

CHIMIE

Durée 4 heures

L'usage d'une calculatrice est autorisé pour cette épreuve.

Si, au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il le signale sur sa copie et poursuit sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il a été amené à prendre.

Chaque candidat est responsable de la vérification de son sujet d'épreuve : pagination et impression de chaque page. Ce contrôle doit être fait en début d'épreuve. En cas de doute, il doit alerter au plus tôt le chef de centre qui vérifiera et éventuellement remplacera son sujet.

Le sujet comporte deux problèmes indépendants contenant chacun des parties indépendantes.

Premier problème : À propos des thiols

Données générales :

Numéros atomiques : H : 1 ; C : 6 ; N : 7 ; O : 8 ; S : 16.

Masses molaires (g.mol^{-1}) : H : 1,0 ; C : 12,0 ; N : 14,0 ; O : 16,0 ; S : 32,0.

Données thermodynamiques à 298 K :

Constantes d'acidité :

$$pK_A(\text{R-SH} / \text{R-S}^-) \approx 10 \quad pK_A(\text{R-COOH} / \text{R-COO}^-) \approx 5$$

Potentiels standard (à pH = 0) :

$$E^\circ(\text{RS-SR} / \text{RSH}) = 0,10 \text{ V} ; \quad E^\circ(\text{H}_2\text{O}_2 / \text{H}_2\text{O}) = 1,77 \text{ V} ; \quad E^\circ(\text{O}_2 / \text{H}_2\text{O}) = 1,23 \text{ V} ; \\ E^\circ(\text{I}_3^- / \text{I}^-) = 0,54 \text{ V} ; \quad E^\circ(\text{IO}_3^- / \text{I}_3^-) = 1,17 \text{ V} ; \quad E^\circ(\text{S}_4\text{O}_6^{2-} / \text{S}_2\text{O}_3^{2-}) = 0,10 \text{ V}.$$

On prendra $(RT / F) \ln 10 = 0,06 \text{ V}$ à 25°C .

Les gaz seront considérés comme parfaits avec $R = 8,314 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$.

Le tableau suivant donne les valeurs des enthalpies standard de formation ($\Delta_f H^\circ$) et des entropies standard molaires (S_m°), grandeurs supposées être indépendantes de la température.

Corps	$\text{CH}_2=\text{CH}_2 (\text{g})$	$\text{H}_2\text{S} (\text{g})$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SH} (\text{g})$
$\Delta_f H^\circ (\text{kJ.mol}^{-1})$	52,4	- 20,6	- 37,4
$S_m^\circ (\text{J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1})$	219,3	205,8	286

Les thiols, de formule générale R-SH , sont les analogues soufrés des alcools. De très nombreux thiols, comme le méthanethiol ou l'éthanethiol, sont caractérisés par des odeurs très désagréables. L'éthanethiol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$) est ajouté dans de très faibles proportions au gaz naturel (qui est sans odeur) pour détecter d'éventuelles fuites. Certains thiols jouent un rôle important dans les organismes vivants (cystéine, glutathion, coenzyme A,...).

A. Atomistique et propriétés physiques

1. Donner la configuration électronique de l'atome d'oxygène et de l'atome de soufre dans leur état fondamental. Dans quelle colonne se trouvent ces éléments dans la classification périodique ?
2. En déduire, de l'atome d'oxygène et de soufre, lequel est le plus volumineux. Lequel est le plus électronégatif ? Justifier rapidement.
3. Les thiols sont beaucoup moins solubles dans l'eau que les alcools correspondants. Par exemple, la solubilité de l'éthanethiol est de $6,8 \text{ g.L}^{-1}$ dans l'eau à 20°C , alors que l'éthanol est soluble en toute proportion dans l'eau. En revanche, les thiols sont solubles en milieu très basique. Interpréter chacune de ces deux observations expérimentales.
4. Donner une représentation de LEWIS et la géométrie selon la théorie VSEPR de la molécule de sulfure d'hydrogène H_2S d'une part, et de l'ion sulfate SO_4^{2-} d'autre part. Comparer les valeurs des angles de liaisons entre chaque espèce.

