$ pm, $b = 82$ pm et $c = 272$ pm. La maille selon les trois axes a , b et c sont en annexe.

Q.33. Donner la nature des interactions à l'origine de la cohésion à l'état solide de ce cristal.

Q.34. À partir de la maille représentée en annexe, dire combien d'unités de sel de complexe sont présentes par maille.

Q.35. Calculer la masse volumique du solide cristallin.

La spectrométrie de masse permet d'étudier des petites molécules par mesure de leur masse. Une petite quantité d'échantillon est vaporisée et ionisée pour donner des cations. Les cations sont ensuite triés en fonction du rapport masse/charge (m/z), puis détectés.

Différents ions complexes ont été identifiés par les pics observés sur le spectre, présentant la même formulation de base : $[L'Fe]$, indiquant que la complexation a bien eu lieu.

Sur la FIGURE 12 est présenté un zoom de spectre de masse correspondant au massif isotopique de l'ion complexe $[L'Fe^{II}Cl]^+$. Le pic dont l'intensité est la plus grande correspond à l'ion moléculaire composé des isotopes les plus abondants de chaque élément. Le décalage vers des valeurs de m/z plus faible ou plus grand est dû à une composition isotopique différente et se traduit par des intensités de pic plus faibles.

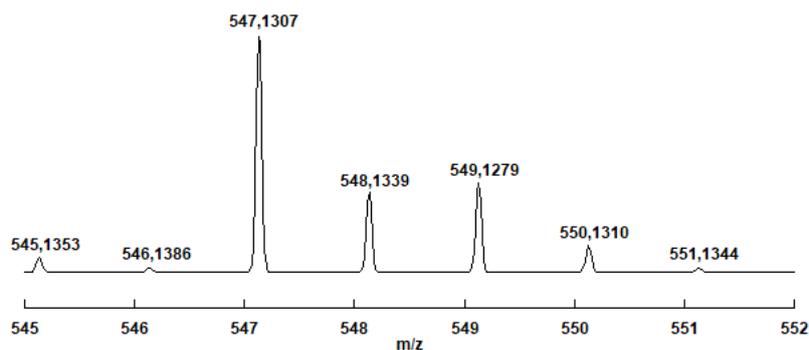


Figure 12 : Spectre de masse (ESI, mode positif) du complexe $[L'Fe^{II}Cl]^+$ [Formula : C 26 H 28 Cl Fe N 6 O 2].
La masse m est exprimée en unité de masse atomique u .

- Q.36.** Rappeler la définition d'isotopes.
- Q.37.** À partir du schéma suivant, donner la composition du noyau de l'atome de fer-56.
- Q.38.** À partir des masses isotopiques et des abondances isotopiques données en annexe, déterminer la composition isotopique correspondant aux 3 pics les plus intenses sur le spectre de masse de la FIGURE 12.

Le complexe étant caractérisé, il est possible de procéder au couplage covalent du complexe $[L'Fe^{II}Cl]^+$ dans la β -lactoglobuline.

III. Couplage covalent du complexe dans la protéine

III.1. Greffage covalent

Avant de tenter le greffage du complexe $[L'Fe^{II}Cl]^+$ avec la cystéine réactive de la β -lactoglobuline et afin de vérifier que la fonction maléimide est bien active, l'équipe a testé la réaction de couplage avec un thiol.

La réaction utilisée est une addition de Michael, qui permet normalement d'allonger la chaîne carbonée. Nous allons étudier dans un premier temps une addition de Michael plus classique en FIGURE 13.

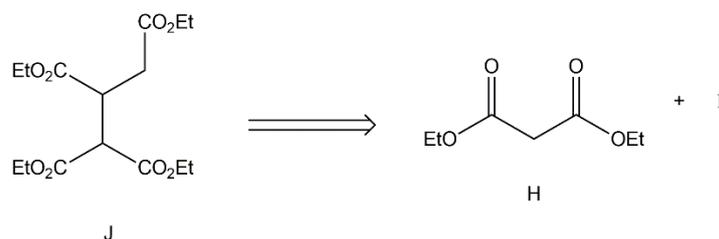


Figure 13 : Schéma rétrosynthétique de l'obtention de la molécule J

- Q.39.** Donner la structure de la molécule I.
- Q.40.** Écrire le mécanisme permettant de passer au composé J.

Le schéma réactionnel de la réaction entre le L' et le thioheptanol est représenté en FIGURE 14.

