

Chimie verte

Les engagements pris lors de la COP 21 par tous les pays de réduire leurs émissions de gaz à effet de serre invitent tous les secteurs de la recherche, du développement et de la production à débiter ou poursuivre des réflexions pour limiter la consommation d'énergie, économiser les ressources naturelles, mieux contrôler la pollution et favoriser le recyclage. Le secteur de la chimie a initié depuis plusieurs décennies de nombreuses études et évolutions pour diminuer l'empreinte environnementale des procédés ; cela a conduit en particulier au concept de « chimie verte », ensemble de principes et techniques visant à réduire ou éliminer la formation de substances dangereuses ou toxiques dans la conception, la production et l'utilisation des produits chimiques. Par ailleurs, la substitution de produits issus de la pétrochimie est encouragée au profit d'espèces renouvelables provenant de la biomasse.

Ce sujet porte sur l'étude de dispositifs et de synthèses en lien avec cette problématique. Il est composé de deux parties distinctes ; la première s'intéresse au fonctionnement de biopiles enzymatiques générant de l'électricité à partir de glucose et la seconde propose une étude des propriétés anti-oxydantes des flavonoïdes, puis une analyse de recherches effectuées pour proposer une voie de synthèse éco-compatible de flavonoïdes hydrosolubles.

Les données utiles figurent en fin d'énoncé. Cet énoncé est accompagné d'un document réponse à rendre avec la copie.

I Autour des biopiles enzymatiques

Les piles à combustibles figurent parmi les technologies vertes prometteuses pour la production ponctuelle d'énergie « renouvelable ». Les biopiles enzymatiques mettent en jeu des enzymes pour catalyser la réaction de fonctionnement de la pile ; elles ont comme enjeux une réduction de la taille et des coûts et un fonctionnement dans des conditions douces, potentiellement physiologiques. Cette technologie ne rivalise pas encore, en termes de puissance et de durée de vie, avec les piles à combustibles classiques utilisant le dihydrogène ou le méthanol comme carburant. Cependant elle peut être envisagée pour des applications nécessitant des piles miniatures et peu de puissance (biocapteurs, implants médicaux, ...). Les biopiles enzymatiques étudiées utilisent du glucose comme carburant. Le glucose est une source d'énergie peu onéreuse et idéalement renouvelable car il est produit par photosynthèse dans les plantes qui convertissent l'énergie solaire en énergie chimique. Durant ce processus, en présence de lumière, le dioxyde de carbone et l'eau sont transformés en glucose et dioxygène au cours d'une succession complexe de réactions chimiques.

I.A – Cinétique de la réaction d'oxydation du glucose catalysée par la glucose oxydase

Les enzymes sont des catalyseurs biologiques qui comportent un site actif sur lequel se fixe le substrat (réactif) et s'opère la transformation en produit. La structure du site actif est spécifique de la réaction qu'il catalyse et elle retrouve sa forme initiale après libération du (ou des) produits formés. L'enzyme glucose oxydase catalyse l'oxydation par le dioxygène du D-glucose en acide D-gluconique, appelés par la suite glucose et acide gluconique.

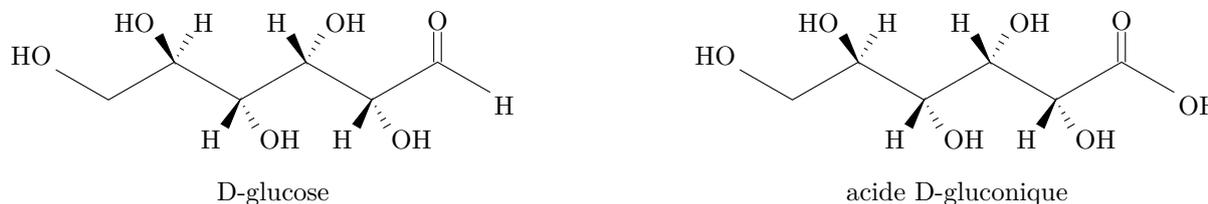


Figure 1 Structures spatiales des formes linéaires du D-glucose et de l'acide D-gluconique

I.A.1) Rôle d'un catalyseur

Le profil réactionnel d'une réaction est reproduit figure A du document réponse.

- Quelle(s) information(s) fournit ce profil réactionnel sur la réaction ?
- Tracer, sur cette figure, l'allure d'un profil réactionnel de cette même réaction catalysée.
- Expliciter l'influence de la catalyse sur la thermodynamique et la cinétique d'une réaction. La catalyse enzymatique se distingue-t-elle des autres types de catalyse ?

I.A.2) Modélisation de l'oxydation du glucose par le modèle de Michaelis-Menten

À 20 °C et en solution à pH tamponné égal à 7, on détermine expérimentalement, pour différentes concentrations initiales en glucose, la vitesse initiale v_0 de la réaction d'oxydation du glucose par le dioxygène catalysée par la glucose oxydase ; la glucose oxydase est introduite en proportions catalytiques par rapport au glucose. La courbe tracée figure 2 représente l'évolution de la vitesse initiale de cette réaction. La concentration en dioxygène dissous reste constante.

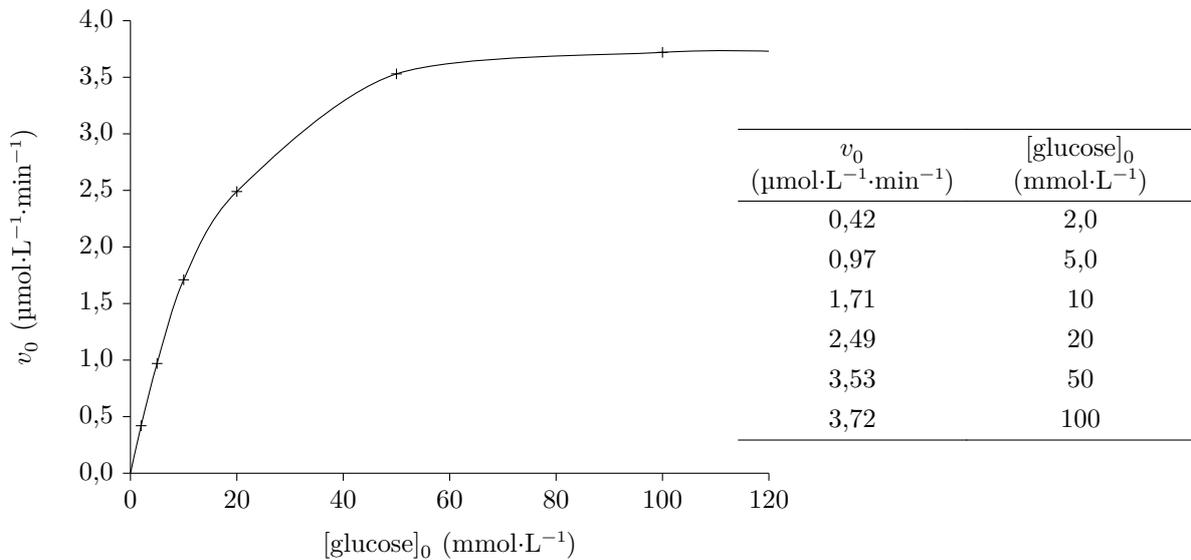


Figure 2 Évolution de la vitesse initiale d'oxydation du glucose

Le modèle choisi pour rendre compte de la cinétique de la réaction d'oxydation du glucose par le dioxygène, catalysée par la glucose oxydase, est celui de Michaelis-Menten qui est un des modèles de mécanisme réactionnel les plus couramment utilisés pour les réactions catalysées par une enzyme. Ce mécanisme s'écrit :



où E désigne l'enzyme (glucose oxydase), S le substrat (glucose), ES le complexe enzyme-substrat formé et P le produit (acide gluconique) et où k_a , k'_a et k_b sont les constantes cinétiques des différentes étapes.

Le volume réactionnel est supposé constant au cours de la transformation du glucose en acide gluconique. On note $[X]$ la concentration de l'espèce X dans le milieu réactionnel à un instant t donné et $[X]_0$ cette concentration à l'instant initial. Le schéma de la figure 3 représente l'évolution temporelle des concentrations du substrat (S), du produit (P), de l'enzyme (E) et du complexe enzyme-substrat formé (ES) au cours de la réaction pour des valeurs relatives de constantes de vitesse k_a , k'_a et k_b .

