

DS n°4 (04/01/2026) (4h)

Toute réponse non justifiée sera considérée comme nulle.**Tout résultat numérique non accompagné de son unité sera considéré comme faux.****Tout résultat ou mot clé NON souligné ne sera pas lu****Les calculatrices sont autorisées.**

Toutes les sous-parties sont indépendantes les unes des autres.

PREMIERE PARTIE : AUTOUR DES ACIDES AMINES ET PROTEINES**A. Étude structurale des enzymes et protéines**

Chez les êtres vivants, la majorité des fonctions biologiques reposent sur l'action des protéines, macromolécules du milieu biologique. Certaines, comme les enzymes, accélèrent les transformations chimiques, alors que d'autres jouent un rôle de défense, emmagasinent ou transportent des substances, interviennent dans les communications cellulaires, permettent de produire le mouvement ou soutiennent les tissus. Les protéines sont des polymères d'acides aminés, molécules possédant un groupement amine et un groupement acide carboxyliques (figure 1).

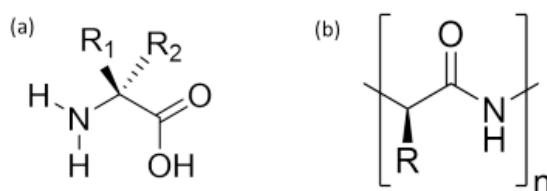


Figure 1 – (a) Structure générale d'un acide aminé, où R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou une chaîne carbonée.

(b) Schéma général d'un acide aminé impliqué dans la structure primaire d'une protéine.

Une protéine est caractérisée non seulement par sa séquence, c'est-à-dire l'ordre dans lequel ses acides aminés constitutifs sont liées, mais également par sa conformation tridimensionnelle, par exemple repliée ou dépliée.

1. Indiquer quelles interactions entre acides aminés favorisent la forme repliée d'une protéine. Préciser pour chacune l'ordre de grandeur énergétique d'interaction et le comparer avec l'énergie thermique à 300 K.

La plupart des protéines sont actives sous leur forme repliée, et perdent leur activité lorsqu'elles se déplient. Ce phénomène dit de dénaturation correspond à la désorganisation de la structure spatiale mais n'affecte pas la séquence.

2. À partir des interactions proposées à la question précédente justifier qu'une variation de pH puisse entraîner la dénaturation d'une protéine.

Une variation de quelques degrés Celsius suffit en général pour entraîner une dénaturation thermique. Pour déterminer précisément la température à laquelle une protéine se dénature, on utilise un calorimètre différentiel à balayage (figure 2). Un tel dispositif est composé d'une enceinte contenant deux calorimètres identiques, parfaitement isolés thermiquement. L'un contient l'échantillon à analyser, l'autre contient une référence. Les deux compartiments sont initialement à la même température, puis sont chauffés de façon à maintenir l'égalité des températures dans les deux compartiments. L'information recueillie est la différence entre les puissances thermiques à fournir aux deux compartiments afin qu'ils conservent une température identique.

La température T à un instant t durant un balayage linéaire en température s'écrit :

$$T(t) = T_0 + \alpha \cdot t$$

où α est la vitesse de balayage en température.

3. Exprimer la puissance P fournie à un système de composition constante en fonction de sa capacité calorifique C_p et de la vitesse de balayage α . On supposera que la capacité calorifique est indépendante de la température dans la petite gamme de température balayée.

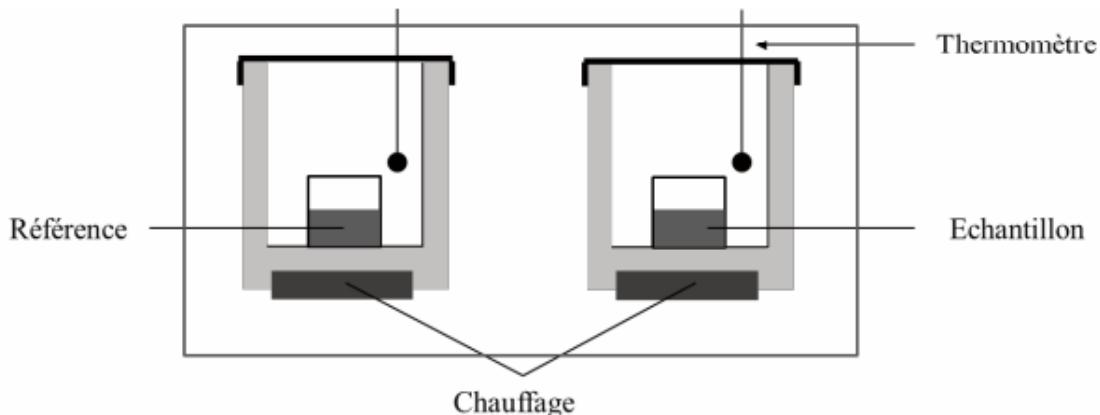


Figure 2 – Calorimètre différentiel à balayage.

Lorsqu'un processus endothermique comme la dénaturation d'une protéine a lieu au sein de l'enceinte contenant l'échantillon, il faut fournir une puissance supplémentaire P^{ex} afin d'obtenir la même variation de température que dans l'enceinte de référence. Cet excédent d'énergie peut être exprimé comme une contribution supplémentaire à la capacité calorifique, qu'on notera C_p^{ex} .

4. Justifier le caractère endothermique de la dénaturation d'une protéine.
5. Exprimer la capacité thermique C_p^{ex} en fonction de l'excédent de puissance électrique P^{ex} nécessaire pour égaliser les températures dans les deux compartiments.

Pour déterminer la température au-dessus de laquelle une protéine perd sa structure native, on trace un thermogramme, représentant C_p^{ex} en fonction de la température. La figure 3 présente le thermogramme de l'ubiquitine, une protéine.

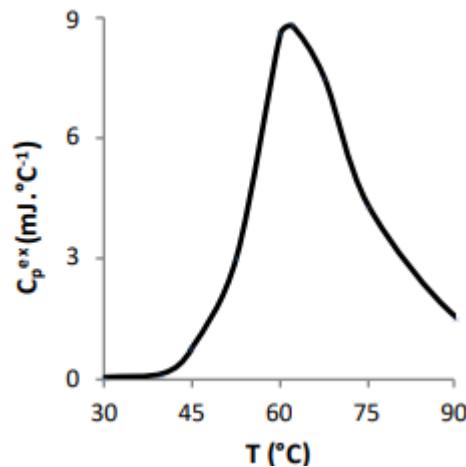


Figure 3 – Thermogramme de l'ubiquitine

6. À l'aide du thermogramme, déterminer la température au-dessus de laquelle l'ubiquitine commence à perdre sa structure native. Comment déterminer la variation d'enthalpie associée au processus de dénaturation à partir du thermogramme ? Un argument littéral est attendu.

Très souvent la dénaturation entraîne la perte de solubilité de la protéine et donc sa précipitation. On peut alors utiliser ce phénomène pour isoler une protéine, ou séparer les protéines de plus petites molécules.

7. Expliquer comment la dénaturation pourrait entraîner la précipitation d'une protéine dans l'eau.

B. Étude des protéines par osmométrie (ENS)

Une fois la protéine isolée, il est possible de lui faire retrouver sa forme repliée native en la replaçant dans ses conditions biologiques : elle reprend alors sa conformation initiale. Une fois renaturée, la protéine peut être mise en solution et étudiée par osmométrie, technique permettant de caractériser la masse molaire moyenne en nombre du polypeptique.

Lorsqu'on place dans un compartiment A un solvant pur, séparé d'un compartiment B contenant le même solvant ainsi qu'un soluté, par une membrane perméable *uniquement* au solvant (figure 4.a), on observe un passage spontané de solvant pur du compartiment A vers le compartiment B. C'est le phénomène d'osmose. On appelle pression osmotique la pression qui devrait être appliquée à la solution (compartiment B) afin d'empêcher le flux de solvant de A vers B (figure 4.b). L'osmométrie est une méthode permettant d'accéder à la masse molaire du soluté par mesure de la pression osmotique à différentes concentrations en soluté, et dans le cas de macromolécules en solution, à la masse molaire.