B. Synthèse industrielle de l'éthanethiol

L'éthanethiol peut être obtenu industriellement par réaction entre le sulfure de dihydrogène et l'éthène en phase gazeuse, dans un réacteur maintenu à 200°C sous pression de 1 bar en présence d'un catalyseur à base d'oxyde de chrome Cr_2O_3 . L'équation bilan de la réaction étudiée est :



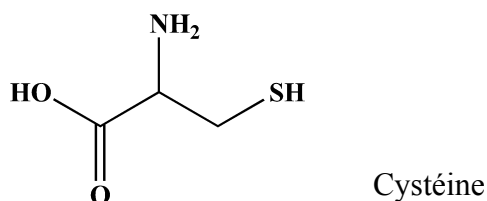
5. Calculer l'enthalpie standard de réaction et l'entropie standard de réaction à 298 K. Commenter le signe de l'entropie standard de réaction.
6. En considérant les enthalpies standard et les entropies standard indépendantes de la température, donner l'expression de l'enthalpie libre standard de la réaction pour toute température T .
7. Calculer la constante d'équilibre de la réaction à 200°C .
8. Définir et déterminer la variance du système dans le cas où l'équilibre est réalisé en partant d'éthène et de sulfure d'hydrogène dans des proportions stœchiométriques. Commenter.
9. Quelle est l'influence d'une augmentation de température à pression constante sur l'équilibre ? Quelle est l'influence d'une augmentation de pression à température constante sur l'équilibre ?
10. Le mélange initial contient $n(\text{C}_2\text{H}_4) = n(\text{H}_2\text{S}) = n_0 = 3 \text{ mol}$. Sur la base de considérations thermodynamiques, déterminer le taux de conversion α de l'éthène en éthanethiol, à 200°C et pression fixée à 1 bar. *Rappel* : α est le rapport de la quantité de thiol formée par la quantité initiale d'alcène.

C. Propriétés rédox des thiols et application à l'étude d'une « permanente » à froid

Les thiols RSH et les thiolates RS^- peuvent être facilement oxydés en disulfure RS-SR . En milieu biologique, l'oxydation de la fonction thiol de la cystéine conduit le plus souvent à la formation d'un « pont disulfure », très important par exemple pour la structure spatiale des protéines.

De même, la chaîne polypeptidique du cheveu, la kératine, contient 15% de cystéine et de forme dimère disulfure, appelée cystine. Les ponts disulfures lient les chaînes de kératine entre elles. Pour imprimer au cheveu des formes permanentes, on utilise les propriétés rédox de la cystéine et de la cystine présentes dans la kératine. L'action des solutions liquides commerciales pour permanentes à froid se déroule en deux étapes : une rupture temporaire des ponts disulfures de cystine par l'action d'un agent réducteur sélectif pour permettre une nouvelle mise en forme, suivie d'une oxydation par de l'eau oxygénée pour reconstituer des ponts disulfures afin de rigidifier la déformation.

11. La cystéine, dont la formule est donnée ci-après, est un acide α -aminé présent dans de nombreuses protéines. Donner la structure précise du dimère cystine et écrire la demi-équation rédox impliquant la cystéine et la cystine.



12. Malgré une odeur désagréable, les dérivés de l'acide thioglycolique $\text{HS-CH}_2\text{-COOH}$ sont souvent utilisés comme agent réducteur des « permanentes » à froid, grâce à leur fonction thiol très réductrice. Écrire l'équation bilan de la réaction permettant de rompre les ponts disulfure de la cystine du cheveu. On simplifiera l'écriture de la cystéine par Cys-SH et celle de la cystine par Cys-S-S-Cys.

13. L'agent oxydant utilisé ensuite est en général de l'eau oxygénée en milieu acide. Écrire l'équation-bilan de la réaction permettant d'imprimer au cheveu des formes permanentes et calculer la constante d'équilibre correspondante à 298 K.

D. Étude du titrage de l'acide thioglycolique contenu dans une solution pour « permanente » à froid

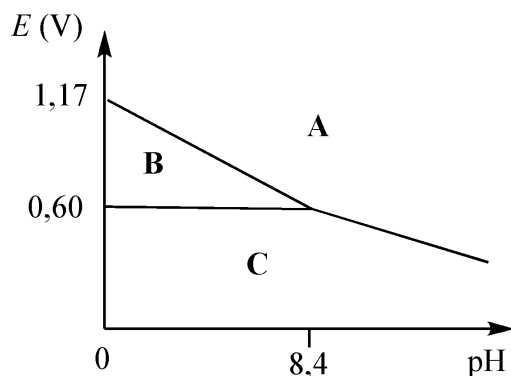
La législation française impose une concentration maximale de 8% en masse pour l'acide thioglycolique et un pH compris entre 6 et 9,5 dans les solutions pour les « permanentes » à froid. On se propose ici de doser par iodométrie l'acide thioglycolique $\text{HS-CH}_2\text{-COOH}$ contenu dans une solution pour « permanente » commerciale sous forme de son sel d'ammonium (NH_4^+ , $\text{HS-CH}_2\text{-COO}^-$).