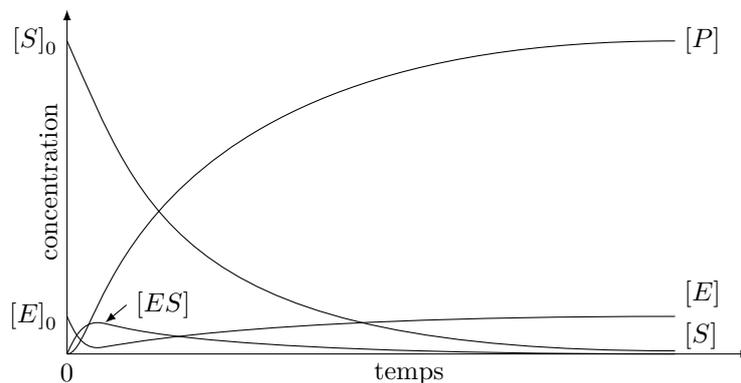


Figure 3 Évolution de la concentration des espèces mises en œuvre dans le modèle de Michaelis-Menten

Le modèle de Michaelis-Menten présente trois caractéristiques principales au niveau cinétique :

- pour une concentration initiale donnée de substrat, notée $[S]_0$, la vitesse initiale de formation du produit est proportionnelle à la concentration totale de l'enzyme, $[E]_0$;
- pour une concentration totale de l'enzyme $[E]_0$ et une faible concentration initiale de substrat $[S]_0$, la vitesse initiale de formation du produit est proportionnelle à $[S]_0$;
- pour une concentration totale de l'enzyme $[E]_0$ et une forte concentration initiale de substrat $[S]_0$, la vitesse initiale de formation du produit devient indépendante de $[S]_0$ et atteint une valeur maximale v_{max} .

À propos des résultats expérimentaux

- Écrire l'équation de la réaction d'oxydation du glucose par le dioxygène catalysée par la glucose oxydase.
- Comment obtenir expérimentalement la valeur de la vitesse initiale ? La réponse pourra s'appuyer sur un schéma.
- Analyser l'allure de la courbe. Comment interpréter l'asymptote horizontale pour des valeurs élevées de la concentration initiale en glucose ?

À propos du modèle

- Préciser pour quelle(s) espèce(s) chimique(s) l'approximation des états quasi-stationnaires est applicable et sur quel intervalle de temps. Justifier.
- Écrire la loi de conservation de l'enzyme à l'instant t , $[E]_0$ représentant la concentration initiale en enzyme.
- Sachant que l'enzyme est introduite en proportions catalytiques par rapport au glucose, que peut-on dire de la concentration du glucose libre par rapport à la concentration totale du glucose ?
- Montrer que l'expression de la vitesse v dans le cadre de ce modèle peut s'écrire : $v = \frac{v_{\max} [S]}{K_m + [S]}$. Préciser l'expression de v_{\max} et de K_m .

Confrontation des résultats expérimentaux et du modèle

- Quelle(s) caractéristique(s) cinétique(s) du modèle de Michaelis-Menten rend(ent) compte des résultats expérimentaux obtenus ?
- Proposer une estimation de la valeur expérimentale de v_{\max} pour la réaction d'oxydation du glucose catalysée par la glucose oxydase.
- À partir des résultats expérimentaux (figure 2), on réalise le tracé de Lineweaver-Burk, courbe représentative de $\frac{1}{v_0}$ en fonction de $\frac{1}{[\text{glucose}]_0}$ (figure 4). La courbe est ajustée par une fonction de référence affine, le carré du coefficient de corrélation linéaire associé r^2 est 0,9988. En déduire une seconde estimation de la valeur de v_{\max} . Commenter ce résultat et discuter de la donnée du carré du coefficient de corrélation linéaire r^2 pour la validation du modèle de Michaelis-Menten pour cette réaction.

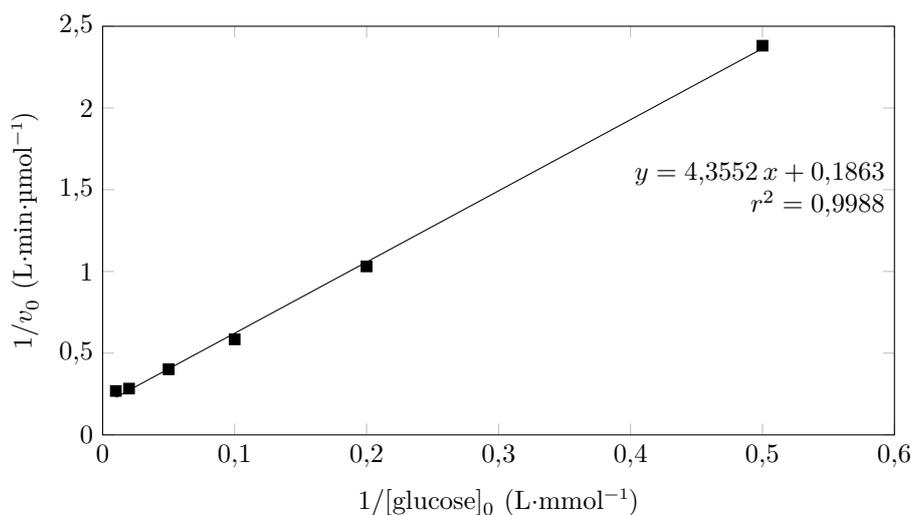


Figure 4 Tracé de Lineweaver-Burk pour la réaction d'oxydation du glucose

I.B – Biopile glucose/dioxygène : un dispositif pour convertir l'énergie solaire en énergie électrique

La première biopile enzymatique étudiée est la biopile glucose/dioxygène schématisée figure 5.

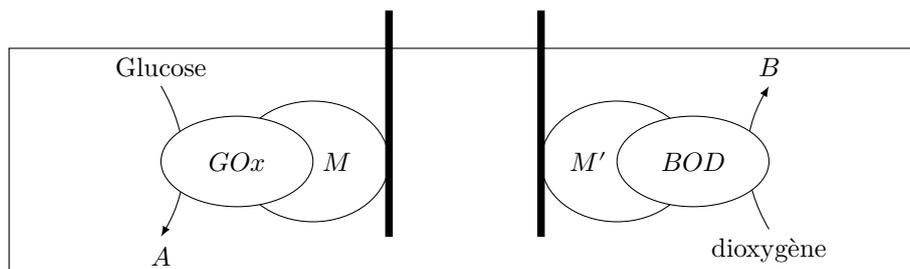


Figure 5 Schéma de la biopile à glucose/dioxygène

À une électrode se trouve, l'enzyme glucose oxydase (*GOx*) qui catalyse l'oxydation du glucose. À l'autre électrode la bilirubine oxydase (*BOD*) catalyse la réduction du dioxygène. Ces enzymes ne sont pas en solution, mais « immobilisées » aux électrodes grâce à des espèces appelées médiateurs, notés *M* et *M'*, auxquelles elles sont liées. Ceci permet de les stabiliser et de pouvoir les séparer des produits de la réaction pour les réutiliser.

I.B.1) Fonctionnement général de la biopile et tension à vide

a) Le schéma de la biopile étudiée est reproduit sur la figure B du document réponse. Compléter cette figure en orientant les flèches des déplacements des électrons entre enzymes et électrodes via les espaces médiateurs *M* et *M'*. Préciser quelle électrode est l'anode et laquelle est la cathode.

b) En déduire le sens du passage du courant électrique dans la résistance et la polarisation de la biopile.

c) Écrire les équations des réactions intervenant aux électrodes lorsque la biopile fonctionne.

d) Sachant que la valeur de l'enthalpie libre standard, à 298 K, de la réaction de fonctionnement de la biopile pour une mole de dioxygène est $-2,510 \times 10^5 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$, déterminer la tension à vide standard de la pile à cette température. Prévoir l'effet d'une augmentation de la température sur celle-ci, en supposant la réaction sous contrôle enthalpique (contribution négligeable du terme entropique dans l'enthalpie libre standard de réaction).

I.B.2) Applications

Une biopile glucose/dioxygène a été réalisée en implantant des électrodes dans un grain de raisin. Ces électrodes sont constituées de fibres de carbone de 7 μm de diamètre et 2 cm de long sur lesquelles sont immobilisées des enzymes, *GOx* sur l'une et *BOD* sur l'autre. Sur la photographie (figure 6), les électrodes sont représentées par deux traits, car trop fines pour être visibles à l'œil nu.



Figure 6 Biopile glucose/dioxygène dans un grain de raisin

La pile ainsi constituée présente initialement une tension à vide de 0,8 V et délivre une densité de puissance maximale de $240 \mu\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$. Cette puissance a diminué de 22% après 24 h de fonctionnement en continu.

a) Interpréter ces observations expérimentales.