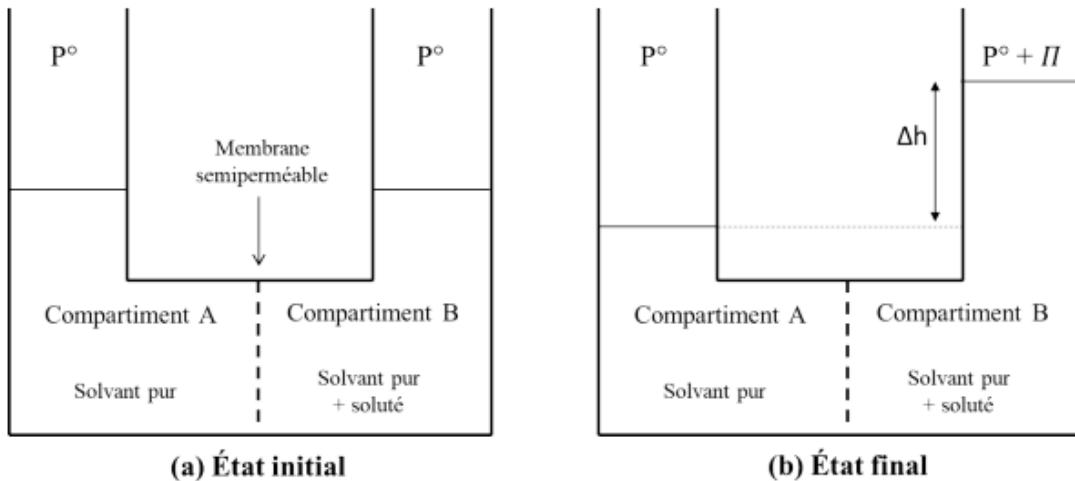


Figure 4 – (a) État initial avant passage du solvant de A vers B.
 (b) État final à l'équilibre, après passage du solvant de A vers B.

Pour la suite de cette partie, la fraction molaire du solvant est notée x_1 , celle du soluté x_2 , et la pression P est égale à 1 bar. Dans un premier temps, la solution du compartiment B est supposée idéale.

8. Justifier qu'à l'état initial (figure 4.a), le système n'est pas à l'équilibre et que l'on observe le passage du solvant pur de A vers B.
9. Sachant que l'on travaille en conditions diluées, établir l'expression de la pression osmotique π (relation de van't Hoff) :

$$\frac{\pi}{C_m} = \frac{RT}{M}$$

où M représente la masse molaire du peptide et C_m sa concentration massique.
 R est la constante des gaz parfaits : $R = 8,31 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

Afin de déterminer la masse molaire d'une enzyme, on mesure les pressions osmotiques de solutions de concentrations croissantes de cette enzyme à 298 K. Les données sont reportées dans le tableau 1 et tracées dans la figure 5.

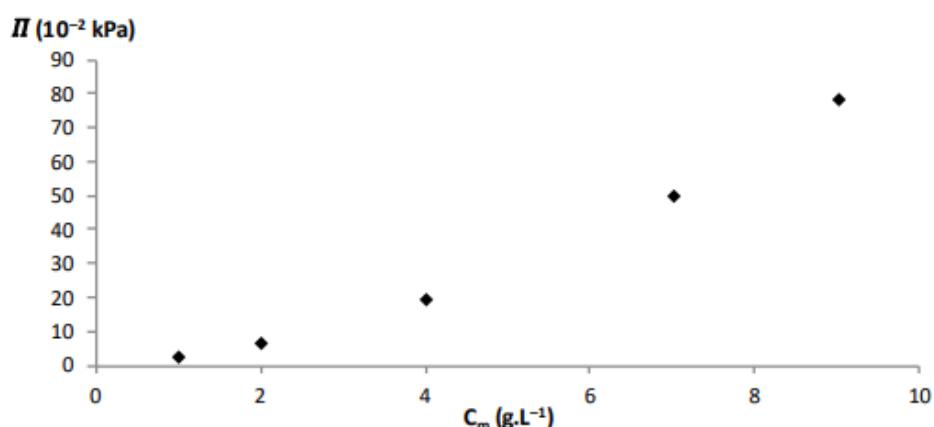


Figure 5 – Pression osmotique en fonction de la concentration massique pour des solutions d'une enzyme à 298 K.

$C_m(g \cdot L^{-1})$	1,00	2,00	4,00	7,00	9,00
$\Pi(10^{-2} kPa)$	2,75	6,96	19,70	50,00	78,50

Tableau 1

Le graphique de la figure 5 montre que la relation établie à la question 24 ne convient pas : les interactions entre le soluté et le solvant ne peuvent pas être négligées. On utilise donc une expression corrigée de la loi de van't Hoff :

$$\frac{\pi}{RT C_m} = \frac{1}{M} + A_2 \cdot C_m$$

Le terme A_2 rend compte de l'écart à l'idéalité et décrit l'interaction entre le polymère et le solvant. Lorsque A_2 est positif, on qualifie le solvant de « bon solvant » : il interagit favorablement avec le polymère et le solvate. Lorsqu'il est négatif, le solvant est qualifié de « mauvais solvant ». Un nouveau tracé, représenté figure 6, présente une modélisation plus satisfaisante des données.

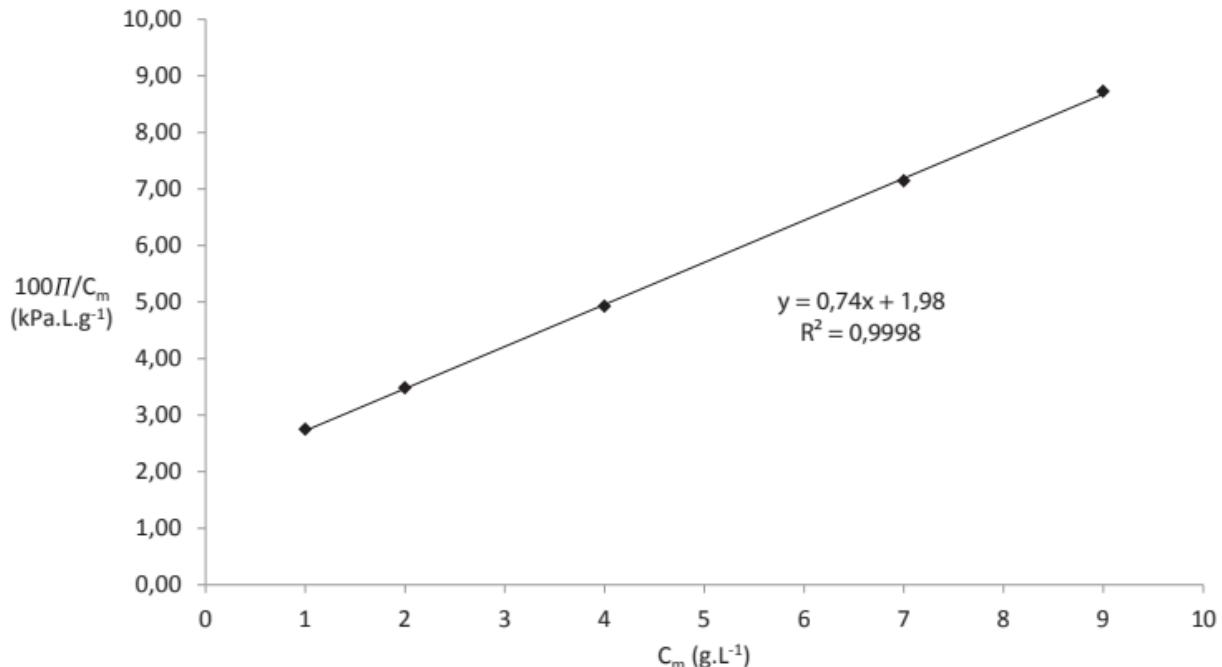


Figure 6 – Ratio entre pression osmotique et concentration massique tracé en fonction de la concentration massique.

10. Justifier que la relation de van't Hoff ne s'applique pas à la situation étudiée.
11. Déterminer les valeurs de la masse molaire de l'enzyme et du terme A_2 .
12. Pour établir la loi de van't Hoff corrigée et traduire la non-idéalité du mélange solvant-soluté, un coefficient d'activité γ , supposé proche de 1, doit être introduit dans l'expression du potentiel chimique du solvant : $\mu = \mu(\text{idéal}) + R.T.\ln\gamma$. Retrouver l'expression du coefficient d'activité introduit. Montrer qu'il dépend de la concentration massique en enzyme. Est-il effectivement proche de 1 ?

Les acides α -aminés sont des produits naturels très utiles à l'obtention de molécules chirales.

C. Titrage de la glycine contenu dans un complément alimentaire

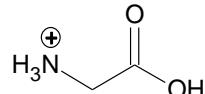
Document 1 : La glycine

La glycine ou acide 2-aminoéthanoïque $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ est le plus petit acide aminé. La forme totalement protonée de la glycine a pour formule :

C'est un diacide dont les constantes d'acidité sont telles

$\text{GH}_2^+(\text{aq})/\text{GH}(\text{aq})$ $pK_{\text{a}1} = 2,2$ et $\text{GH}(\text{aq})/\text{G}^-(\text{aq})$ $pK_{\text{a}2} = 9,6$

Masse molaire moléculaire : Glycine GH M = 75 g.mol⁻¹



La glycine est connue pour activer le glutathion, un puissant antioxydant qui permet une meilleure adaptation au stress. La glycine est solide à température ambiante et est très soluble dans l'eau.