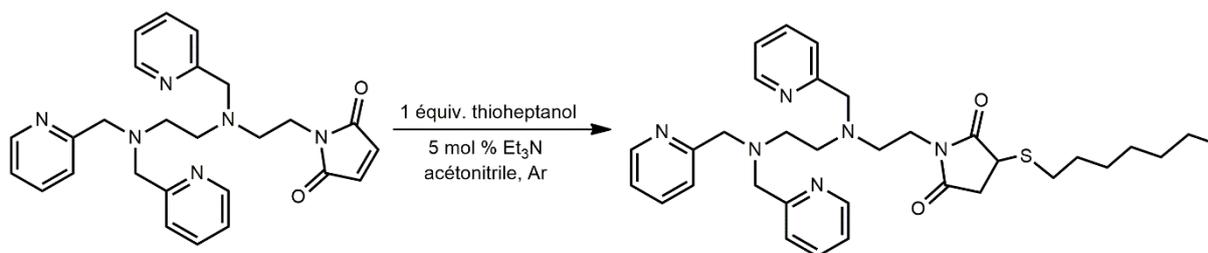


Figure 14

Q.41. Montrer en proposant un mécanisme par analogie avec ce qui précède, que la transformation chimique est du type « addition de Michael ».

La réaction de couplage fonctionnant correctement avec la réaction teste, le complexe $[L'Fe^{II}Cl]^+$ a été greffé dans la β -lactoglobuline dans une solution tampon phosphate de concentration 10 mmol.L^{-1} .

III.2. Quantification de la métalloenzyme artificielle en solution

Afin de déterminer la concentration de la solution en métalloenzyme artificielle, une méthode basée sur la spectroscopie UV-visible a été mise au point. Cette méthode a nécessité la mesure de l'absorbance d'une solution du complexe dans la protéine à différentes quantités d'ions cyanure ajoutées.

Le dosage a été effectué sur le complexe modèle $[LFe^{II}Cl]^+$ par ajout de petites fractions de CN^- (FIGURE 15), et a été suivi par spectroscopie UV-visible et électrochimie.

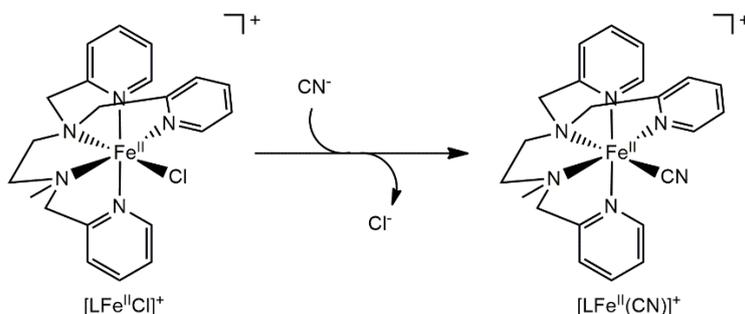


Figure 15 : Échange de ligand

L'étude a été menée dans une solution aqueuse tamponnée par une solution de phosphate salin composé de chlorure de sodium, de chlorure de potassium, de dihydrogénophosphate de potassium et d'hydrogénophosphate de sodium afin de se placer dans les conditions utilisées pour l'étude de la métalloenzyme artificielle.

Q.42. Quel est le rôle d'une solution tampon ?

Q.43. L'acide phosphorique est un triacide dont les pKa sont 2,15, 7,20 et 12,3. Donner le diagramme de prédominance.

Q.44. Écrire l'équation du couple acido-basique dihydrogénophosphate/ hydrogénophosphate et exprimer la constante d'acidité associée.

Q.45. Sachant que la solution tampon est à une concentration de $10.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ en d'hydrogénophosphate de sodium et $1,58.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ en dihydrogénophosphate de potassium, vérifier que la solution tampon utilisée est à pH 8.

III.2.1. Étude des orbitales moléculaires du ligand CN^-

Afin de pouvoir interpréter les spectres obtenus par spectroscopie UV-visible présenté en FIGURE 18, nous allons dans un premier temps étudier le ligand cyanure CN^- à partir du diagramme d'orbitales moléculaires de CN^- représenté en FIGURE 16.

Q.46. Attribuer à chaque orbitale moléculaire son étiquette : σ_1 , π_1 , σ_2 , π_2 , σ_3 , σ_4 et préciser leur caractère liant, non-liant ou antiliant. À partir du diagramme d'orbitales moléculaires représenté FIGURE 16, établir la configuration électronique de l'ion CN^- à l'état fondamental.

Q.47. Comparer le modèle de Lewis au modèle des orbitales moléculaires.

Q.48. Identifier les orbitales frontalières de ce ligand. En déduire, sous contrôle frontalier, par quel atome se lie le ligand CN^- .