En implantant ces deux électrodes dans un cactus du genre *Echinocereus* placé à proximité d'une lampe, des chercheurs ont pu montrer que les courants dans les deux électrodes augmentaient ou diminuaient selon que la lampe était allumée ou éteinte (figure 7)

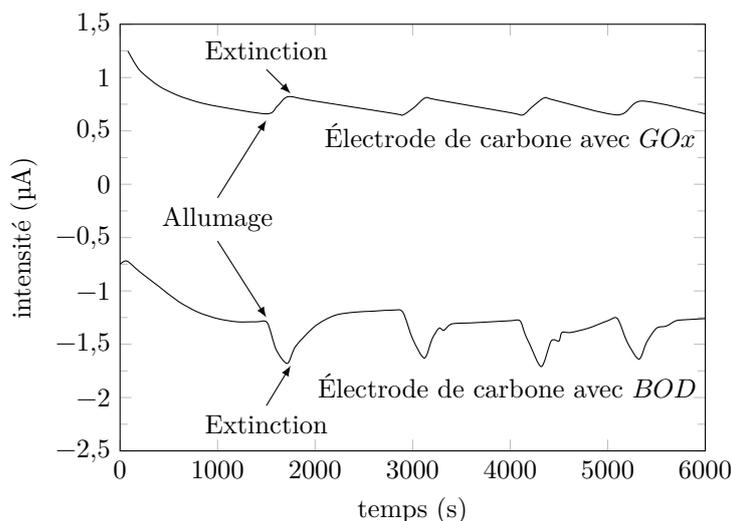


Figure 7 Dispositif expérimental et évolution des courants dans chacune des électrodes de carbone mesurés avec une contre électrode de platine

Lors du fonctionnement de cette biopile glucose/dioxygène, la puissance maximale a été mesurée sous illumination à une valeur de $9 \mu\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$, supérieure de 70% à celle obtenue dans l'obscurité.

b) Proposer une interprétation à ces observations expérimentales.

c) Quelle donnée quantitative pourrait-on obtenir sur le processus de photosynthèse à partir de cette expérience ?

I.C – Biopile glucose/urée à gradient de pH : un dispositif à vocation médicale

Le principe de fonctionnement de la biopile glucose/urée repose sur l'apparition d'un gradient de pH entre les deux compartiments de la pile, gradient qui va engendrer une différence de potentiel entre les deux électrodes de la biopile du fait de la présence d'un couple oxydant/réducteur dont le potentiel dépend de la valeur du pH. Dans l'étude qui suit, ce couple est la quinhydrone, mélange équimolaire solide de 1,4-benzoquinone (notée Q) et d'hydroquinone (notée QH_2), (figure 8).

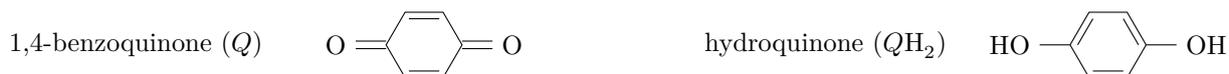
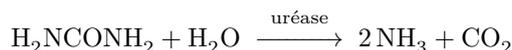


Figure 8 Formules topologiques des composés Q et QH_2

Deux réactions permettent de générer le gradient de pH ; l'oxydation du glucose en acide gluconique catalysée par la glucose oxydase (GOx) dans l'un des deux compartiments et la dégradation de l'urée (H_2NCONH_2) en dioxyde de carbone et en ammoniac catalysée par l'uréase dans l'autre. L'équation de la réaction de dégradation de l'urée s'écrit :



Le schéma de la biopile glucose/urée à gradient de pH est donné sur la figure 9.

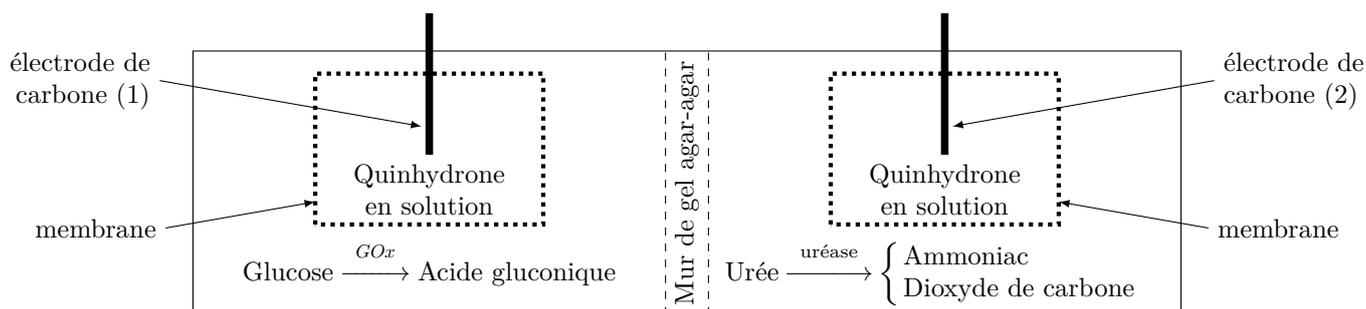


Figure 9 Schéma d'une biopile glucose/urée à gradient de pH (le mur de gel agar-agar sert de jonction électrolytique entre les deux compartiments de la biopile)

I.C.1) Gradient de pH et évolution des potentiels d'électrode

- Prédire les évolutions temporelles du pH dans chacun des compartiments lorsque la pile ne débite pas. Justifier.
- Écrire la demi-équation électronique du couple Q/QH_2 et l'expression du potentiel associé à ce couple.
- En déduire le pôle positif et le pôle négatif de la biopile et écrire les réactions aux électrodes lorsque la pile débite.

Une pile modèle est constituée d'une électrode de carbone plongeant dans une solution de quinhydrone de pH variant de 0 à 14 (électrode de travail) et d'une électrode de carbone plongeant dans une solution de quinhydrone de pH constant égal à 7 (électrode de référence). La figure 10 représente l'évolution théorique, à 25 °C, de la tension à vide entre les deux électrodes de cette pile modèle, en fonction du pH de la solution de quinhydrone dans laquelle trempe l'électrode de travail.

- Interpréter le plus précisément possible l'allure de cette courbe et commenter, en les justifiant, les places relatives des différentes espèces.

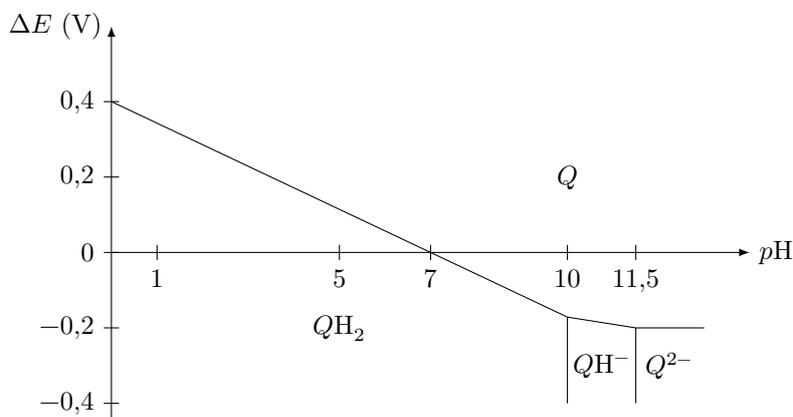


Figure 10 Tension à vide aux bornes de la pile modèle

e) Établir, dans le domaine de pH 0-10, la relation affine théorique entre la tension à vide ΔE de la pile modèle et la différence de pH entre les deux compartiments de la pile : $|\Delta pH| = pH_a - pH_c$, où a et c désignent respectivement l'anode et la cathode de la pile.

f) On cherche à déterminer le potentiel standard d'oxydoréduction du couple de Q/QH_2 . Une lecture graphique du diagramme de la figure 10 permet-elle d'y avoir accès ?

g) Proposer un protocole expérimental détaillé et l'exploitation des résultats permettant de déterminer expérimentalement ce potentiel standard.

Le temps nécessaire à la rédaction de la réponse à cette question est pris en compte dans le barème.

I.C.2) Fonctionnement de la biopile glucose/urée et tension à vide

L'étude du fonctionnement de la biopile glucose/urée à gradient de pH commence par l'étude de son temps de charge. Pour cela, on mesure l'évolution et la stabilisation du potentiel de chacune des électrodes carbone/quinhydrone (mélange équimolaire de Q et QH_2 à $3,2 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) de la biopile :

- électrode (1) trempant dans une solution aqueuse de glucose à $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ en présence de 22,8 mg de GOx ;
- électrode (2) trempant dans une solution aqueuse d'urée à $3,5 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ en présence de 57,3 mg d'uréase.

Afin de valider les systèmes rédox mis en jeu dans ces deux électrodes, une fois les valeurs extrémales de potentiel et de pH atteintes, on étudie le potentiel de l'électrode carbone/quinhydrone en l'absence d'enzyme, en la trempant dans des solutions dont le pH est fixé à ces valeurs extrémales, par ajout d'acide ou de base :

- électrode (3) trempant dans une solution d'acide chlorhydrique à $pH = 3,15$;
- électrode (4) trempant dans une solution de soude à $pH = 7,60$.