Diagramme E-pH de l'iode

La solubilité du diiode solide $\text{I}_{2(\text{s})}$ dans l'eau pure vaut $s = 1,40 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ à 298 K. Pour augmenter cette solubilité, on peut utiliser un excès d'ions iodure. Il s'établit alors l'équilibre de complexation : $\text{I}_{2(\text{aq})} + \text{I}^-_{(\text{aq})} = \text{I}_3^-_{(\text{aq})}$ de constante d'équilibre $K^\circ = 460$ à 298 K.

14. Exprimer la solubilité du diiode en fonction de concentrations en espèces solubles. Calculer la valeur de la solubilité du diiode dans une solution contenant initialement $0,300 \text{ mol.L}^{-1}$ en iodure de potassium.

L'allure du diagramme E-pH simplifié de l'élément iode est fourni ci-après, avec la convention suivante : chaque espèce dissoute a une concentration égale à $10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ sur une frontière. Il a été tracé en considérant uniquement les espèces $\text{I}_3^-_{(\text{aq})}$, $\text{I}^-_{(\text{aq})}$ et $\text{IO}_3^-_{(\text{aq})}$.



Allure du diagramme E-pH simplifié de l'élément iode

15. Attribuer les domaines de prédominance des espèces I_3^- (aq), I^- (aq) et IO_3^- (aq) aux différentes zones (A, B et C du diagramme). Justifier succinctement.

16. Retrouver la pente théorique de la frontière entre IO_3^- et I^- .

On donne les équations des potentiels apparents $E = f(\text{pH})$ pour les couples RS–SR/RSH et RS–SR/ RS^- . Ces potentiels apparents ont été calculés en considérant que les concentrations des espèces soufrées majoritaires étaient égales à $10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ sur la frontière.

Couple RS–SR / RSH pour $\text{pH} < 10$: $E_1 = 0,13 - 0,06 \text{ pH (volt)}$

Couple RS–SR / RS^- pour $\text{pH} > 10$: $E_2 = -0,47 \text{ V}$

17. Représenter l'allure du diagramme E-pH de l'iode sur votre copie et y superposer le diagramme E-pH des couples RS–SR/RSH et RS–SR/ RS^- . Que se passe-t-il lorsque l'on ajoute un thiol à une solution aqueuse contenant du diiode complexé sous forme d'ion triiodure I_3^- ? Écrire l'équation bilan de la réaction correspondante.

Étude du protocole expérimental

Le protocole expérimental est le suivant :

Étape n°1 :

Dans un volume $V_l = 20,0 \text{ mL}$ de solution d'iodate de potassium (KIO_3) de concentration $C_l = 1,50 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$, on ajoute une spatule (large excès) d'iodure de potassium KI, puis quelques mL d'acide sulfurique concentré. On observe une coloration brune intense.

Étape n°2 :

On y introduit alors $m_0 = 1,20 \text{ g}$ de solution commerciale pour « permanente » à froid contenant l'acide thioglycolique $\text{HS-CH}_2\text{-COOH}$. On laisse sous agitation pendant quelques minutes.

Étape n°3 :

On effectue le titrage de la solution résultante par une solution de thiosulfate de sodium à $C_2 = 0,100 \text{ mol.L}^{-1}$ en présence d'empois d'amidon. Le virage de l'indicateur est obtenu pour un volume de thiosulfate versé $V_{\text{eq}} = 10,8 \text{ mL}$.

18. Interpréter la première étape du protocole expérimental à l'aide des diagrammes E-pH précédemment tracés et indiquer l'équation bilan de la réaction correspondante notée (1) qui se produit alors. Quelle est l'espèce responsable de la coloration brune ?

19. Interpréter les étapes n°2 et 3 du mode opératoire et préciser les équations bilan, que l'on note (2) et (3), des réactions mises en jeu au cours de ces deux étapes.