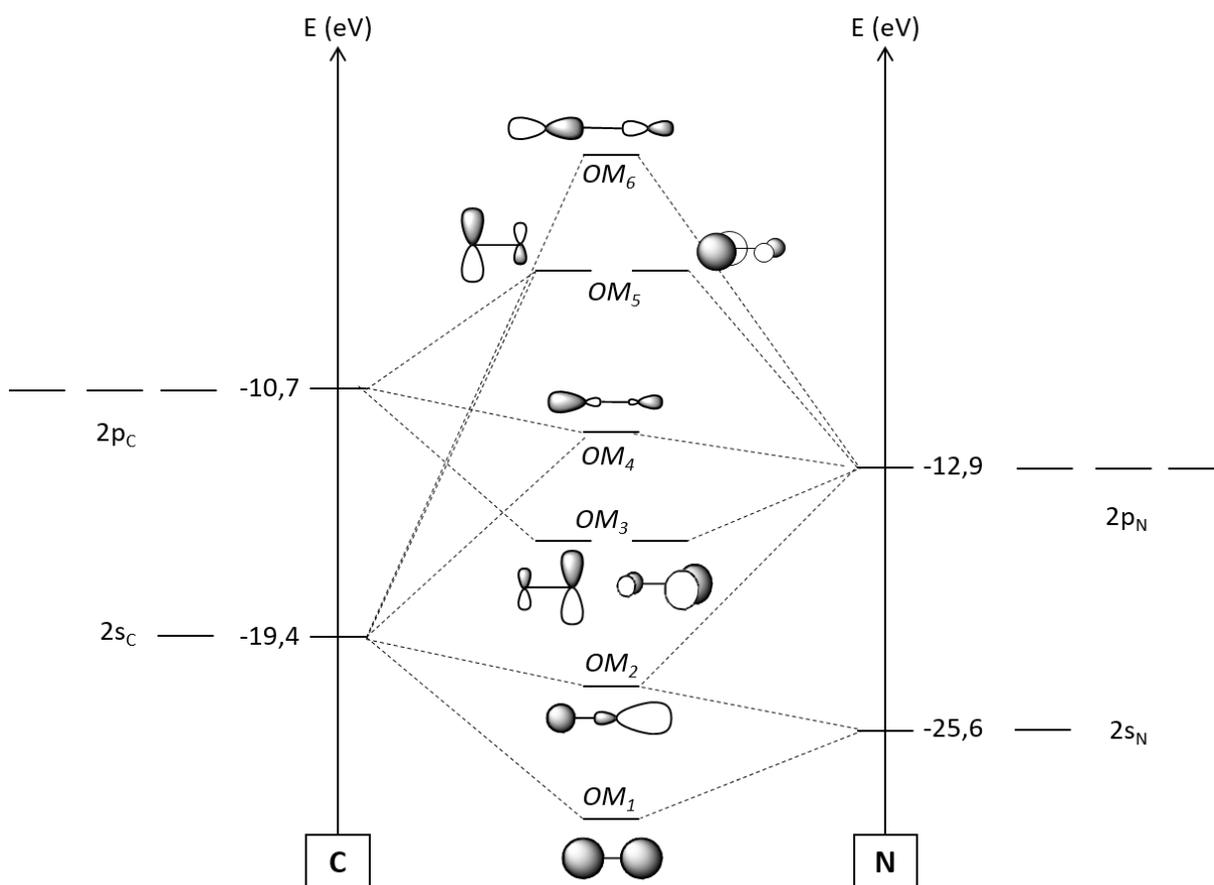


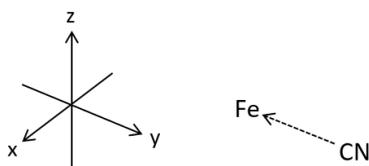
Figure 16 : Diagramme d'orbitales moléculaire de CN^-

III.2.2. Étude du complexe de coordination

Dans un premier temps, seule l'interaction σ entre le fer et le ligand CN^- est prise en compte, ce qui revient à étudier le complexe FeH où le ligand « hydrogène », placé sur l'axe de coordonnée y , modélise le ligand CN^- .

Q.49. Justifier qu'on parle de "levée de dégénérescence" pour les orbitales d lors de la complexation. Identifier le(s) paramètre(s) qui influe(nt) sur l'évolution énergétique des orbitales d lors de la complexation.

Cependant, à la différence du ligand hydrogène, le ligand cyanure met en jeu des interactions de type π lors de sa fixation au fer. On étudie toujours l'interaction entre l'ion Fe^{2+} et l'ion cyanure CN^- approchant selon l'axe y .

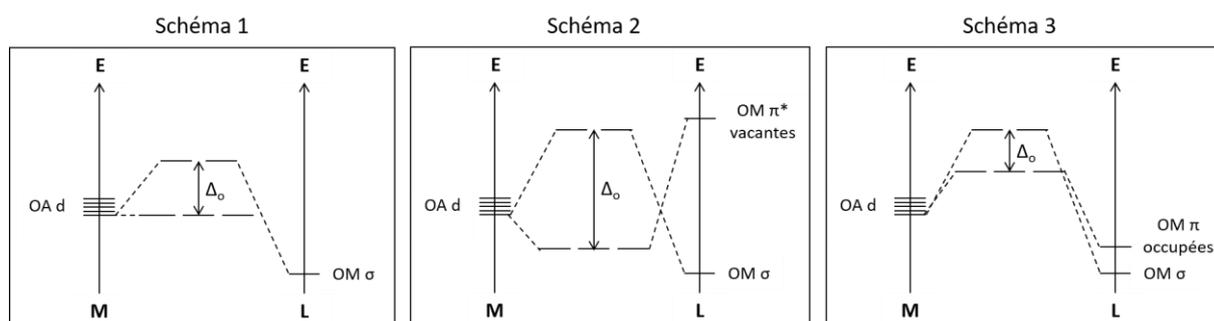


Q.50. Identifier les orbitales d du fer susceptibles d'interagir avec les deux orbitales frontalières du ligand CN^- .