La figure 11 présente l'évolution temporelle des potentiels de ces 4 électrodes par rapport à une électrode au calomel saturé (ECS)

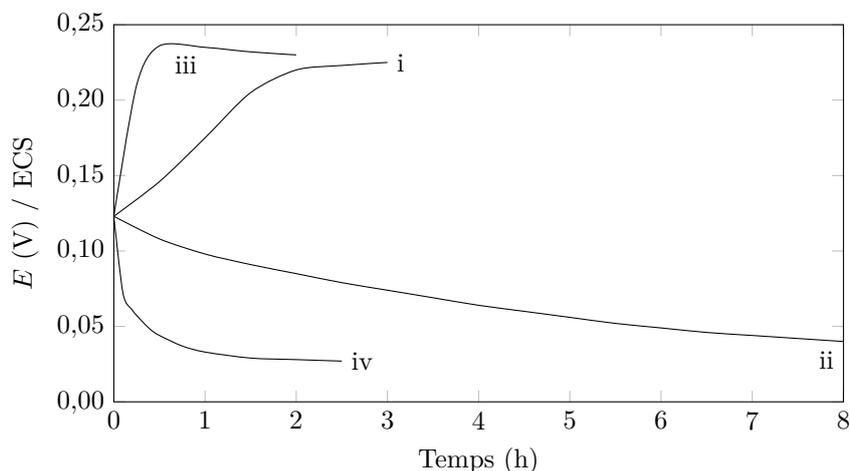


Figure 11 Évolution temporelle du potentiel d'électrode à courant nul dans quatre solutions

- a) Attribuer chacune des courbes i, ii, iii et iv à une des électrodes (1), (2), (3) et (4) et expliciter leur allure.
- b) Estimer le temps de charge de la biopile glucose/urée, ainsi que la tension à vide atteinte lorsque la biopile est chargée.

Dans un deuxième temps, on trace, pour chacune des deux électrodes (1) et (2), les courbes courant-potentiel ; les électrodes ayant atteint leur potentiel extremum à courant nul, on mesure l'évolution du courant traversant l'électrode en imposant des surtensions à l'électrode par rapport à une électrode au calomel saturée. On obtient les deux courbes représentées sur la figure 12.

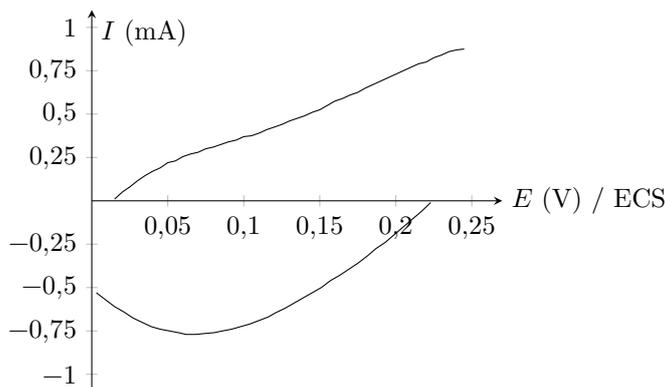


Figure 12 Courbes courant-potentiel des électrodes (1) et (2) par rapport à l'ECS

c) Attribuer les courbes aux électrodes (1) et (2) et annoter la figure C du document réponse en indiquant la courbe relative à l'oxydation et celle relative à la réduction des espèces Q et QH_2 .

d) Peut-on retrouver la valeur de la tension à vide de la biopile modèle étudiée à partir de la figure 12 ? Justifier.

e) Prévoir la valeur de la tension aux bornes d'une biopile glucose/urée qui débiterait un courant de $250 \mu A$ et la valeur de la puissance de la pile.

On réalise une biopile glucose/urée telle que celle représentée figure 9 avec les électrodes (1) et (2) et un mur d'agar-agar de 5 mm. Après un temps de charge de 12 heures, les valeurs de pH atteintes dans chaque compartiment sont de 3,9 et 6,6 et la tension à vide vaut $0,133 V$. Par ailleurs, la puissance maximale est de $4,9 \mu W$ à $0,073 V$.

f) Confronter les caractéristiques de la biopile réelle à celles de la pile modèle et des électrodes qui la constituent.

II Autour des flavonoïdes

Les flavonoïdes (de *flavus*, jaune en latin) sont une classe de composés polyphénoliques largement répandue dans le règne végétal. Ils sont en particulier responsables des couleurs variées des fleurs et des fruits. Leur structure de base, issue d'une origine biosynthétique commune, consiste en deux cycles aromatiques en C6 (nommés A et B) reliés par un chaînon à trois atomes de carbone souvent engagé dans un lien éther avec un des cycles aromatiques (formation d'un hétérocycle nommé C). Le groupe des flavonoïdes est extrêmement diversifié : plusieurs milliers de composés ont été recensés. La catéchine est un exemple de flavonoïdes, connue sous le nom de catéchol. Initialement découverte dans les fruits de l'accacia à cachou (*Accacia catechu*), on en trouve en grande quantité dans les thés, thés verts notamment, les fèves de cacao, les pommes, les raisins et le vin rouge. La catéchine et ses nombreux isomères, comme la plupart des flavonoïdes, sont de puissants anti-oxydants qui aident à prévenir les maladies inflammatoires et coronariennes.

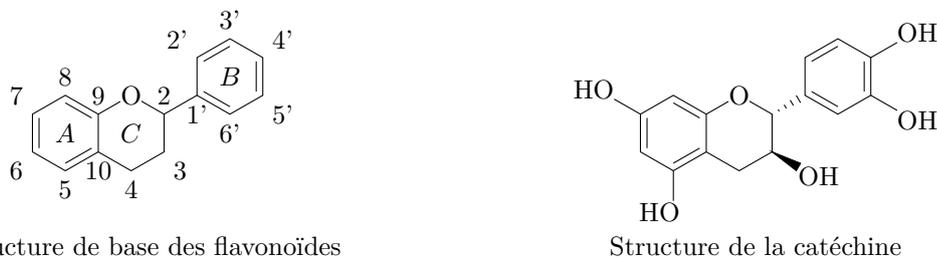
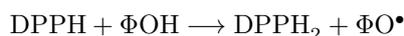


Figure 13

II.A – Propriétés anti-oxydantes des flavonoïdes

Une composante de l'activité des flavonoïdes est leur aptitude à réagir, en tant que réducteur, avec les radicaux libres, oxydants puissants formés dans l'organisme par la dégradation de molécules telles que les protéines, l'ADN ou les phospholipides constituant les membranes lipidiques. L'activité anti-oxydante réductrice des flavonoïdes (notés ΦOH) peut être étudiée en utilisant le test au 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) au cours duquel ce radical, relativement stable, est réduit en $DPPH_2$ suivant la réaction d'équation :



On étudie, par suivi spectrophotométrique, la cinétique de cette réaction entre la catéchine et le DPPH. À cet effet, on réalise, dans un premier temps, les spectres des formes oxydée et réduite du DPPH et de la catéchine (figure 14).

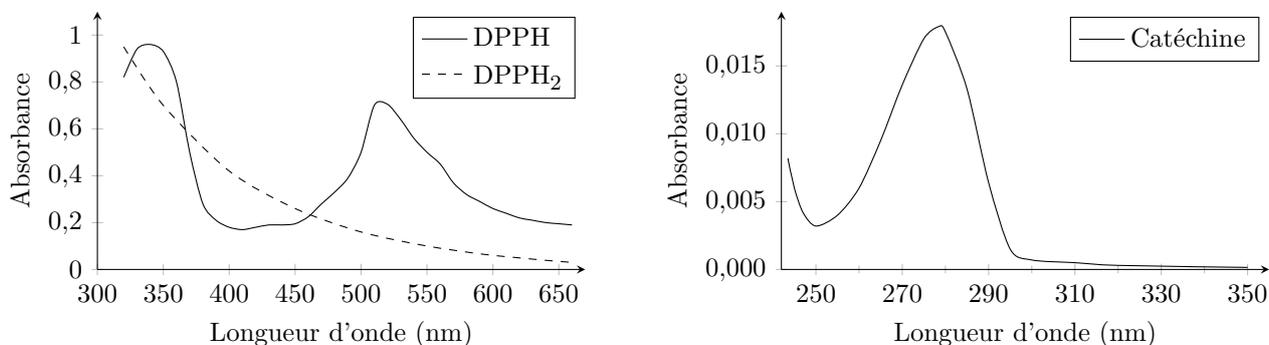


Figure 14 Spectres d'absorption

L'étude de l'absorbance à 520 nm d'une solution de concentrations initiales $[DPPH]_0 = 1,0 \times 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ et $[\text{catéchine}]_0 = 1,1 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ fournit les graphes de la figure 15.