20. En déduire la quantité n (en mol) d'acide thioglycolique contenu par gramme de solution pour « permanente » commerciale, puis le pourcentage massique d'acide thioglycolique contenu dans l'échantillon commercial. La solution étudiée respecte-t-elle la législation ?

21 Comment peut-on vérifier expérimentalement que l'iodate de potassium a bien été introduit en quantité suffisante lors de la première étape du protocole ?

Second problème :

Synthèse d'un inhibiteur de glycosidases et glycosyltransférases

Données :

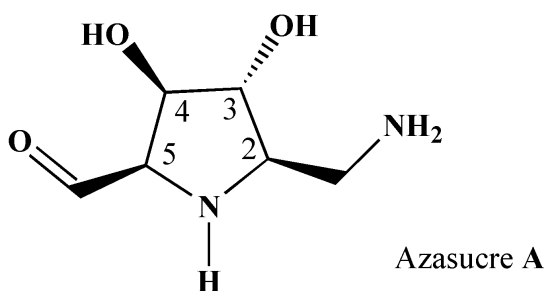
Propriétés acido-basiques de quelques molécules organiques :

$$pK_a (\text{RNH}_3^+ / \text{RNH}_2) \approx 10 \quad pK_a (\text{ion pyridinium} / \text{pyridine}) \approx 5$$

Numéros atomiques : $Z(\text{N}) = 7$; $Z(\text{O}) = 8$; $Z(\text{S}) = 16$.

On rappelle que mettre x équivalents (x éq) de réactif consiste à introduire x mol de ce réactif pour 1 mol de réactif organique.

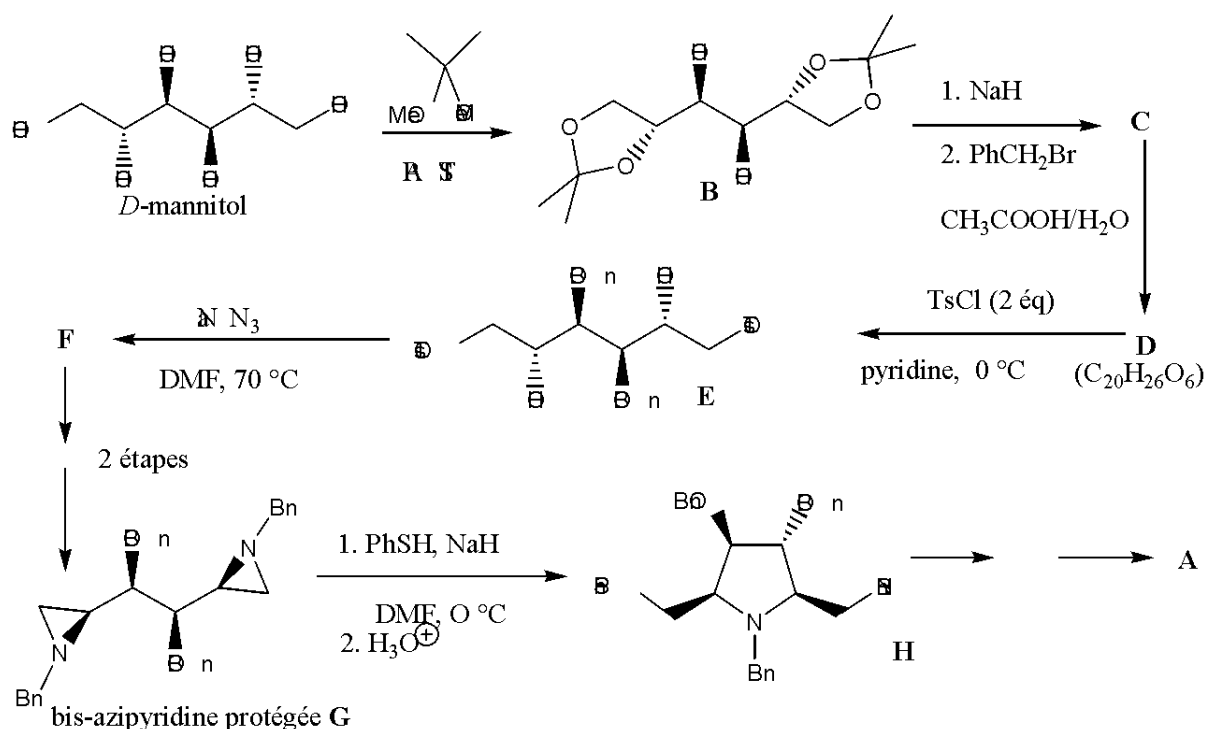
Les glycosidases et les glycosyltransférases sont des enzymes qui interviennent notamment dans le catabolisme des polysaccharides présents dans l'alimentation et dans la biosynthèse de glycoprotéines. Les azasucres, hétérocycles azotés analogues aux sucres, sont des inhibiteurs de ces enzymes et certains azasucres permettent de réduire l'activité de cellules cancéreuses. Dans ce problème, on étudie la synthèse d'un azasucré particulier, la 2-aminométhyl-3,4-dihydroxy-5-formylpyrrolidine **A**.