Q.51. Expliquer par une approche orbitale la coordination du système π du ligand cyanure avec le fer.

Q.52. Qualifier, en justifiant la réponse, la nature (σ -donneur ou -accepteur, π -donneur ou -accepteur) du ligand cyanure.

Q.53. Parmi les schémas ci-dessous celui qui rend le mieux compte des interactions mises en jeu entre le métal et le ligand cyanure L' . Pour cela, il est possible de faire l'approximation qu'on étudie le complexe ML'_6 .



Q.54. Identifier, parmi les schémas ci-dessus, celui qui rend le mieux compte des interactions mises en jeu entre le métal et le ligand chlorure Cl^- .

Lors de l'échange de ligand, la coloration de la solution change. Les spectres obtenus par spectroscopie d'absorption électronique UV-visible des espèces $[\text{LFe}^{\text{II}}\text{Cl}]^+$ et $[\text{LFe}^{\text{II}}(\text{CN})]^+$ ont été enregistrés, avec des concentrations en ion complexe à $2,0 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, et dans des cuves de 1 cm de trajet optique. Les spectres sont présentés en FIGURE 17.

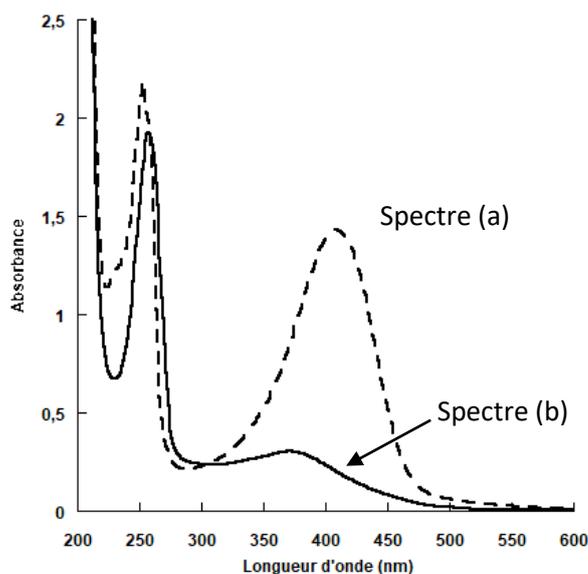


Figure 17 : Spectre d'absorption électronique UV-visible des complexes $[LFe^{II}Cl]^+$ et $[LFe^{II}(CN)]^+$ dans le tampon phosphate.

- Q.55.** Les transitions électroniques responsables de la couleur de chacune des deux solutions ont pour origine des transitions électroniques entre les orbitales d du métal. Cet écart varie en fonction du type de ligand comme il a été vu aux questions **Q.53** et **Q.54**. Calculer l'énergie ΔE , en eV, des deux transitions électroniques correspondant au Δ_o (cf. FIGURE 16) sachant qu'on a l'égalité $\Delta_o = \Delta E$.
- Q.56.** Attribuer les spectres aux espèces $[LFe^{II}Cl]^+$ et $[LFe^{II}(CN)]^+$ et calculer leur coefficient d'absorption molaire dans le tampon phosphate.
- Q.57.** L'échange de ligand a été fait dans le tampon phosphate après fixation du complexe dans la protéine. L'absorbance maximale est de 0,14. En considérant que le coefficient d'absorption molaire du complexe $[LFe^{II}(CN)]^+$ est le même en solution et dans le biohybride pour un tampon donné, déterminer la concentration de la solution de métalloenzyme artificielle obtenue.

Cette méthode couplée a permis de vérifier la coordination unique d'un ligand CN^- et de connaître la concentration des solutions de β -lactoglobuline- (LFe^{II}) obtenues.

III.2.3. Étude de la labilité des ligands Cl^- et CN^-

Pour justifier que l'ion cyanure CN^- est moins labile que l'ion chlorure Cl^- , nous allons étudier les diagrammes E-pL du fer pour ces deux ligands (FIGURE 18). La concentration de trace est prise à $C_{tra} = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot L^{-1}$. Les espèces du fer considérées sont $Fe(s)$, Fe^{2+} , Fe^{3+} , $[FeCl]^+$, $[FeCl_2]^+$, $[FeCl]^{2+}$, $[Fe(CN)_6]^{3-}$ et $[Fe(CN)_6]^{4-}$.

- Q.58.** Associer chacune des espèces aux domaines correspondant dans le diagramme présenté en FIGURE 18. Préciser la nature des domaines (existence ou prédominance).
- Q.59.** Déterminer à l'aide du diagramme la valeur des potentiels standard $E^\circ(Fe^{2+}/Fe)$ et $E^\circ(Fe^{3+}/Fe^{2+})$.