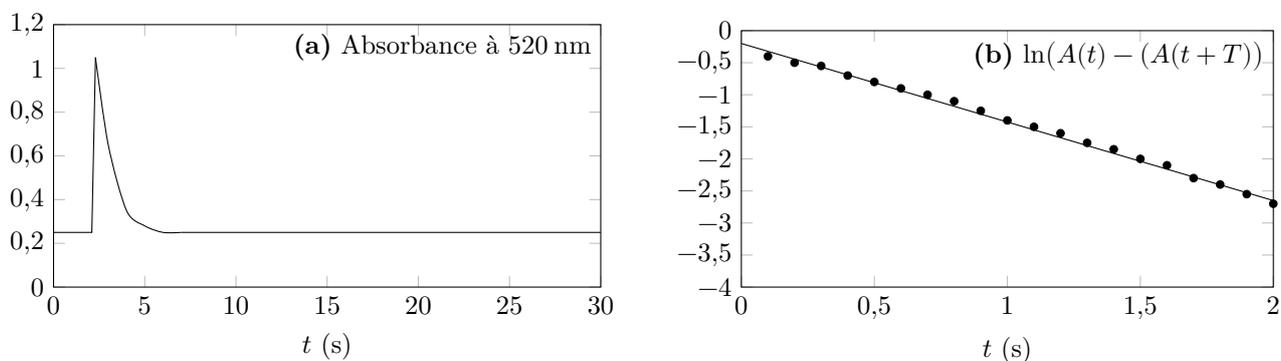


Figure 15 (a) évolution temporelle de l'absorbance à 520 nm (b) transformée de Guggenheim : T est l'intervalle de temps constant entre deux mesures d'absorbance

II.A.1) Analyser les conditions expérimentales choisies. Conclure.

II.A.2) Dans l'hypothèse où la réaction admet un ordre 1 par rapport à chacun des réactifs, écrire l'expression de la loi de vitesse de la réaction dans le cadre des conditions expérimentales choisies.

II.A.3) Proposer une valeur pour la constante de vitesse de la réaction dans les conditions expérimentales choisies et dans le cadre de l'hypothèse proposée. Conclure.

Cette question n'est pas guidée et demande de l'initiative de la part du candidat. Même si elles n'ont pas abouti, les pistes de recherche doivent être consignées, si elles sont pertinentes, elles seront valorisées. Le barème tient compte du temps nécessaire pour explorer ces pistes et élaborer un raisonnement.

II.B – Synthèse de flavonoïdes glycosylés dans le cadre de la chimie verte

L'étude qui suit porte sur les travaux conduits par Freddy Pessel dans le cadre de sa thèse de doctorat « Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme anti-oxydants potentiels ». L'ajout d'un motif sucre (le glucose par exemple) accroît la solubilité du flavonoïde.

Le schéma de rétrosynthèse de la figure 16 présente la stratégie retenue par F. Pessel.

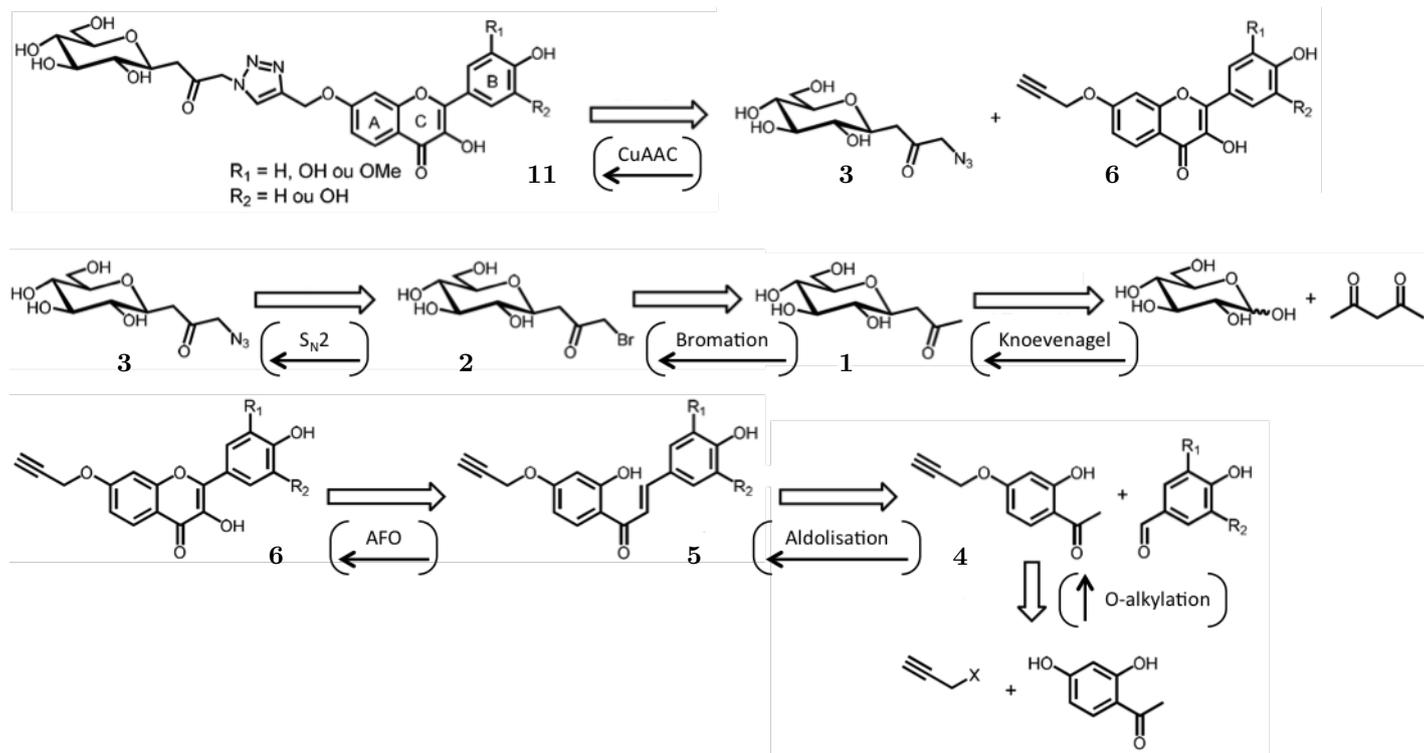


Figure 16 Schéma de rétrosynthèse (R_1 et R_2 pouvant être H, OH ou OMe)

II.B.1) Étude comparative de deux voies de synthèse du motif sucre 1

La littérature fait état d'un certain nombre de synthèses du motif sucre 1. Cette partie se propose d'étudier une synthèse classique, celle d'Howard et Withers en 1998, et de la comparer à une synthèse « one-pot » en accord avec les principes de la chimie verte, proposée par l'équipe de Lubineau en 2000 finalement retenue par F. Pessel dans ses travaux et notée Knoevenagel sur son schéma rétrosynthétique.

Première voie de synthèse

La figure 17 donne le schéma de la synthèse d'Howard et Withers.