22. Combien de stéréoisomères de configuration possède l'azasucré **A** ? Donner le descripteur stéréochimique (ou configuration absolue) du carbone asymétrique 2 de l'azasucré **A** étudié. Justifier brièvement la réponse.

23. L'azasucré **A** est un solide qui ne peut pas être conservé longtemps en solution aqueuse car il conduit à un épimère **A'**, stéréoisomère de **A** qui se différencie par le descripteur stéréochimique d'un seul carbone asymétrique. Identifier **A'** et proposer un mécanisme pour cette isomérisation.

La synthèse de l'azasucré **A** procède par la séquence réactionnelle indiquée page suivante et utilise le *D*-mannitol comme réactif de départ et source de chiralité.



Abréviations utilisées : $-Bn = -CH_2Ph$ et $-Ph = -C_6H_5$

A. Préparation du dihydroxydicétal **B**

24. Donner l'équation bilan de la réaction entre la propanone et l'éthane-1,2-diol. Quelle est la fonction formée ? Proposer un mécanisme pour cette réaction en milieu acide.

25. Le produit de la réaction entre la propanone et l'éthane-1,2-diol peut être également obtenu par réaction de *trans*-cétalisation entre le 2,2-diméthoxypropane et l'éthane-1,2-diol en milieu acide. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

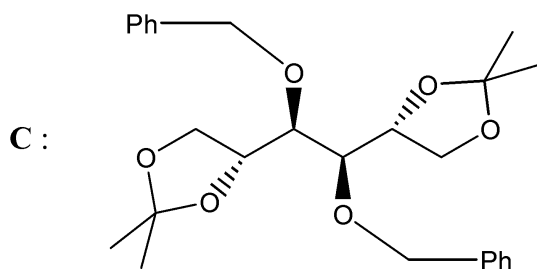
Dans la première étape de la séquence réactionnelle, le *D*-mannitol est traité par le 2,2-diméthoxypropane en présence d'APTS (acide paratoluènesulfonique) pour conduire au composé **B**.

26. Donner l'équation bilan de la première étape de cette séquence réactionnelle. Quel est *a priori* son intérêt ?

27. Quels sont le rôle et l'intérêt de l'APTS dans cette réaction ?

B. Passage au tétrol **D**

Dans la deuxième étape de la séquence réactionnelle, le produit **B** est opposé à 2,5 équivalents d'hydruure de sodium NaH dans le tétrahydrofurane anhydre, puis à 2,5 équivalents de bromure de benzyle ou bromophénylméthane $PhCH_2-Br$ (ou $Bn-Br$) en présence d'une faible quantité d'iodure de tétrabutylammonium. Après réaction, traitement du milieu réactionnel et purification, on isole le composé **C**.



28. Proposer un mécanisme pour sa formation. Justifier votre choix du mécanisme.

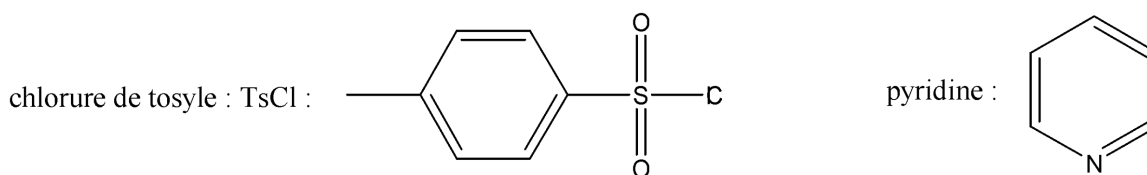
Le composé **C** est additionné à un large excès d'acide éthanoïque (AcOH) aqueux et l'ensemble est porté à reflux pour conduire au produit **D**, de formule brute $C_{20}H_{26}O_6$, qui comporte des groupes O-H.