- Q.60.** Déterminer à l'aide du diagramme la valeur de la constante de formation globale du complexe $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ dont l'équation bilan associée est $\text{Fe}^{2+} + 6 \text{CN}^- \rightarrow [\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$.
- Q.61.** Exprimer l'équation de la droite séparant les domaines notés E et G.
- Q.62.** À l'aide des diagrammes, expliquer que la substitution du ligand chlorure par le cyanure soit favorisée.

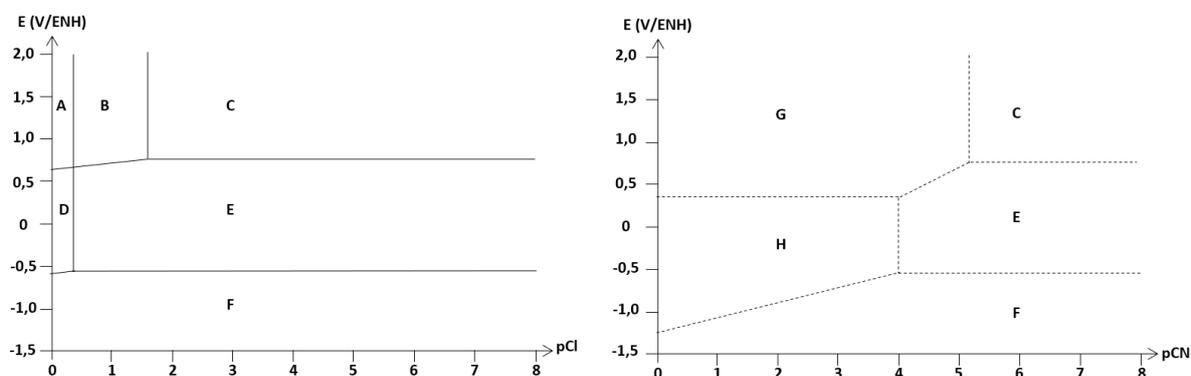


Figure 18 : Diagramme E-pCl (à gauche) et E-pCN (à droite).
Concentration de tracé $[\text{Fe}] = 1,0 \text{ mmol.L}^{-1}$, à 298 K.

IV. Application

Cette métalloenzyme artificielle a la même réactivité que le complexe bioinspiré. Elle est capable d'oxyder des alcanes, des alcènes, des aromatiques et des thiois. Il a été notamment montré que lors de l'oxydation du thioanisole en sulfoxyde, il y a un excès énantiomérique (FIGURE 19), qui est dû à un équilibre lent entre les deux énantiomères.

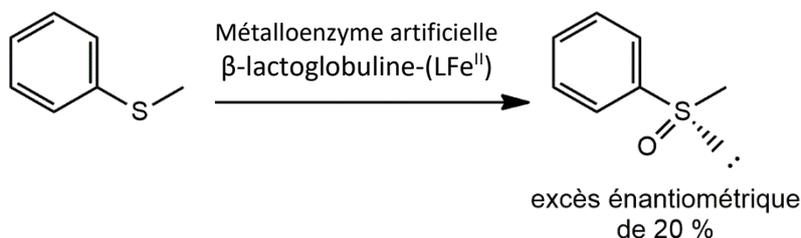


Figure 19

Dans cette dernière partie, nous allons étudier la synthèse d'une molécule candidate pour être agent thérapeutique du VIH, qui implique une oxydation asymétrique d'un thioéther, réalisée par une équipe de chercheurs japonais en 2005.

Le schéma rétrosynthétique est présenté FIGURE 20.

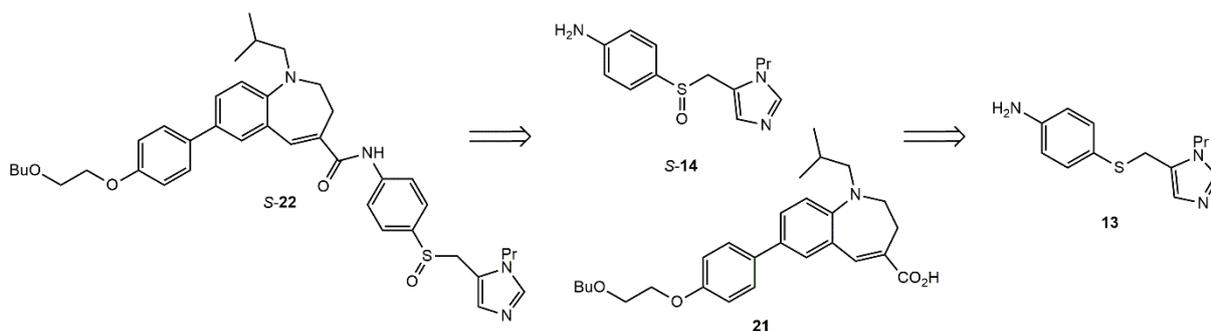


Figure 20

La première étape de cette synthèse est l'obtention du mélange racémique *rac-14* qui est proposée FIGURE 21.