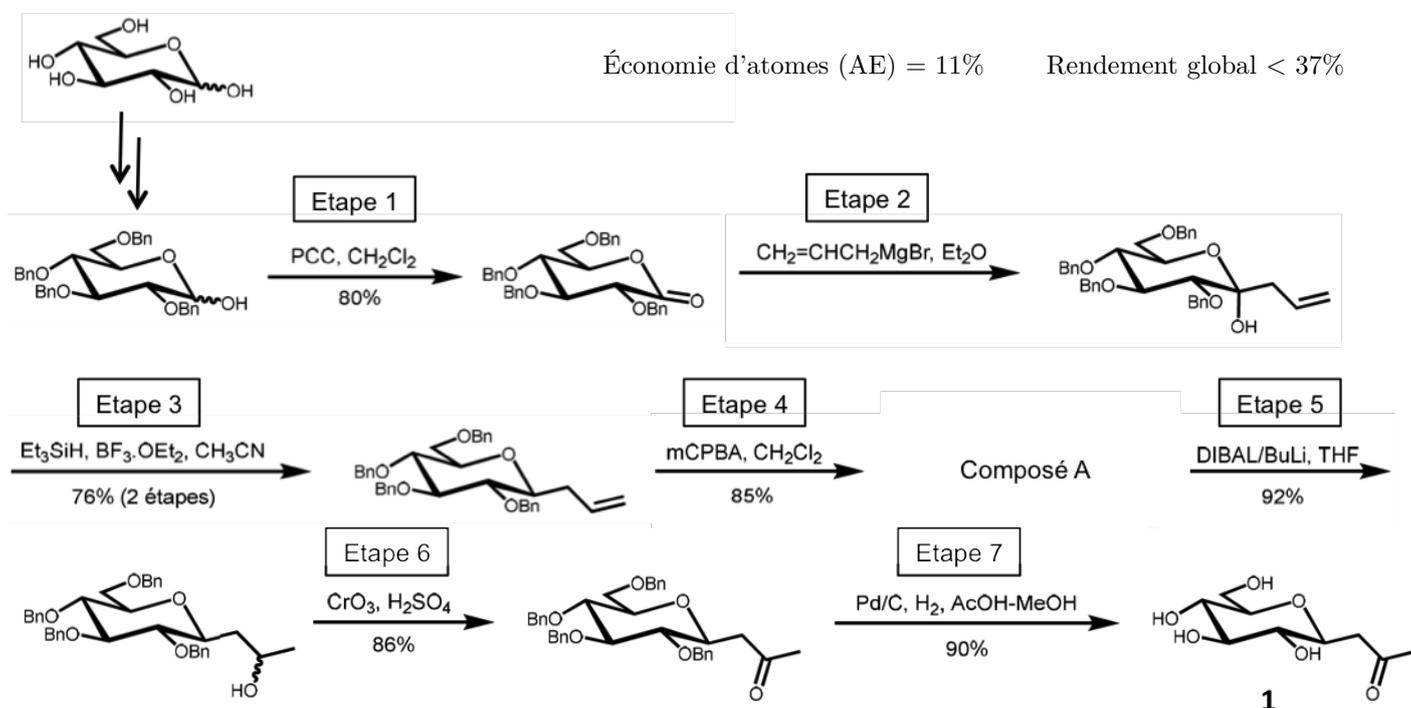


Figure 17 Synthèse du motif sucre **1** proposée par Howard et Withers

- Quelles est la nature des étapes 1 et 6 ? Proposer une équation pour la réaction mise en jeu dans l'étape 6 en utilisant une écriture simplifiée pour les composés organiques.
- Donner l'équation de la réaction de formation du composé organo-métallique utilisé dans l'étape 2. Justifier le choix du solvant diéther. Quels sont les inconvénients et contraintes de l'utilisation de ce type de réactif ? Quel autre réactif, non mentionné sur le schéma de la synthèse, faut-il utiliser pour finaliser l'étape 2 ? Justifier.
- Quel est la formule du composé **A** produit dans l'étape 4 ? Justifier l'intérêt de l'utilisation de ce type de composé comme intermédiaire de synthèse.
- Le DIBAL libère un ion hydrure. Proposer un mécanisme pour la réaction mise en jeu entre le composé **A** et le DIBAL dans l'étape 5.
- Quel(s) inconvénient(s) présente la synthèse proposée par Howard et Withers du point de vue de la « chimie verte » ?

Synthèse alternative

En 2000, une synthèse verte « one-pot » dans l'eau du motif sucre **1** a été proposée par l'équipe de Lubineau avec comme réactifs le glucose, la pentane-2,4-dione et l'hydrogénocarbonate de sodium (figure 18).

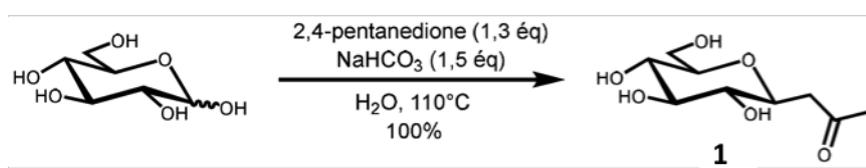


Figure 18 Synthèse verte « one pot » du motif sucre : glucose → **1**

Le produit est initialement obtenu sous la forme d'un mélange de dérivés α - et β -pyranoses (cycles à 6 atomes) et furanoses (cycle à 5 atomes) qui, lors d'un chauffage prolongé, conduit exclusivement au β -pyranose (composé **1**).

- Justifier la stabilité du composé **1** produit par rapport aux autres dérivés.
- Calculer l'économie d'atomes (AE) pour cette synthèse et la comparer à celle de la synthèse d'Howard et Withers.

II.B.2) Optimisation de la réaction de bromation **1** → **2**

Pour optimiser la réaction de bromation, différentes conditions opératoires ont été envisagées. Les résultats de deux d'entre elles sont rassemblés dans le tableau 1. Dans le cas (a), l'agent de bromation est le dibrome Br_2 , dans le cas (b) c'est le tribromure de pyridinium déposé sur support polymère (copolymère de 4-vinylpyridine/styrène).

Cas	Agent de bromation	T	Durée	Traitement	Rendement	Rapport $2/2'$	E
(a)	Br_2 2,0 éq.	25 °C	2,5 h	NaHSO_3 Na_2CO_3 Chromatographie	61%	Traces de $2'$	1792,3
(b)	 Br_3^- 1,3 éq.	25 °C	2 h	Na_2CO_3 Chromatographie	54%	Traces de $2'$	1225,6

Tableau 1 Conditions opératoires et résultats pour l'étape de bromation $1 \rightarrow 2$

Outre le composé 2 attendu, on obtient un composé secondaire $2'$ qui possède un spectre de RMN ^1H identique à celui de 2 , à l'exception du remplacement d'un singulet à 4,35 ppm, intégrant pour deux protons, par un singulet à 6,47 ppm, intégrant pour un proton.

- Après examen du schéma de rétrosynthèse de F. Pessel, expliquer le rôle de cette étape de bromation.
- Interpréter les données de RMN ^1H . Comment accéder au rapport entre les quantités de matière de 2 et $2'$ à partir du spectre de RMN ^1H du brut réactionnel ?
- Dans le cas (a), en fin de réaction et avant purification, un traitement à l'aide d'une solution aqueuse réductrice d'hydrogénosulfite de sodium (NaHSO_3) est réalisé, ce qui permet une augmentation du rendement. Proposer une explication.
- Du point de vue de la sécurité et de la chimie verte, quel est l'intérêt du tribromure de pyridinium supporté par rapport au dibrome ?

II.B.3) Synthèse de l'azoture d'acyle $2 \rightarrow 3$

L'azoture d'acyle (composé 3) est obtenu par action de l'azoture de sodium sur le dérivé bromé 2 .

- Donner un schéma de Lewis de l'ion azoture.
- Le schéma de rétrosynthèse fait apparaître un mécanisme de type $\text{S}_\text{N}2$ pour cette étape. Les conditions favorisant ce mécanisme limite sont-elles réunies dans cette synthèse ?

II.B.4) Première étape de la synthèse du motif flavonoïde : O-alkylation

La synthèse de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone (composé 4) (figure 19) est réalisée par O-alkylation dans le polyéthylène glycol diméthyléther (figure 20) selon le protocole expérimental décrit ci-dessous.

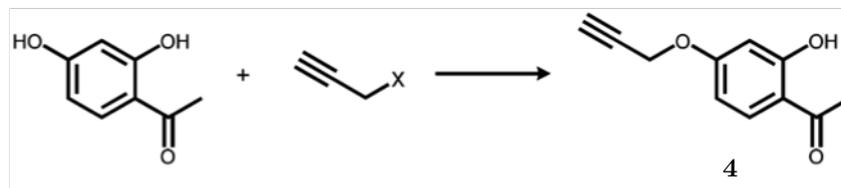


Figure 19 Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone 4 à partir de paratoluènesulfonate de propargyle $\text{HC} \equiv \text{C} - \text{OTs}$ avec $\text{OTs} = \text{OSO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$



Figure 20 Formules du polyéthylène glycol (PEG) et du polyéthylène glycol diméthyléther ($PEG(\text{OMe})_2$)

Protocole expérimental : 10,6 g de 2',4'-dihydroxyacétophénone sont dissous dans le polyéthylène glycol diméthyléther 500 (35 mL) et le mélange est chauffé à 60 °C. 11,5 g de carbonate de potassium (K_2CO_3) en poudre sont lentement ajoutés et le mélange est agité durant 15 minutes. Le paratoluènesulfonate de propargyle (12,0 mL, $\rho = 1,215 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ à 20 °C) est ajouté et le mélange est agité à 60°C durant deux jours. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est dilué avec de l'eau (100 mL) et de l'acide chlorhydrique à 37% (7 mL) est ajouté. Le mélange est ensuite extrait au diéthyléther (120 mL puis $3 \times 30 \text{ mL}$). La phase organique recueillie est lavée avec une solution aqueuse de chlorure de sodium à 12% (50 mL) puis concentrée sous vide. Le produit brut est traité par deux recristallisations successives. On récupère enfin le produit solide purifié et séché (10,96 g).

- Le polyéthylène glycol diméthylether chélate l'ion potassium. Quel avantage cela présente-t-il dans la synthèse du composé 4 ? Compte tenu des conditions expérimentales, justifier de l'utilisation d'un éther de PEG plutôt que d'un PEG .
- Quel intérêt présente le groupe paratoluène sulfonate dans cette réaction ?
- Calculer le rendement de l'étape de O-alkylation.