13. Tracer le diagramme de prédominance de la glycine en fonction du pH. Représenter une formule topologique de la forme prédominante de la glycine pour chaque domaine.

Par la suite, on notera GH la forme de la glycine prédominante à pH = 7.

Afin de déterminer la teneur en glycine d'un complément alimentaire commercial affichant « glycine pure à 98 % », un comprimé de 500 mg est dissout dans une fiole jaugée de 100 mL complétée jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée. La solution obtenue est appelée S_0 . Un volume de 20,0 mL de la solution S_0 est prélevé, auquel est ajouté un volume de 20 mL d'une solution de nitrate de cuivre (II) ($Cu^{2+}(aq)$; 2 $NO_3^-(aq)$) à 0,10 $mol \cdot L^{-1}$. Cette solution, notée S, est titrée par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ($Na^+(aq)$; $HO^-(aq)$) à la concentration $1,0030 \times 10^{-1} mol \cdot L^{-1}$ (incertitude-type associée $u(C) = 0,0010 \times 10^{-1} mol \cdot L^{-1}$). Le titrage est suivi par pH-métrie. La courbe donnant l'évolution du pH est présentée sur la figure 8. Les expériences sont menées à 298 K.

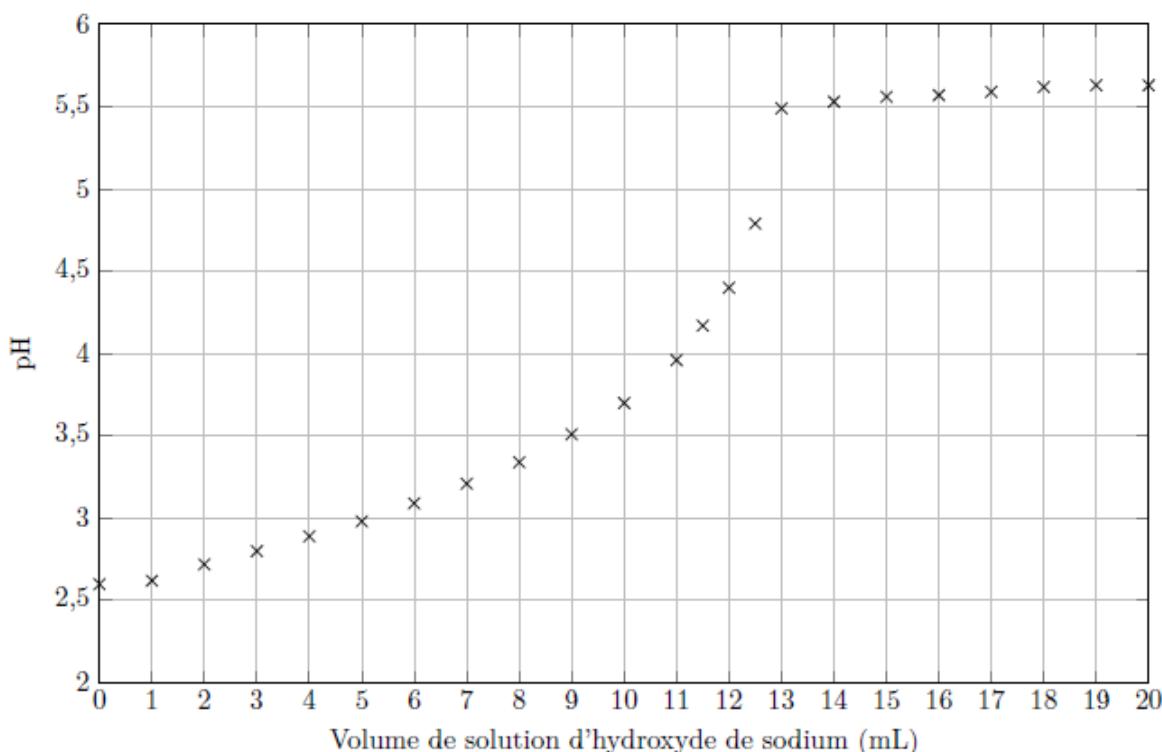


Figure 1 – Évolution du pH en fonction du volume de solution d'hydroxyde de sodium.
Coordonnées du point anguleux ($V = 13,0$ mL ; pH = 5,49).

14. Déterminer une valeur du pH de la solution S_0 à 298 K. Expliquer la non-pertinence d'un titrage direct de la glycine GH(aq) contenue dans la solution S_0 par la solution d'hydroxyde de sodium.

Lors de l'ajout de la solution de nitrate de cuivre (II), les ions $Cu^{2+}(aq)$ forment avec la glycine GH(aq) un complexe de formule $Cu(G)_2(aq)$.

15. Donner l'équation de la réaction modélisant la formation du complexe $Cu(G)_2(aq)$.

L'excès d'ions $Cu^{2+}(aq)$ et la formation du complexe $Cu(G)_2(aq)$ conduisent à un abaissement du pH permettant de pouvoir considérer la formation de ce complexe comme quantitative.

16. Écrire alors l'équation de la réaction support de ce titrage suivi sur la figure 1. On indique que le point anguleux correspond au début de la précipitation de l'hydroxyde de cuivre (II) ; ce point anguleux permet une meilleure détermination de l'équivalence.

Constante de solubilité de $Cu(OH)_2(s)$ $pK_s = 19$

La manipulation a été réalisée plusieurs fois dans des conditions de répétabilité. L'exploitation des résultats a permis de déterminer l'incertitude-type associée à la lecture du volume équivalent : $V_e = 12,988$ mL et $u(V_e) = 0,054$ mL.

17. Déterminer la masse de glycine dans un comprimé, assortie d'une estimation de son incertitude-type. On négligera les incertitudes liées à l'utilisation de la verrerie de précision.

Les informations extraites de la notice du complément alimentaire permettent de conclure qu'un comprimé de 500 mg contient 98 % en masse de glycine avec une incertitude-type estimée à 3 mg.

18. Vérifier la compatibilité de la mesure de la masse de glycine dans un comprimé avec ce qui est indiqué sur la notice du complément alimentaire.

D. Titrage de la cystéine

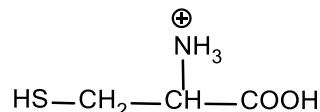
La cystéine, acide aminé qui intervient dans la synthèse de la coenzyme A, joue un grand rôle dans le métabolisme humain, elle intervient aussi dans la synthèse de la mélanine. Les métaux lourds peuvent se lier à la cystéine (notée LH₂) ce qui perturbe le métabolisme. Cette partie se consacre donc à l'étude de la complexation des ions nickel (II) par le ligand L²⁻.

Document 2 : La cystéine

La cystéine est un acide aminé de formule HS-CH₂-CH(NH₂)-COOH.

La forme totalement protonée de la cystéine a pour formule :

Cette forme est notée LH₃⁺, c'est l'ion cystéinium.



Extraits de « Critical evaluation of the stability constants of metal complexes of amino acids with polar side chains » G. BERTHON, *Pure and Appl. Chem.*, Vol. 67, No. 7, pp. 1117-1240, 1995

Dans cet article, l'auteur compare les travaux de plusieurs groupes de chercheurs, travaux ayant donné lieu à la publication de diverses valeurs de constantes de formation de complexes mettant en jeu des acides aminés.

- Propriétés acido-basiques

La première acidité de LH₃⁺ est liée au groupe carboxyle -COOH.

Pour les acidités suivantes, il y a une incertitude pour le choix des ordres d'acidité des deux autres groupes (-NH₃⁺ et -SH).

Les valeurs retenues pour les constantes d'acidité (K_A) à 25 °C sont telles que :

- LH₃⁺/LH₂ : pK_{A1} = 1,71 ± 0,03
- LH₂/LH⁻ : pK_{A2} = 8,36 ± 0,03
- LH⁻/L²⁻ : pK_{A3} = 10,75 ± 0,5

- Complexes entre Ni²⁺ et L²⁻

Les équilibres entre Ni²⁺ et la cystéine ont été étudiés par plusieurs groupes d'auteurs. Un accord acceptable est noté pour la constante de formation du complexe [NiL₂]²⁻ à 20 °C : logβ₂ = 20,18 ± 0,03.

La formation de [NiL₂]²⁻ à partir de [NiL] est plus favorisée que celle du complexe [NiL] à partir de Ni²⁺ aqueux, ainsi [NiL] est une espèce minoritaire à toutes les concentrations.