29. Représenter le schéma du montage du chauffage à reflux en précisant la verrerie utilisée.

30. Identifier **D** et proposer une équation bilan pour sa réaction de formation.

C. Synthèse du composé ditosylé **E** : étude du protocole expérimental

Une solution contenant 180 mmol de chlorure de tosylo (chlorure de paratoluènesulfonyl noté Ts-Cl) dans 100 mL de pyridine est additionnée lentement, à 0°C et sous forte agitation, sur une solution de tétrol **D** (90 mmol) dissous préalablement dans 100 mL de pyridine. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince de silice, en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane en proportion 60/40 comme éluant. Le rapport frontal R_f du produit final ditosylé **E** est de 0,45 dans ces conditions, alors que celui du produit intermédiaire monotosylé **E'** est de 0,10. La réaction est poursuivie jusqu'à disparition complète du produit monotosylé, après environ 20 h de réaction. Le mélange réactionnel est alors versé sur 700 mL de solution glacée d'acide chlorhydrique à 6 mol.L^{-1} , puis extrait deux fois avec 400 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO_3), puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on isole 79 mmol de composé **E** sous forme de cristaux blancs, de pureté suffisante pour l'étape suivante.



31. Donner la structure des produits monotosylé **E'** et ditosylé **E**, en détaillant la représentation de LEWIS au niveau de l'atome de soufre.

32. Par analogie avec l'action des alcools sur le chlorure d'éthanoyle, proposer un mécanisme pour la réaction entre un alcool primaire (abrégé RCH_2OH) et le chlorure de tosylo Ts-Cl en présence de pyridine. Quels sont les rôles de la pyridine ?

33. Proposer une justification de la régiosélectivité de la réaction.

34. Quel est l'intérêt du passage par le produit ditosylé **E** ? Justifier votre réponse.

35. Rappeler brièvement le *principe* de la chromatographie sur couche mince (CCM) de silice.

36. Donner la définition du rapport frontal. Proposer une explication de la différence de rapport frontal entre le composé ditosylé **E** et le composé monotosylé **E'**.

37. Quel est le but du traitement du mélange réactionnel par l'acide chlorhydrique ? Préciser le contenu de chaque phase lors de l'extraction à l'éther.

38. Quel est le but du lavage de la phase organique par la solution d'hydrogénocarbonate de sodium ? Pourquoi ne pas utiliser une solution d'hydroxyde de sodium ?

D. Passage à la bis-aziridine protégée G

Le dérivé ditosylé **E** est ensuite traité par un excès d'azoture de sodium NaN_3 dans un mélange de diméthylformamide et d'eau pour conduire au produit **F** où les deux groupes hydroxy sont toujours présents.

39. Proposer une représentation de LEWIS pour l'ion azoture N_3^- , sachant qu'il ne contient pas de cycle. Quelle est sa géométrie ?

40. Identifier le composé **F** et proposer un mécanisme pour sa formation.

Le composé **F** est ensuite transformé en deux étapes en bis-aziridine protégée **G**.

E. Cyclisation en pyrrolidine H

À une suspension d'hydruure de sodium dans le diméthylformamide maintenu à 0°C est additionné du thiophénol PhSH pour conduire à un dégagement gazeux et un premier intermédiaire monoanionique que l'on fait réagir ensuite avec la bis-aziridine protégée **G**. La pyrrolidine **H** est obtenue finalement après hydrolyse en milieu faiblement acide.

41. Par analogie avec l'éthanol et le phénol, comparer l'acidité de l'éthanethiol EtSH et celle du thiophénol PhSH .

42. Écrire l'équation bilan de la réaction entre l'hydruure de sodium et le thiophénol.

43. On précise qu'une aziridine est un hétérocycle azoté à 3 atomes qui réagit de manière analogue à un époxyde. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **H** à partir du premier intermédiaire monoanionique et de la bis-aziridine protégée **G**, en tenant compte de la stéréochimie de la réaction.

44. On observe au cours de cette réaction la formation de divers produits secondaires dont la formation d'un composé noté **H'** comportant un cycle à 6 atomes. Proposer une structure pour **H'** en expliquant sa formation.

Pour information, l'azasucre **A** recherché est ensuite obtenu en 4 étapes à partir du composé **H**.

FIN DE L'ÉPREUVE