II.B.5) Deuxième étape de la synthèse du motif flavonoïde : réaction d'aldolisation 4 → 5

a) En milieu basique, la déprotonation du groupe hydroxyle provoque l'inactivation de la réactivité électrophile de la fonction aldéhyde. Justifier ce résultat. Par quelle étape préliminaire peut-on éviter cette réaction parasite ? Une telle étape est-elle souhaitable dans le cadre de l'optimisation de l'économie d'atomes ?

Pour éviter la réaction parasite précitée, la réaction est ici conduite en présence d'un mélange catalytique de pyrrolidine et d'acide acétique (milieu neutre), ce qui conduit à la formation d'un mélange de la chalcone **5** en équilibre avec la flavonone **5'** racémique (figure 21).

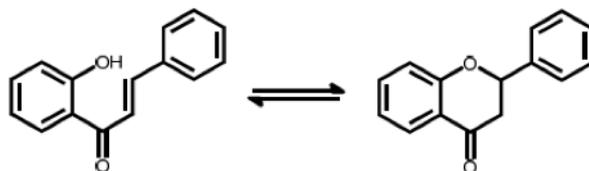


Figure 21 Équilibre chalcone = flavonone : **5** = **5'**

b) Proposer un mécanisme pour la formation de la flavonone à partir de la chalcone et expliquer le caractère racémique du mélange.

La dernière étape de la synthèse du motif flavonoïde (obtention du cycle *C*) est ensuite réalisée par une réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (AFO) (figure 22), qui ne sera pas étudiée ici. On obtient alors la série de composés **6**.

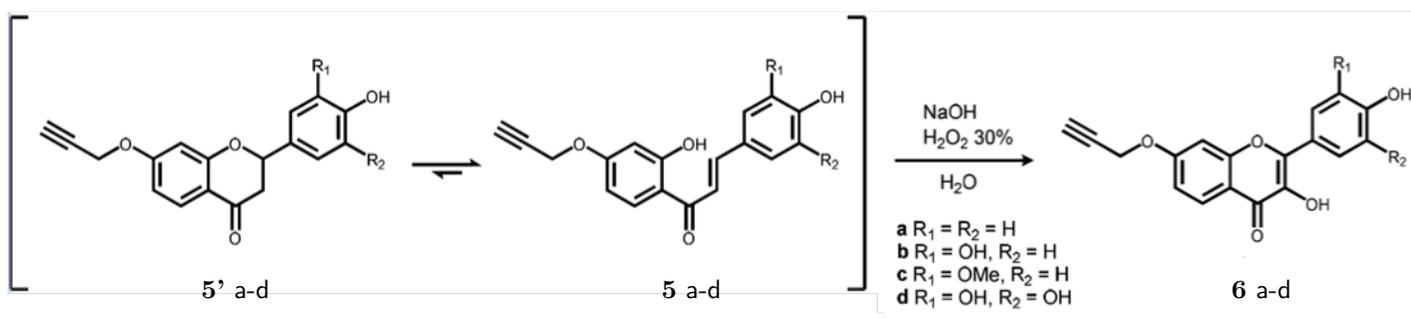


Figure 22 Réaction d'Algar-Flynn-Oyamada **5**, **5'** → **6**

II.B.6) Synthèse des glycosylflavonoïdes par chimie click

La réunion des synthons **3** et **6** fait appel à une réaction de cycloaddition dipolaire [2 + 4] entre un alcyne et un azoture d'acyle, qui s'apparente à la réaction de Diels-Alder (figure 23). Ce type de couplage porte le nom de « chimie click ».

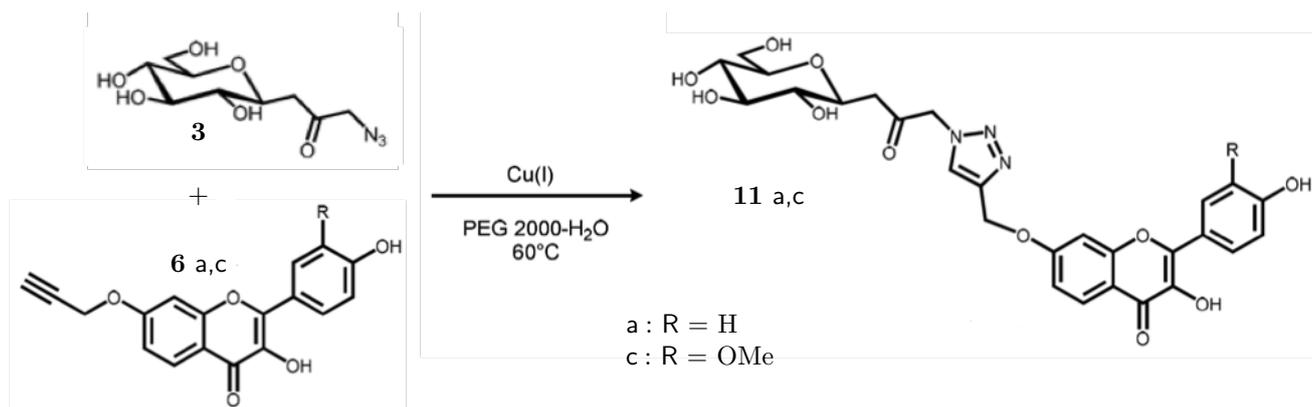


Figure 23 Cycloaddition dipolaire ; étape **6** + **3** → **11**

On cherche, dans un premier temps, à étudier certaines caractéristiques de la réaction de couplage par « chimie click » sur l'exemple de réactifs modèles : le phénylacétylène (*Ph* - C \equiv CH) et l'azoture de phényle (*Ph* - N₃). Les résultats expérimentaux pour cette réaction sont présentés figure 24 ; les pourcentages correspondent aux rendements des produits par rapport au réactif en défaut, l'azoture de phényle dans cette synthèse.

La figure 25 présente les orbitales frontalières des deux réactifs. Les surfaces des cercles entourant les atomes sur le diagramme sont à peu près proportionnelles au coefficient de l'orbitale moléculaire sur l'atome. Dans le cas de l'azoture de phényle, seul le squelette σ est représenté.

a) Donner les formules des deux produits A et B, formés par cycloaddition [2 + 4] entre l'azoture de phényle et le phénylacétylène. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

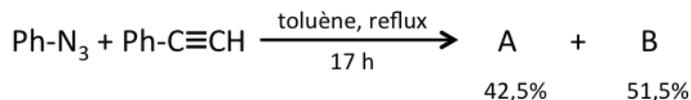


Figure 24 Bilan et résultats expérimentaux pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du phénylacétylène avec l'azoture de phényle

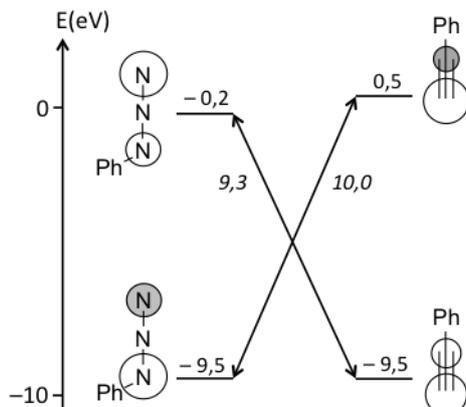


Figure 25 Interactions entre orbitales frontières pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du phénylacétylène ($Ph - C\equiv CH$) avec l'azoture de phényle ($Ph - N_3$)

b) Interpréter la régiosélectivité observée pour cette réaction.

Pour améliorer la sélectivité de la réaction $3 + 6 \rightarrow 11$, de nombreux auteurs ont montré l'importance de l'utilisation d'un catalyseur. En particulier Sharpless et coll. ont établi l'activité catalytique de complexes du cuivre (I) vis à vis des cycloadditions entre alcynes et azotures d'acyle. Ce catalyseur a été utilisé par F. Pessel dans sa synthèse et la réaction symbolisée par l'acronyme CuAAC dans son schéma rétrosynthétique.

II.B.7) Bilan : schéma de synthèse global

La figure 26 donne le schéma global de la synthèse réalisée par F. Pessel dans sa thèse et la figure 27 quelques données numériques.