L'existence de complexes polynucléaires [Ni₂L₃]²⁻ et [Ni₃L₄]²⁻ semble probable mais les conditions expérimentales utilisées diffèrent pour les quelques groupes d'auteurs qui ont mentionné cette possibilité, ce qui rend impossible toute estimation d'une valeur moyenne réaliste des constantes de formation.

La cystéine a une structure très voisine de la glycine mais au lieu d'un groupe hydroxyle (-OH), elle présente un groupe sulfhydryle (-SH). Le groupe -SH présentant des propriétés acido-basiques dans l'eau, la cystéine donne une tribase (notée L²⁻) en milieu basique (voir document 2).

19. Donner les formules semi-développées de LH₂, LH⁻ et L²⁻, s'il y a plusieurs possibilités, les indiquer.

À partir de maintenant, sauf précision contraire, on n'utilisera pas les formules semi-développées mais les notations simplifiées LH₃⁺, LH₂, ...

20. Placer, sur un axe gradué en pH, les domaines de prédominance des espèces dérivant de la cystéine.
On considère qu'une espèce est prédominante dès lors qu'elle est majoritaire.

Dans une publication récente (Rivas-Enterrios J., Ambard C., *BUP*, Vol 108, N° 964, Mai 2014, pages 797-818), le dosage pH-métrique d'un volume V₀ = 10,0 mL d'une solution de chlorure de cystéinium additionnée de 10 mL d'eau par une solution de soude de concentration C = 0,200 mol · L⁻¹ a été présentée. La courbe est reportée figure 1.

21. Interpréter la courbe en donnant les équations des réactions de dosage dans les différents domaines. Calculer les constantes d'équilibre et justifier que les sauts de pH soient plus ou moins marqués.

22. Calculer la concentration C_0 .

FIGURE 1 – Dosage d'un volume $V_0 = 10,0 \text{ mL}$ de la solution de chlorure de cystéinium de concentration C_0 (additionnée de 10 mL d'eau) par une solution d'hydroxyde de sodium de concentration $C = 0,200 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

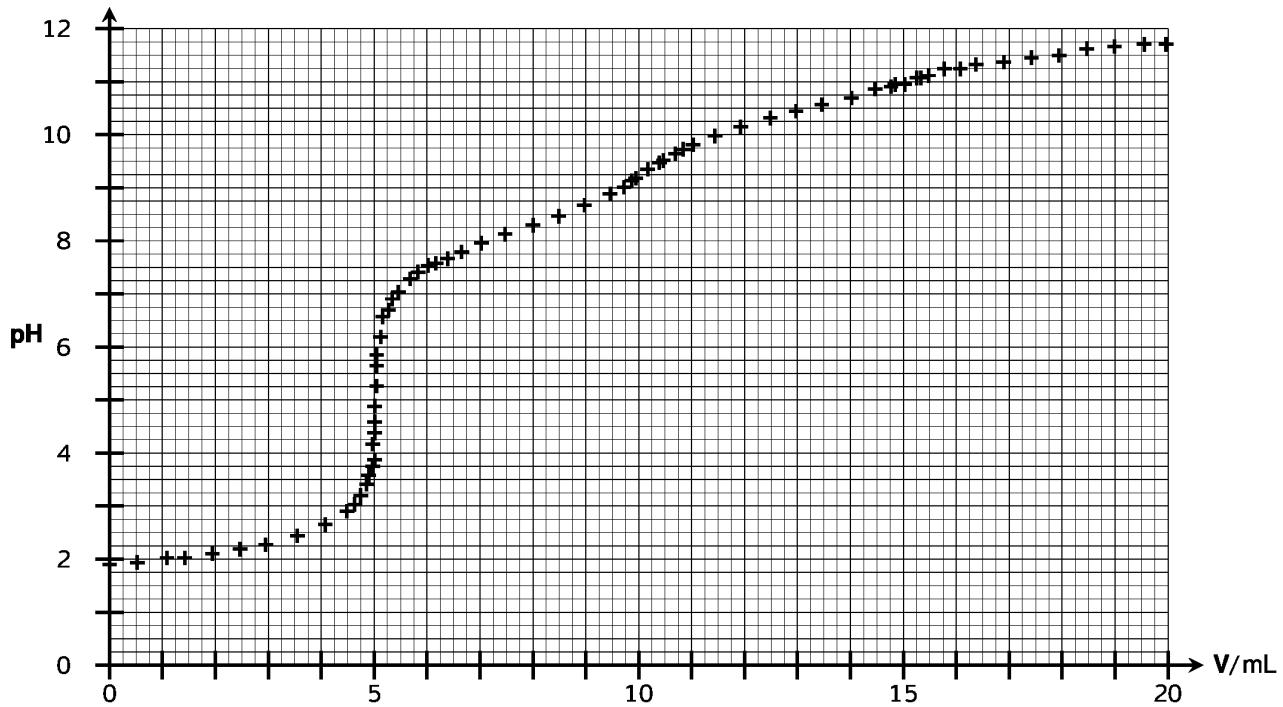
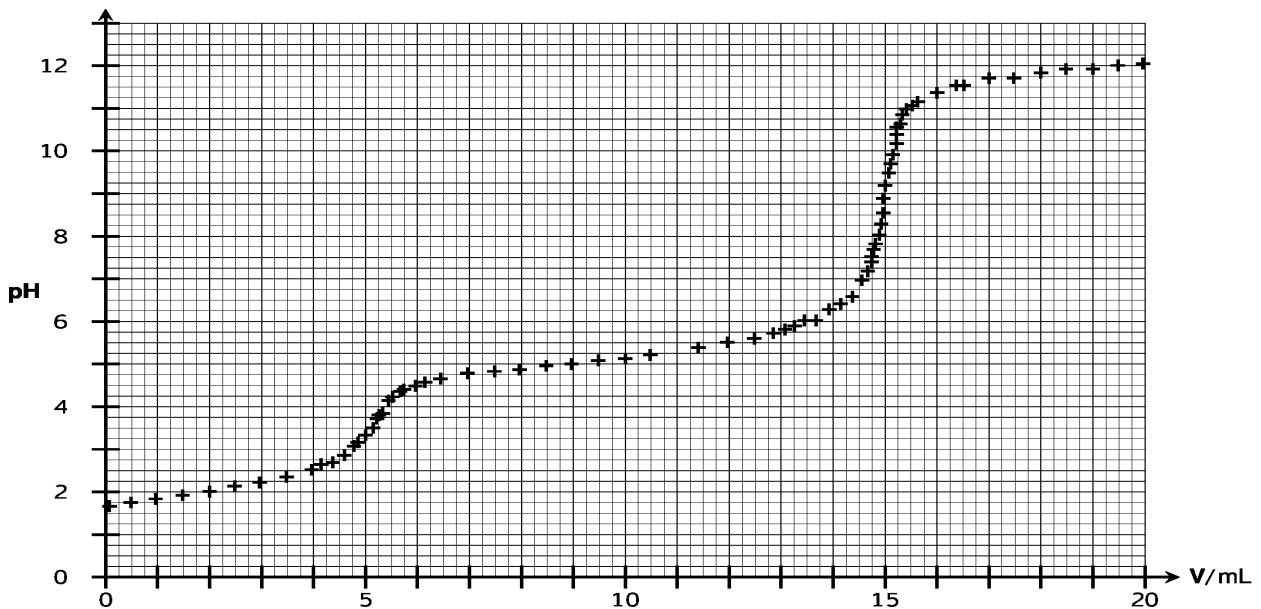


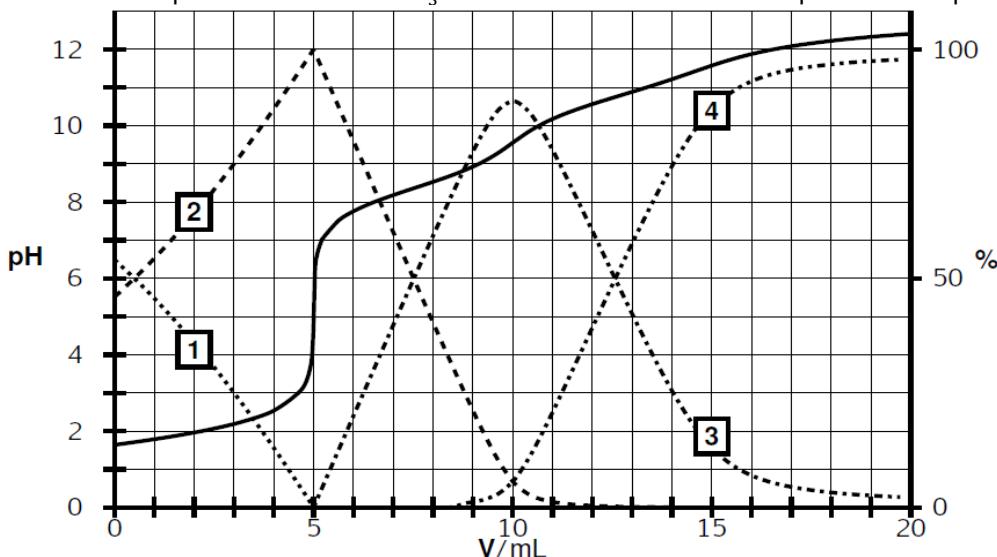
FIGURE 2 – Dosage de $V_0 = 10,0 \text{ mL}$ de la solution de $\text{LH}_3^+ + \text{Cl}^- (C_0)$ et de $V_0 = 10,0 \text{ mL}$ d'une solution de $\text{Ni}^{2+} + 2 \text{NO}_3^- (C_0/2)$ par une solution d'hydroxyde de sodium ($\text{Na}^+ + \text{HO}^-$) de concentration $C = 0.200 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$