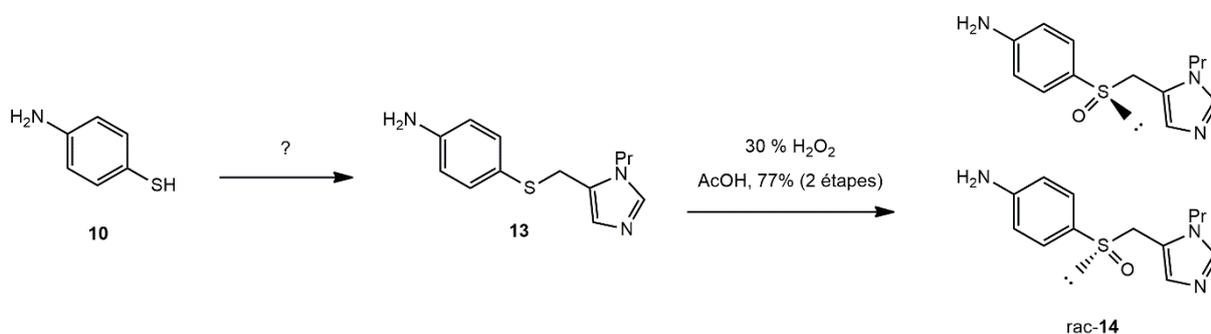


Figure 21

- Q.63.** Proposer des conditions opératoires permettant l'obtention du thioéther **13**.
- Q.64.** Donner la relation d'isomérisie des deux espèces constituant *rac-14* et dire si le mélange *rac-14* est optiquement actif.
- Q.65.** Identifier le sulfoxyde du mélange *rac-14* de configuration absolue *S*, en justifiant la réponse. On notera qu'un doublet non-liant est de priorité minimale.

La seconde étape, détaillée en FIGURE 22, consiste à isoler l'espèce *S-14* en utilisant l'acide di-*para*-toluoyl-*D*-tartrique (*D*-PTTA) dans une solution aqueuse de 1,2-diméthoxyéthane (DME).

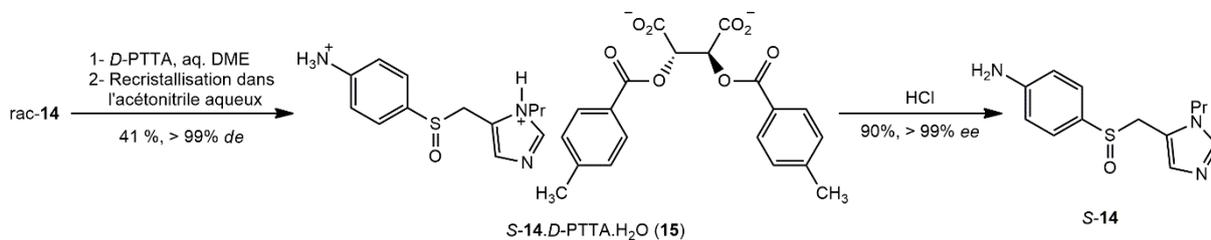


Figure 22

- Q.66.** Nommer la technique permettant de passer du mélange racémique **14** au composé *S-14* décrite en figure 22. En expliciter le principe.

Le composé **21** est obtenu en une seule étape dans du tétrahydrofurane anhydre. Les réactifs sont ajoutés dans un certain ordre pour former des intermédiaires réactionnels successifs. Le schéma réactionnel est présenté en FIGURE 23.

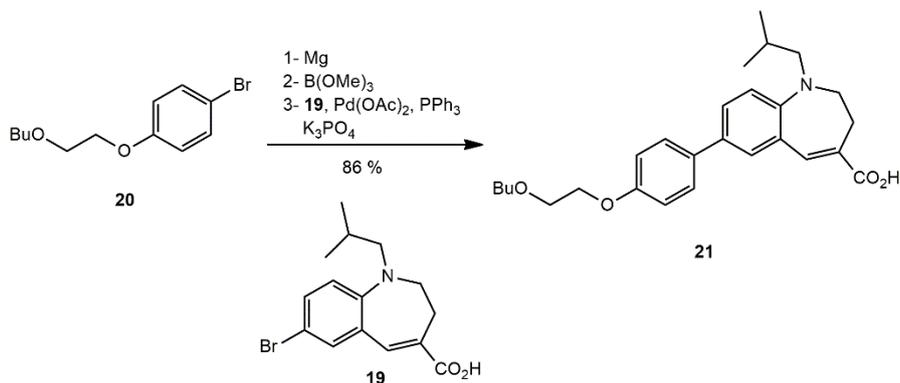


Figure 23

- Q.67.** Le solvant utilisé lors de l'ajout de magnésium solide en présence du composé **20** est du tétrahydrofurane, ou *cyclo-oxapentane*. Justifier son emploi dans cette étape.
- Q.68.** Donner la structure de l'intermédiaire **a** formé avant l'introduction du triméthylborate B(OMe)₃ et proposer un mécanisme de réaction entre cet intermédiaire et B(OMe)₃.