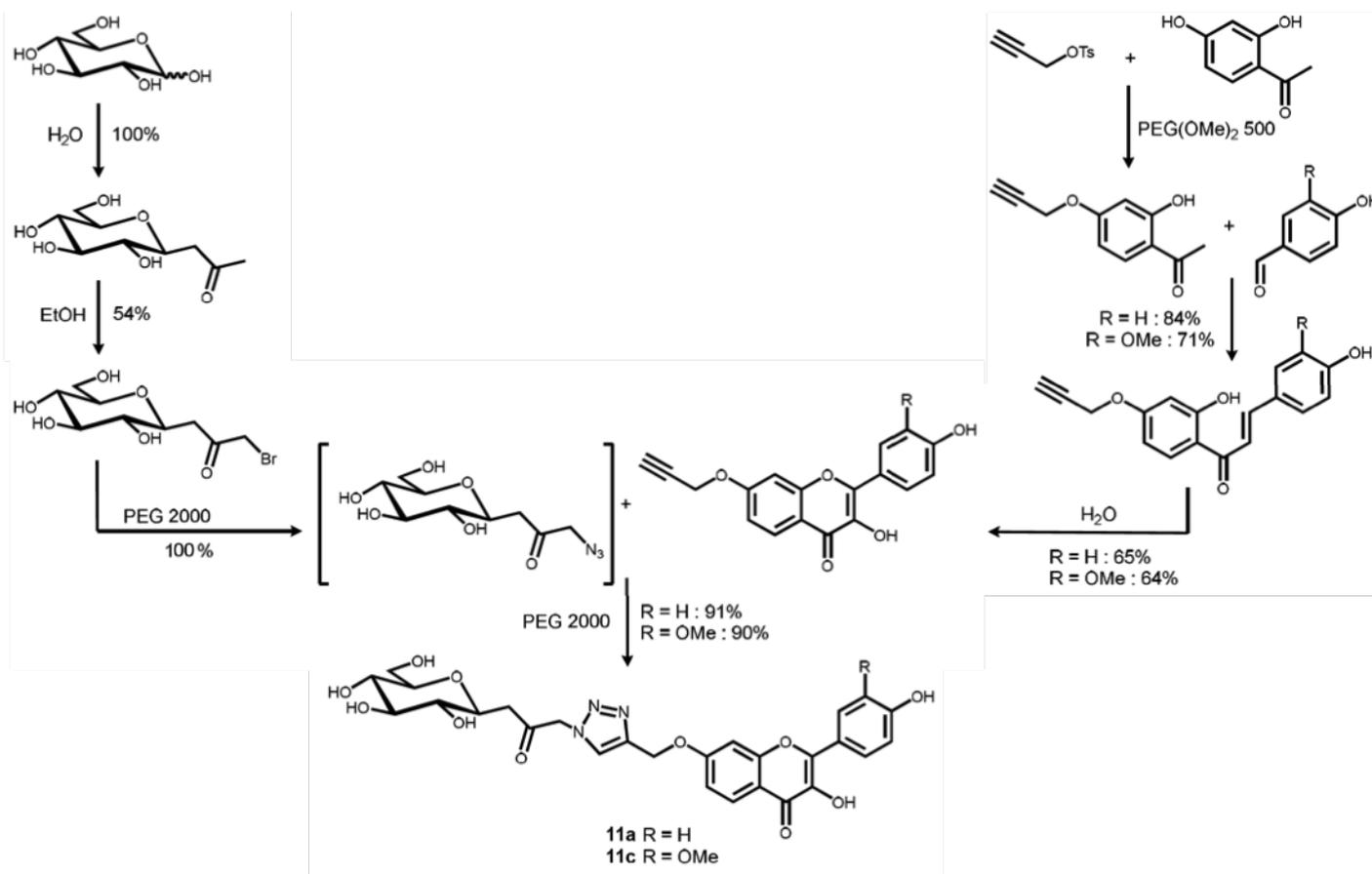


Figure 26 Schéma global de synthèse des composés 11a et 11c

Composé	RME	E global
11a	22%	1199,0
11c	18%	1513,6

Évaluation de la synthèse des composés 11a et 11c par les métriques de la chimie verte

Industrie	Tonnage	Facteur E
Raffinerie de pétrole	$10^6 - 10^8$	$< 0,1$
Chimie lourde	$10^4 - 10^6$	1 – 5
Chimie fine	$10^2 - 10^4$	5 – 50
Industrie pharmaceutique	$10 - 10^3$	25 – 100

Facteur E des industries chimiques

Figure 27

Calculer le rendement global de la synthèse sur l'exemple du composé 11a et commenter les chiffres obtenus pour les indicateurs de la chimie verte. Quelle(s) amélioration(s) proposeriez-vous pour abaisser le facteur E de la synthèse proposée ?

Données (à 298 K)

Constantes

Constante d'Avogadro	$N_A = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$	
Constante de Faraday	$F = 96,5 \times 10^3 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\frac{RT \ln 10}{F} \approx 0,059 \text{ V}$
Constante des gaz parfaits	$R = 8,31 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$	

Masses molaires en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

soude	40	carbonate de potassium (K_2CO_3)	138
glucose	180	hydrogénocarbonate de sodium	84
quinhydrone ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$)	218	glycosylpropanone (composé 1)	220
hydroquinone ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$)	110	paratoluène sulfonate de propargyle	210
1,4-benzoquinone ($\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2$)	108	2',4'-dihydroxyacétophénone	152
pentane-2,4-dione	100	2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone (composé 4)	190

Constantes d'acidité

Couple	PhOH/PhO^-	$\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_3^-$	$\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$	$\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4^-$
pK_a	9,95	6,4	10,3	2,2
Couple	$\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$	$\text{HPO}_4^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$	$\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$	acide gluconique / gluconate
pK_a	7,2	12,4	9,2	3,9

Couples d'oxydoréduction et potentiels standards

Couple	$\text{Br}_2(\text{aq})/\text{Br}^-(\text{aq})$	$\text{SO}_2(\text{aq})/\text{HSO}_3^-(\text{aq})$	acide gluconique/glucose	$\text{O}_2(\text{g})/\text{H}_2\text{O}$
E° (V)	0,34	1,90	0,07	1,23

Potentiel de l'électrode au calomel saturé (ECS) : $E = 0,245 \text{ V}$.

Données sécurité

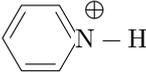
Réactif	Pictogrammes	Mention de danger
Dibrome		Mortel par inhalation, provoque des brûlures de la peau, très toxique pour les organismes aquatiques
Tribromure de potassium supporté		Provoque une irritation cutanée, peut irriter les voies respiratoires
Dichlorométhane		Susceptible de provoquer le cancer

Métriques de la chimie verte

Économie d'atomes	$AE = \frac{M_{\text{produit}}}{\sum M_{\text{réactifs}}}$ avec M = masse molaire
Efficacité de masse de la réaction	$RME = \frac{m_{\text{produit}}}{\sum m_{\text{réactifs}}}$ avec m = masse
Facteur environnemental	$E = \frac{\text{masse totale des déchets}}{\text{masse du produit}}$

Signification de quelques abréviations

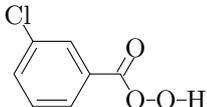
CuAAC réaction de cycloaddition entre azoture d'acyle et alcyne catalysée par le cuivre (I)
AFO réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (non étudiée)

PCC chlorochromate de pyridium  , ClCrO_3^-

Et_2O diéthyloxy

Et_3SiH triéthylsilane

BF_3OEt_2 étherate de trifluorure de bore

mCPBA acide métachloroperbenzoïque 

DIBAL hydrure de diisobutylammonium $(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{AlH}$

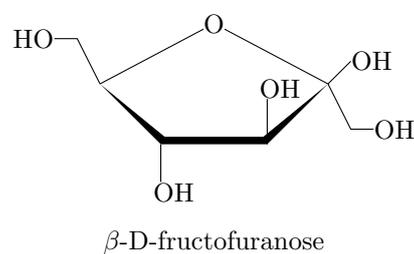
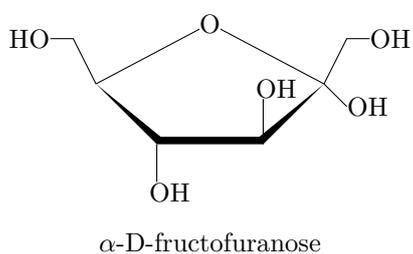
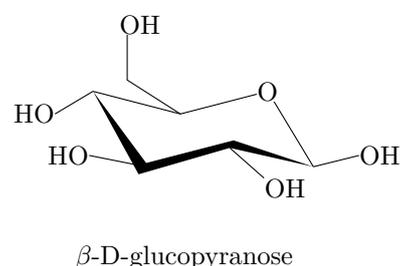
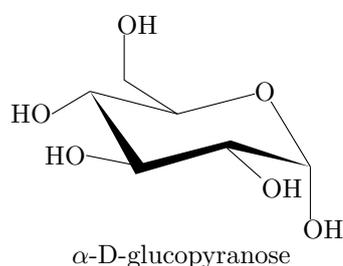
THF tétrahydrofurane

AcOH acide acétique

MeOH méthanol

-Bn groupe benzyle

Exemples de structures de pyranoses (cycle à 6) et de furanoses (cycle à 5)



• • • FIN • • •