D'après Rivas-Enterrios J., Ambard C., BUP, Vol 108, N° 964, Mai 2014, pages 797-818

23. On cherche à retrouver les valeurs des $\text{p}K_A$ de LH_3^+ à partir de la courbe expérimentale donnée figure 1. Pour choisir les points qui permettront cette détermination, le dosage a été simulé avec les mêmes valeurs des concentrations de l'acide titré et de la soude titrante et en prenant comme valeurs des $\text{p}K_A$ celles données dans le document 2. Cette simulation est donnée ci-après, les courbes 1 à 4 sont les courbes de

répartition des espèces dérivant de LH_3^+ . Attribuer ces courbes aux espèces correspondantes.



24. ***Donner la valeur **expérimentale** des pK_A pouvant être déterminés à partir du dosage de la solution de LH_3^+ par la soude (figure 1).

Pour le(s) pK_A ne pouvant être déterminé(s) expérimentalement par lecture directe sur la courbe, donner une explication à cette impossibilité de relevé direct.

Pour étudier la complexation des ions Ni^{2+} par le ligand L^{2-} , on réalise le dosage d'un mélange de $V_0 = 10,0$ mL de la solution de chlorure de cystéinium de concentration C_0 préalablement titrée et de $V_0 = 10,0$ mL d'une solution de nitrate de nickel (Ni^{2+}) de concentration $C_0/2$ par une solution d'hydroxyde de sodium de concentration $C=0.200$ mol.L⁻¹. La courbe de dosage est présentée figure 2.

25. Montrer qu'avant le dosage, la complexation des ions Ni^{2+} par L^{2-} peut être supposée négligeable.
26. On suppose que la complexation est encore négligeable dans la première partie du dosage (V compris entre 0 et 5,0 mL). Écrire l'équation de la réaction qui se produit dans cette première partie.
27. *** Écrire l'équation de la réaction en jeu dans la deuxième partie du dosage (V compris entre 5,0 et 10,0 mL), en supposant que seul un complexe se forme. Exprimer sa constante d'équilibre en fonction de la constante de formation β_2 du complexe, des constantes d'acidité de LH_3^+ et du produit ionique de l'eau.
28. *** On souhaite déterminer la constante de formation de l'unique complexe qui se forme au cours du dosage à partir des coordonnées d'un point de la courbe judicieusement choisi. Parmi les points suivants
- $V = 5,0$ mL ;
 - $V = 10,0$ mL ;
 - $V = 15,0$ mL ;

indiquer lequel est le plus pertinent pour répondre à l'objectif proposé, justifier.

Au point choisi,

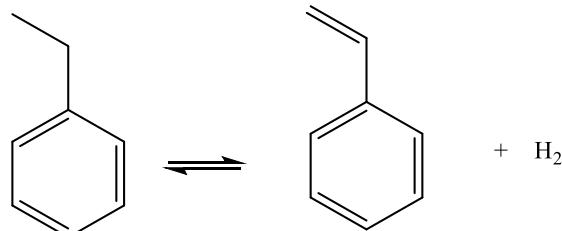
- donner la relation entre les concentrations en complexe et en ions Ni^{2+} ;
- rechercher l'espèce prépondérante entre LH_3^+ , LH_2^+ , LH^- et L^{2-} et montrer que la concentration de cette espèce égale à $\frac{C_0}{6}$.

En déduire l'expression de $\log\beta_2$ (où β_2 est la constante de formation du complexe) en fonction de C_0 , du pH au point considéré et des constantes d'acidité de LH_3^+ . Donner la valeur approchée de $\log\beta_2$ et conclure.

Elément	H	C	O	N	Ni
Masse molaire g/mol	1.0	12.0	16.0	14.0	58.3

PARTIE II : PRODUCTION DU STYRENE

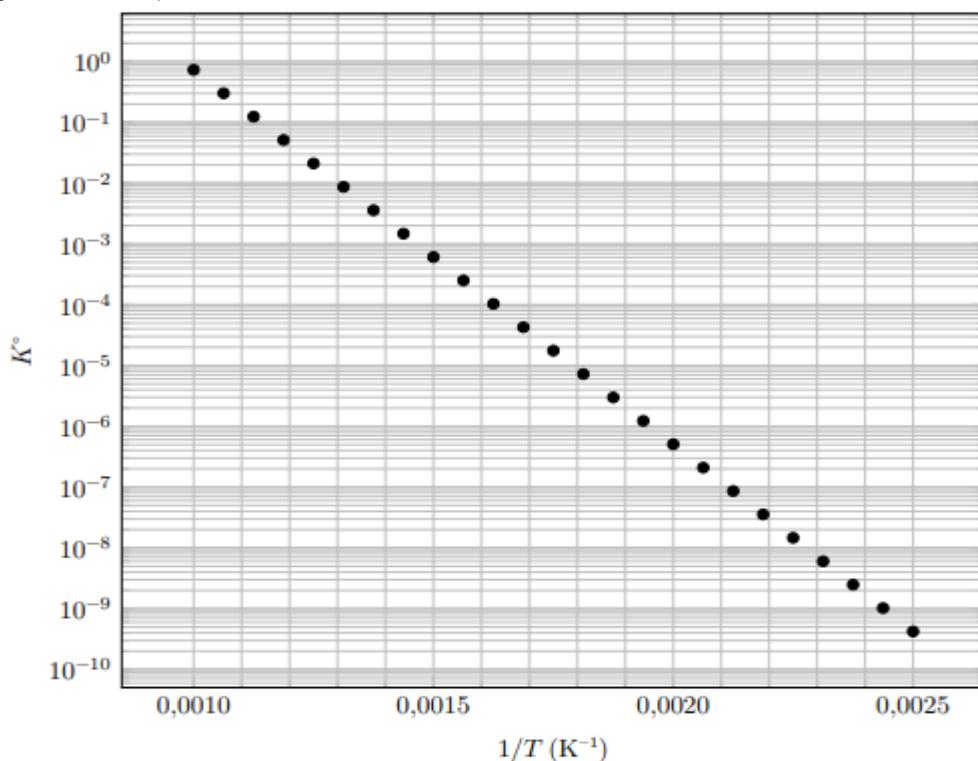
La production de styrène (noté S) est très largement assurée par la déshydrogénération de l'éthylbenzène (noté E), selon une réaction d'équation :



Notée pour simplifier : $E(g) = S(g) + H_2(g)$.

La réaction s'effectue en phase gazeuse et les gaz seront considérés comme parfaits.

29. À l'aide de la figure suivante, calculer l'entropie standard de réaction et l'enthalpie standard de réaction en considérant qu'elles sont indépendantes de la température dans le domaine de température étudiée. La réaction est-elle endothermique ou exothermique ? Aurait-on pu prévoir sans calcul le signe de l'entropie standard de réaction ?



30. Prévoir, en justifiant, dans quel sens l'équilibre est déplacé lors d'une augmentation de pression à température et composition constantes.
 31. Prévoir, en justifiant, dans quel sens l'équilibre est déplacé lors d'une élévation de température à pression et composition constantes.

La synthèse industrielle du styrène par déshydrogénération de l'éthylbenzène s'opère généralement dans un réacteur de volume constant où l'on mélange de la vapeur d'eau à l'éthylbenzène dans un rapport de plusieurs moles d'eau par mole d'éthylbenzène, à une température d'environ 650 °C et à une pression totale voisine de la pression atmosphérique, en présence d'un catalyseur à base d'oxyde de fer.