Les réactifs pour réaliser le couplage de Suzuki sont finalement ajoutés (**19**, Pd(OAc)₂, PPh₃ et K₃PO₄). Le mécanisme de ce couplage est proposé en FIGURE 24.

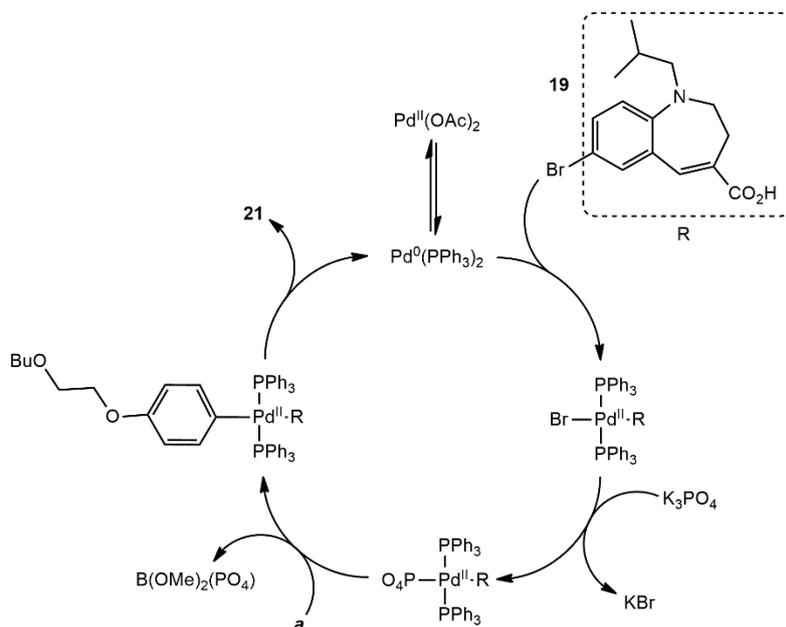


Figure 24 : Cycle catalytique de la réaction de couplage de Suzuki.

- Q.69.** Préciser quelle est l'espèce catalytique.

La dernière étape de cette synthèse permet d'obtenir la molécule d'intérêt **S-22**.

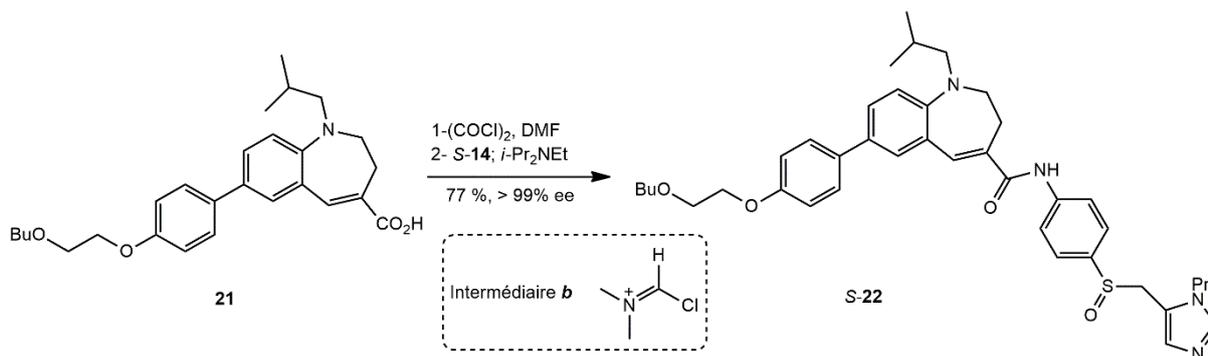


Figure 25

- Q.70.** Lorsqu'on mélange le chlorure d'oxalyle (COCl)₂ avec du *N,N*-diméthylformamide (DMF), il se forme l'intermédiaire **b** dont la structure est donnée en FIGURE 25. Proposer un mécanisme de formation de cet intermédiaire, sachant que les sous-produits de cette réaction sont du dioxyde de carbone et du monoxyde de carbone.
- Q.71.** L'intermédiaire **b** réagit ensuite avec le composé **21**, conduisant à la formation d'un chlorure d'acyle. Écrire l'équation-bilan qui permet l'obtention du chlorure d'acyle.
- Q.72.** Le chlorure d'acyle réagit ensuite avec l'amine S-14 en présence de diisopropyléthylamine. Proposer un mécanisme de formation du composé S-22.
- Q.73.** Précisez la(les) étape(s) de synthèse qui serait(aient) remplacée(s) par l'utilisation de la métalloenzyme artificielle.