32. Question ouverte : Commenter le choix des conditions opératoires de la synthèse industrielle. Une réponse détaillée et argumentée est attendue.
 33. Calculer les taux de dissociation de l'éthylbenzène pour une réaction effectuée à 650 °C, sous un bar, sans ajout de vapeur d'eau puis avec un ajout de vapeur d'eau tel que $n(\text{eau}) = 5n(\text{éthylbenzène})$. Commenter le résultat.
 34. On cherche à tracer la courbe taux de dissociation de E noté α en fonction de la proportion d'eau soit $\alpha=f(\lambda)$ avec $\lambda = \frac{n_{\text{eau},0}}{n_0}$ avec $n_{\text{eau},0}$ la quantité d'eau initiale introduite et n_0 la quantité de E initiale

introduite. Pour cela, on utilise le programme python ci-après. Compléter les lignes **13, 24, 26, 28, 29, 33 et 44**.

```

7  #1- importation des bibliothèques
8  import matplotlib.pyplot as plt
9  #import scipy.optimize as op
10 import numpy as np
11
12 #2- données
13 K=xxxxxx
14 Ptot = 1 #bar
15 P0=1#bar
16 lambda_min=0
17 lambda_max=100
18 N=100
19 precision=1E-5
20
21 # 3- création de la fonction dichotomie
22 def dicho(a,b,f,precision):
23     while abs(b-a) > precision :
24         xxxxxxxx
25         if f(a)*f(m) < 0:
26             xxxxxxxx
27         else:
28             xxxxxxxx
29     return xxxxxxxx
30
31 #3- définition du polynôme à annuler
32 def f(x,l):
33     return xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
34
35 #3- liste des abscisses
36 lambda_abs=np.linspace(lambda_min,lambda_max,N+1)
37
38 #3-recherche des X_eq pour chaque LAMBDA
39 x_eq=[]
40
41 for i in range(len(lambda_abs)):
42     def g(x):
43         return f(x,lambda_abs[i])
44     x_eq.append(xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx)
45
46 #4-tracé de la courbe tau=f(t)
47 plt.plot(lambda_abs,x_eq,'+b')
48
49 plt.title('rendement en fonction de la proportion d'eau')
50 plt.xlabel('lambda=n(H2O)/n0')
51 plt.ylabel('xeq à l'équilibre')
52 plt.grid()
53 plt.show()

```

35. On considère dans cette question que l'on part d'un mélange E/eau avec $n_{E,0} = 10\text{mol}$ et $n_{\text{eau},0} = 50\text{ mol}$, que la réaction est totale isobare et dans un calorimètre à la température initiale de 650°C . Déterminer la température finale du système. On prendra $\Delta rH^\circ=120\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.
36. Afin de compenser cette baisse de température et ainsi d'avoir une transformation isotherme à $T=650^\circ\text{C}$, on introduit toujours dans les mêmes conditions de la vapeur d'eau chauffée. Déterminer la température initiale de la vapeur d'eau à introduire.

Données :

$$R = 8,314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$$

espèce	E(g)	S(g)	H ₂ (g)	H ₂ O(g)
Cpm°	186	182	28	36

$$Cp(\text{calorimètre}) = 250 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$$

A : Synthèse d'un inhibiteur des enzymes de type PNP

Les purines nucléosides phosphorylases (PNP) sont des enzymes capables de convertir les purines nucléosides, comme l'inosine, en purine correspondante ainsi qu'en du ribose-1-phosphate (figure 5). Comme l'activité de ces enzymes intervient dans des cycles cellulaires, ce sont des cibles importantes pour le développement de traitements en chimiothérapie ainsi que pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

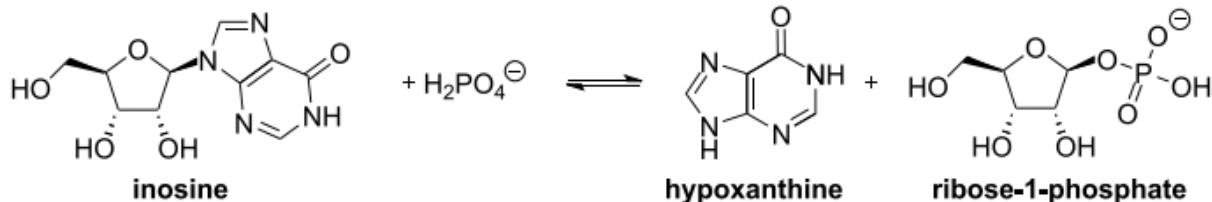


Figure 5 – Exemple de réaction catalysée par les PNP sur l'inosine

À partir de l'étude de la structure du complexe enzyme-substrat, l'immuciline H a été identifiée comme inhibiteur potentiel des enzymes de type PNP – figure 6. Sa structure étant proche de celle du substrat dans l'état de transition, elle forme un complexe stable avec la protéine. Cela permet d'inhiber l'action de l'enzyme et d'assurer une régulation qui peut apporter des améliorations sur le plan physiologique.

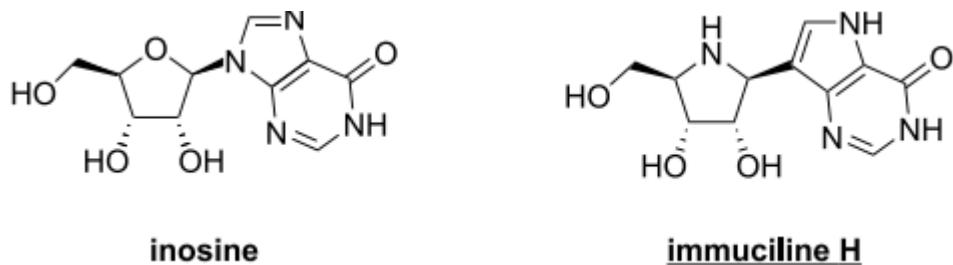


Figure 6 – Structure de l'inosine, substrat des enzymes de type PNP, et de l'immuciliné H, qui les inhibe

On s'intéresse à quelques étapes de la synthèse de l'immucilin H. La première partie correspond à la synthèse d'un dérivé de l'iminoorbitol **1** à partir de la gulono-1,4-lactone **8** (figure 7).

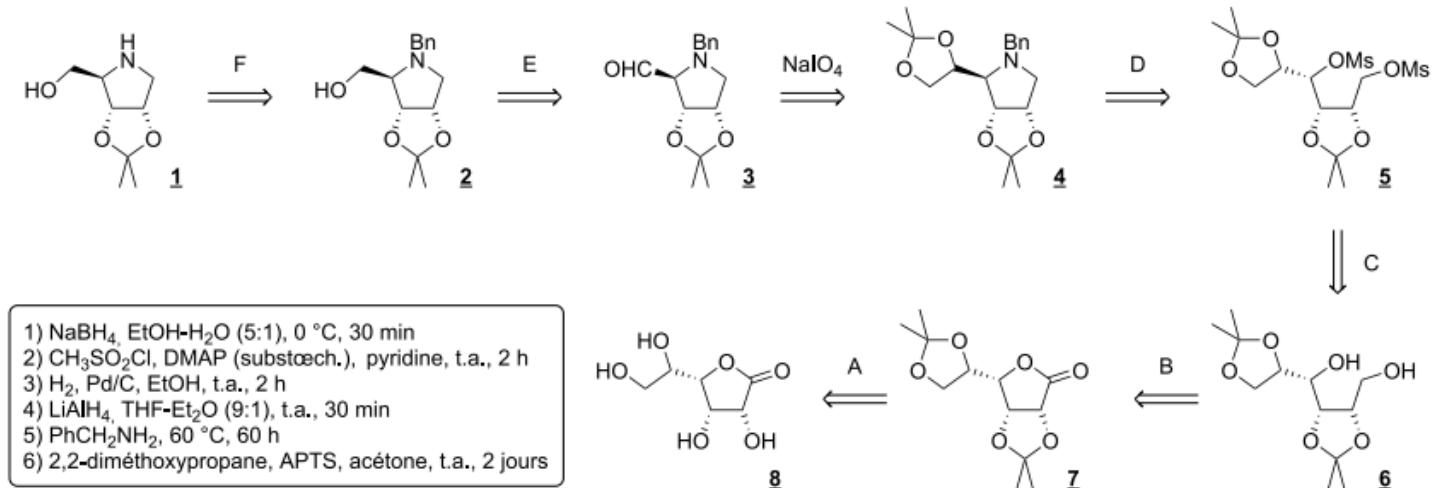


Figure 7 – Schéma rétrosynthétique 1 \Rightarrow 8. Le symbole \Rightarrow indique que la molécule à gauche de la flèche a été synthétisée à partir de la molécule à droite de la flèche. Tous les acronymes sont explicités à la fin du sujet.

37. La DMAP est une base dérivée de la pyridine et d'aniline. Comparer les pK_a de l'aniline et de la pyridine. En déduire l'azote basique de la DMAP. Expliquer la forte basicité de la DMAP pK_a .

Structure de la base			
Nom	DMAP	pyridine	aniline
pKa	10.3	5.2	4.6

38. Choisir parmi les conditions opératoires proposées 1) à 6) celles qui correspondent aux étapes A, C et D du schéma rétrosynthétique donné figure 7.
39. Proposer d'autres conditions opératoires pour effectuer la transformation 8 → 7. Donner le mécanisme correspondant à cette proposition.
40. Donner l'équation de réaction de la transformation 6 → 5. Commenter le fait de ne pas opérer en milieu acide lors de cette réaction.
41. Représenter le mécanisme le plus probable de la transformation 5 → 4 au vu des structures des réactifs et du produit. Indiquer en quoi les conditions expérimentales sont cohérentes avec le mécanisme réactionnel limite représenté.

Une partie de la suite de la synthèse est proposée ci-dessous figure 8.

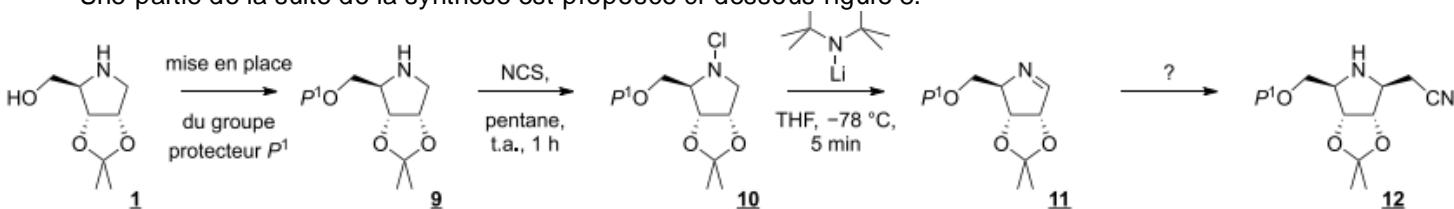


Figure 8 – Schéma partiel de la suite de la synthèse. Tous les acronymes sont explicités à la fin du sujet

42. Sachant que la fonction imine C=N possède une réactivité analogue à celle d'un dérivé carbonylé, prévoir un réactif unique utilisable pour synthétiser l'espèce 12 à partir de l'imine 11. Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation 11 → 12 hors considérations stéréochimiques.
43. Justifier l'intérêt d'un groupe protecteur P1 lors de cette synthèse partielle.
44. À l'aide du tableau 2 ci-dessous, proposer un groupe protecteur P1 compatible avec la synthèse effectuée sachant qu'une dihydrogénération a lieu dans la suite de la synthèse de l'immuciliné H

Agents de protection	Conditions de protection	Condition de déprotection
DHP	THP, APTS, CH ₂ Cl ₂	MeOH, APTS
CH ₃ OCH ₂ Cl	iPr ₂ Net, CH ₃ OCH ₂ Cl, CH ₂ Cl ₂	HCl, H ₂ O
PhCH ₂ Br	PhCH ₂ Br, NaH, nBu ₄ NI, THF	H ₂ , Pd/C, EtOAc
(CH ₃) ₃ SiCl	Pyridine, (CH ₃) ₃ SiCl, CH ₂ Cl ₂	HCl, H ₂ O
tBu(Ph) ₂ SiCl	Imidazole, tBu(Ph) ₂ SiCl, THF	nBu ₄ NF

Tableau 2 - Conditions de protection du groupe hydroxyle

Abréviations

DHP	dihydrovvrane	DMF	
Δ	à reflux	Ms-	N,N-diméthylformamide
<i>iPr</i>	groupement isopropyle	NCS	mésyl ou méthylsulfonyl, CH ₃ -SO ₂ -
Ac-	acétyle, CH ₃ CO-	Ph-	
anh.	anhydre	substœch.	
APTS	acide paratoluènesulfonique		
aq.	aqueux		
Bn-	benzyle, Ph-CH ₂ -		
Bz-	benzoyle, Ph-CHO-		
Cbz-	carboxybenzyl-		
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	t.a.	
DMAP	4-diméthylaminopyridine	THF	tétrahydrofurane

B-Procédé Boots : synthèse de l'ibuprofène

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dont la synthèse historique par le procédé Boots a été établie en 1960. La séquence réactionnelle de cette synthèse est précisée sur figure 1.

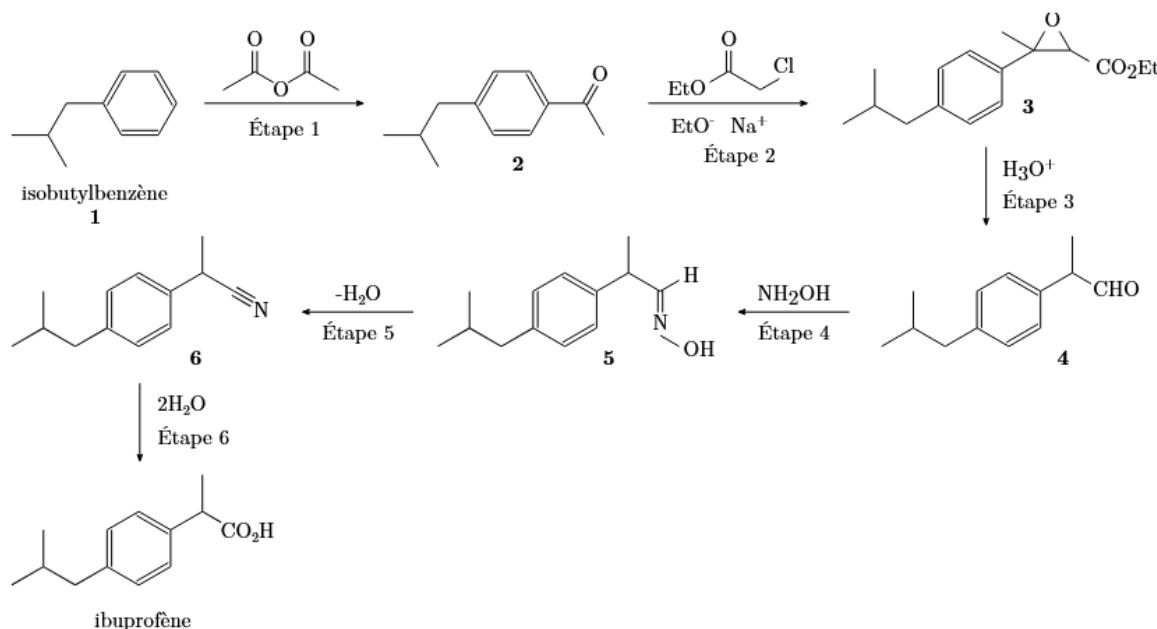


Figure 1 Séquence réactionnelle du procédé Boots

I.A.1) Acylation de Friedel et Crafts (étape 1)

L'étape 1 du processus correspond à une réaction d'acylation de Friedel-Crafts. Elle permet de passer du réactif initial l'isobutylbenzène (IBB ou 2-méthyl-1-phénylpropane, composé 1) à la 4-isobutylacétophénone (notée 4-IBAP, composé 2) sous l'action de l'anhydride éthanoïque (Ac_2O , l'agent acétylant). Elle nécessite de travailler dans un premier temps en milieu anhydre en présence d'une quantité stoechiométrique de chlorure d'aluminium AlCl_3 également anhydre qui permet d'activer l'électrophilie de l'anhydride éthanoïque. L'hydrolyse effectuée dans un second temps permet de décomposer le complexe acide-base de Lewis qui se forme entre AlCl_3 et le produit 2, ce qui permet de libérer 2 en dissolvant le chlorure d'aluminium en milieu aqueux.

45. Justifier le caractère électrophile de l'anhydride éthanoïque et le comparer, en justifiant qualitativement la réponse, à celui de l'acide éthanoïque (qui ne réagit donc pas avec 1).
46. Représenter un schéma de Lewis du chlorure d'aluminium mettant en évidence l'existence d'une lacune électronique sur l'aluminium (acidité au sens de Lewis). Expliquer en quoi la coordination de l'anhydride éthanoïque sur AlCl_3 permet d'exalter l'électrophilie de l'anhydride.

I.A.2) Réaction de Darzens (étape 2)

Le chloroéthanoate d'éthyle est d'abord traité par de l'éthanolate de sodium puis opposé au composé 2 afin d'obtenir le composé 3.

47. Justifier le choix de la base utilisée au cours de cette étape puis proposer un mécanisme expliquant la transformation associée à l'étape 2 de la séquence réactionnelle.