Annexes

Données

- Constante d'Avogadro : $N_A = 6,023 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- Constante de Planck : $h = 6,626 \cdot 10^{-34} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$
- Célérité de la lumière dans le vide : $c = 3,00 \cdot 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$
- Constante des gaz parfaits : $R = 8,314 \text{ SI}$
- Constante de Faraday : $F = 96\,500 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$

- Nombre de protons : $Z(\text{H}) = 1$; $Z(\text{C}) = 6$; $Z(\text{N}) = 7$; $Z(\text{O}) = 8$; $Z(\text{Na}) = 11$; $Z(\text{Cl}) = 17$; $Z(\text{Fe}) = 26$
- Masses molaires atomiques ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$) : $M(\text{H}) = 1,0$; $M(\text{C}) = 12,0$; $M(\text{N}) = 14,0$; $M(\text{O}) = 16,0$; $M(\text{Na}) = 23,0$; $M(\text{Cl}) = 35,5$; $M(\text{Fe}) = 55,5$
- Masses molaires moléculaires ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$) : $M(\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}) = 199$; $M(\text{L}) = 347$; $M(\text{NaPF}_6) = 168$; $M(\text{L}') = 456,54$

- $\text{p}K_A(\text{R}_3\text{N}^+\text{H}/\text{R}_3\text{N}) = 10-11$
- $\text{p}K_A(\text{R-SH}/\text{R-S}^-) = 10-11$
- $\text{p}K_A(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}) = 10,3$
- $\text{p}K_A(\text{R}_2\text{NH}/\text{R}_2\text{N}^-) = 36$

Données thermodynamiques

- Enthalpie libre de complexation : $\Delta_r G^\circ = -14,3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
- Enthalpie de complexation : $\Delta_r H^\circ = -25,4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
- Entropie de complexation : $\Delta_r S^\circ = -37,2 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
- Produit de solubilité du complexe $[\text{LFe}^{\text{II}}\text{Cl}](\text{PF}_6)$: $K_s = 6,3 \cdot 10^{-9}$ à 25°C

Électronégativité de quelques éléments chimiques sur l'échelle de Pauling

H 2,20						He -	
Li 0,98	Be 1,57	B 2,04	C 2,55	N 3,04	O 3,44	F 3,98	Ne -
Na 0,93	Mg 1,31	Al 1,61	Si 1,90	P 2,19	S 2,58	Cl 3,16	Ar -
K 0,82	Ca 1,00	Ga 1,81	Ge 2,01	As 2,18	Se 2,55	Br 2,96	Kr -

Abondance et masse isotopique de différents éléments chimiques. $1 u = 1,660\ 538\ 921 \cdot 10^{-27}$ kg

Isotope	Abondance (pourcentage molaire)	Masse isotopique (u)
^1H	99,98 %	1,00782503
^{12}C	98,93 %	12,0000000
^{13}C	1,07 %	13,00335483
^{14}N	99,636 %	14,0030740
^{16}O	99,757 %	15,9949146
^{35}Cl	75,760 %	34,9688527
^{37}Cl	24,240 %	35,9683070
^{54}Fe	5,845 %	53,9396105
^{56}Fe	91,754 %	55,9349375
^{57}Fe	2,119 %	56,9353940

Sélection de bandes IR

Les données spectroscopiques indiquées pour la spectroscopie IR correspondent aux nombres d'onde des maxima des bandes observées.

Type de liaison	σ (cm ⁻¹)
O-H alcool	3200 – 3700
N-H amine primaire (1° bande)	3300 - 3500
N-H amine primaire (2° bande)	3200 – 3400
N-H amine secondaire	3100 – 3500
O-H acide carboxylique	2500 – 3200
C-H (H aromatique)	3000 – 3100
C-H (H alcène)	3030 – 3080
C-H (H alkyle)	2800 – 3000
C-H (H aldéhyde)	2750 – 2900
C=O (ester)	1700 – 1750
C=O (dérivé carbonylé)	1650 – 1730
C=O (acide carboxylique)	1680 – 1710
C=C (alcène)	1625 – 1685
C=N	1600 - 1680
N-H amine primaire	1550 – 1650
N-H amine secondaire	1500 – 1600
C=C (aromatique)	1450 – 1600
CH ₂ et CH ₃	1350 – 1470
C-O (alcool tertiaire)	1110 – 1220
C-O (alcool secondaire)	1050 – 1160
C-N	1020 – 1220
C-O (alcool primaire)	1000 – 1080
C-O (éther)	1050 – 1170
N-H amine primaire	650 – 900
N-H amine secondaire	650 – 900
C-Br	600 – 750
(CH ₂) _{n>4}	720 – 740

Maille élémentaire du sel complexe $[L'Fe^II Cl](PF_6)$ selon l'axe *b* (en haut), l'axe *a* (en bas à gauche) et l'axe *c* (en bas à droite)

Représentation des atomes : carbone en gris, azote en bleu, fer en orange foncé, oxygène en rouge, chlore en vert, fluor en orange et hydrogène en blanc.