I.A.3) Étape 3

L'étape 3 de la séquence réactionnelle se décompose en deux sous-étapes successives : l'hydrolyse en milieu acide de l'ester pour former l'acide carboxylique correspondant et l'éthanol puis une décarboxylation. La fonction époxyde (éther-oxyde cyclique à 3 chaînons) n'est pas altérée par l'hydrolyse lors de cette étape.

48. Montrer que le produit résultant de l'hydrolyse présente une liaison hydrogène intramoléculaire. On ne cherchera pas à expliquer la formation de la fonction aldéhyde.

I.A.4) Action de l'hydroxylamine NH_2OH (étape 4)

L'étape 4 consiste à transformer le composé 4 en oxime 5 (figure 2) par action de l'hydroxylamine en présence de traces d'acide. Les orbitales frontalières de l'hydroxylamine sont fournies dans les données.

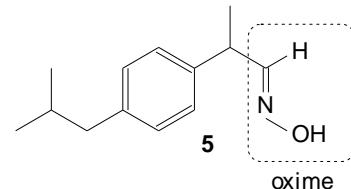
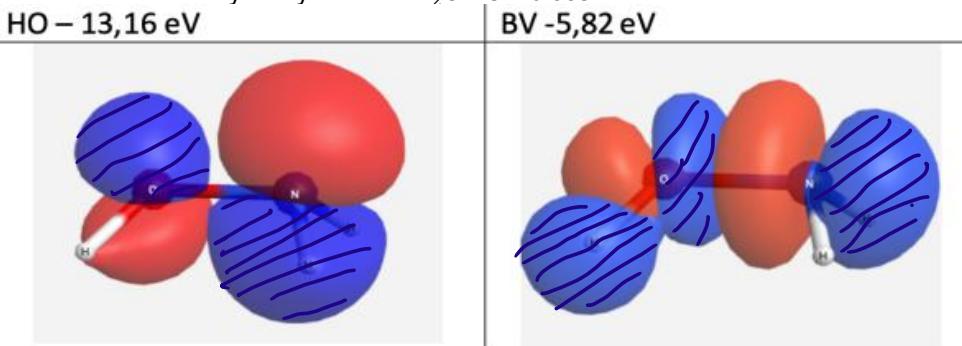


Figure 2 : Identification du groupe fonctionnel créé lors de la transformation 3 → 4

49. Préciser le caractère σ ou π , liant, anti-liant des orbitales frontalières de l'hydroxylamine NH_2OH . Orbitales frontalières de l'hydroxylamine NH_2OH simulées



50. Indiquer le site le plus nucléophile de la molécule sous contrôle orbitalaire. Discuter succinctement de ce qu'il en serait s'il était sous contrôle de charge.
 51. Proposer un mécanisme, en milieu acide, de formation de l'oxime (groupe fonctionnel créé) obtenue lors de l'étape 4. Conclure sur la nature du contrôle.

I.A.5) Obtention de l'ibuprofène

52. Justifier la non-stéréosélectivité du procédé Boots.

Le spectre RMN ^1H de l'ibuprofène est présenté ci-dessous (figure 2). Il est complété des agrandissements de tous les signaux. Ce spectre a été enregistré à 400.13 MHz, dans du chloroforme deutéré CDCl_3 . Ces spectres sont réalisés en ajoutant un peu d'« eau lourde » D_2O à l'échantillon.

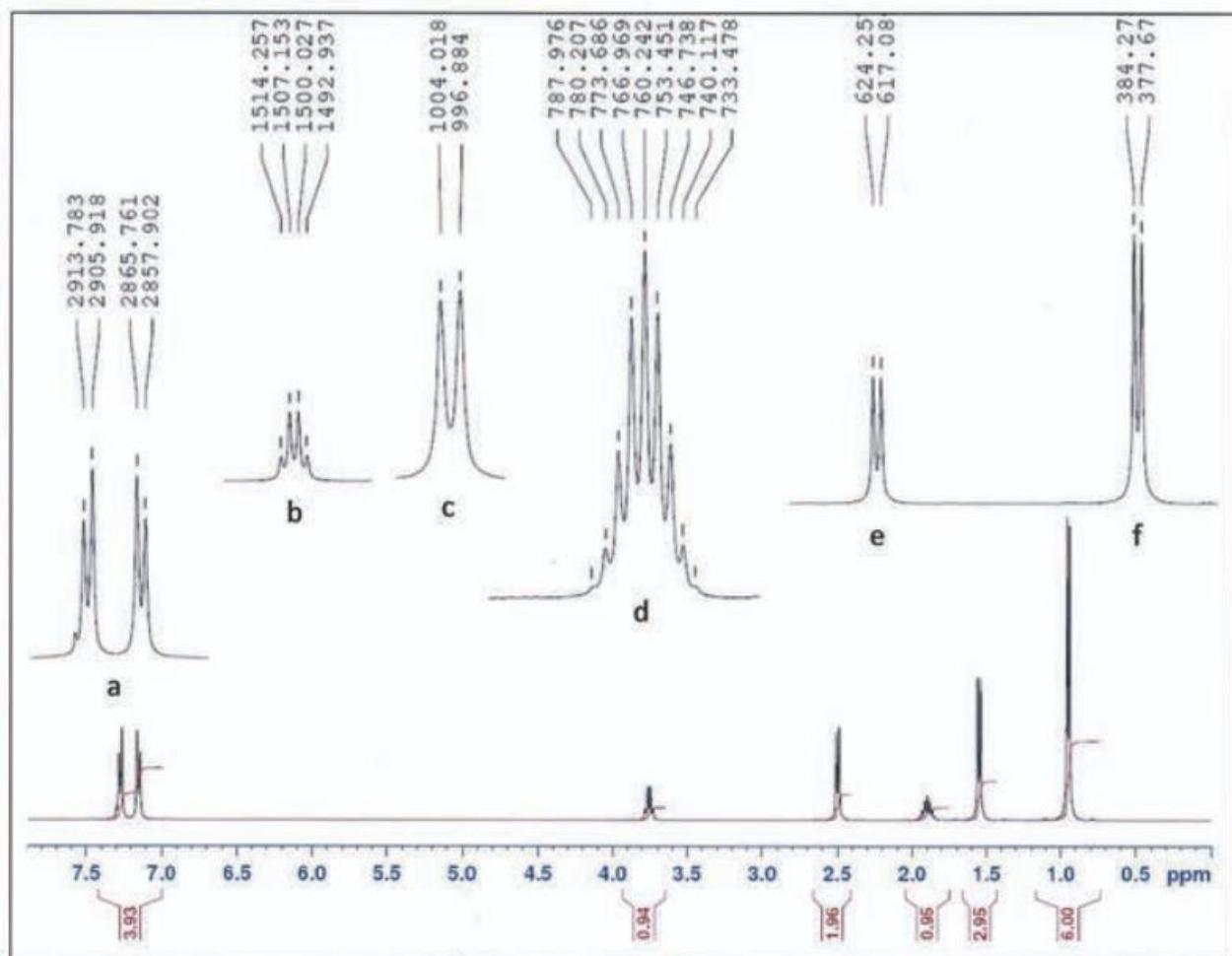
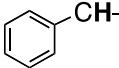
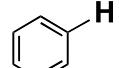
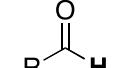


Figure 2 : spectre RMN ^1H à 400.13 MHz de l'ibuprofène

53. Pourquoi utilise-t-on des solvants deutérés ?
 54. Pourquoi le signal associé au proton de l'AC n'est-il pas visible ?
 55. Attribuer les signaux aux atomes d'hydrogène de la molécule. Les résultats seront automatiquement récapitulés sous la forme d'un tableau tel que celui présenté ci-dessous

Signal du plus déblindé au plus blindé	a	b	c	d	e	f
δ_H (ppm)						
Intégration						
Multiplicité						
Nombre et type de voisins						
Attribution						

56. Le signal résonnant autour de 1.9 ppm possède 9 composantes. Expliquer cette multiplicité et préciser l'intégration relative de chaque pic, les plus petits auront une intensité considérée comme égal à 1. Déterminer la valeur de la fréquence de résonance ν_H et la valeur de δ_H (ppm) avec précision.

RMN 1H (gamme de déplacements chimiques)** :		
Protons	δ (ppm)	
$-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$	1,5 – 2,4	
	2,3 – 2,8	
$-\text{CH}-\text{N}-$	3,5 – 4,2	
$-\text{CH}-\text{O}-$	3,5 – 4,2	
$\text{R}-\text{CO}_2-\text{CH}-$	3,5 – 4,5	
$\text{RCH}=\text{CHR}'$	4,6 – 7,0	
	7,2 – 7,9	
	9,1 – 10,3	
$\text{R}-\text{COOH}$	11,0 – 12,0	