

CHIMIE

Durée : 3 h 30

L'usage d'une calculatrice n'est pas autorisé pour cette épreuve

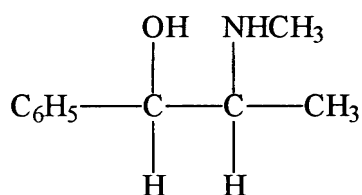
Le sujet se compose de trois parties totalement indépendantes. On indiquera clairement le numéro de la question traitée.

Première partie
L'ÉPHÉDRINE

L'éphédrine est une molécule naturelle extraite de plusieurs espèces d'Ephedra. Elle représente de 40 à 90 % des alcaloïdes contenus dans ces plantes. Les alcaloïdes sont des molécules organiques contenant un atome d'azote, inclus ou non dans un cycle, qui possèdent des propriétés pharmacologiques importantes. Certaines sont utilisées depuis 5000 ans en médecine chinoise. L'éphédrine n'a été isolée qu'en 1887 et étudiée en 1923.

1. La molécule d'éphédrine naturelle

Il s'agit de la (-)-éphédrine ou (1R,2S)-1-phényl-2-(N-méthyl)aminopropan-1-ol ayant pour formule semi-développée la formule suivante



1.1. Proposer une représentation de Cram de la molécule : on prendra une conformation décalée de la molécule et le carbone 1 sera représenté à gauche. Le groupe phényle peut être conservé sous la forme C_6H_5 .

1.2. Parmi les données fournies dans les tables, on lit pour la (-)-éphédrine, $[\alpha]_D = -6^\circ \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$.

Que représente la grandeur $[\alpha]_D$? Avec quel appareil peut-on la mesurer ?

1.3. Que signifie le terme "éphédrine racémique" ? Donner la projection de Newman des composés constituant ce mélange (on représentera le carbone 1 "en avant" de la feuille).

1.4. Dans les plantes, les alcaloïdes se trouvent à l'état de chlorhydrate c'est à dire sous la forme du chlorure de l'acide conjugué. Donner la formule semi-développée de l'acide conjugué de la (-)-éphédrine en proposant un ordre de grandeur pour le pK_a du couple acido-basique.

1.5. Un traitement prolongé de la (-)-éphédrine par un acide conduit à un mélange de diastéréoisomères. Donner la configuration absolue des carbones des diastéréoisomères obtenus et expliquer comment s'effectue la transformation.

2. Synthèse chimique

2.1. On fait réagir mole à mole du benzène et du chlorure de propanoyle ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{COCl}$), en présence de trichlorure d'aluminium anhydre. Soit **A** le produit organique obtenu.

2.1.a. Écrire l'équation-bilan de la réaction.

2.1.b. Préciser le rôle du trichlorure d'aluminium.

2.1.c. Pourquoi est-il nécessaire d'utiliser ce composé en quantité au moins égale à celle des réactifs ?

2.2. **A** est traité en milieu acide par du dibrome et subit alors une monobromation sur le carbone en α du groupe carbonyle.

2.2.a. Donner la formule du produit obtenu **B**.

2.2.b. L'étude cinétique montre que la formation de l'énol est l'étape cinétiquement déterminante.

Proposer un mécanisme pour la formation de l'énol.

2.3. **B** réagit mole à mole avec la méthanimine.

2.3.a. Montrer que **B** présente deux sites susceptibles de réagir avec la méthanimine. Ecrire dans chaque cas, la formule du produit obtenu.

2.3.b. Pour obtenir exclusivement le composé **C** de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$, il est nécessaire de réaliser une étape intermédiaire. Quel en est le but ? Préciser le réactif utilisé, les conditions de réaction et la formule du constituant **B'** obtenu à l'issue de cette étape. Comment récupère-t-on **C** ?

2.4. Quel type de réaction doit-on faire pour transformer **C** en éphédrine ? Proposer un réactif.

2.5. En rappelant l'étape où a été formé chacun des carbones asymétriques de l'éphédrine, indiquer si une configuration privilégiée a pu apparaître et donner, en le justifiant, le nombre de stéréoisomères de configuration obtenus.

3. Synthèse semi-biologique

Au cours de la fermentation alcoolique du glucose, il peut apparaître un composé **D**, de formule brute $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$. Sa chaîne carbonée est linéaire et il possède les fonctions cétone et alcool secondaire.

3.1. Donner la formule semi-développée et le nom de **D**.

3.2. On a interprété sa formation comme résultant d'une réaction entre deux molécules d'éthanal, en présence de bactéries.

3.2.a. Quel est le produit **D'**, isomère de **D**, obtenu "habituellement" par réaction chimique entre deux molécules d'éthanal en milieu basique ? Préciser le mécanisme de la réaction.

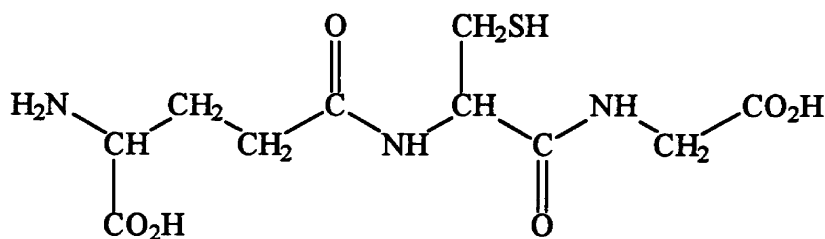
3.2.b. Quel composé obtient-on par chauffage de **D'** ? Justifier la régiosélectivité de la réaction.

3.3. En ajoutant au cours de la fermentation du benzaldéhyde à de l'éthanal, on obtient, selon le même type de réaction qu'en 3.1. la 1-phényl-1-hydroxypropanone **F**. En maintenant le pH voisin de 5, on fait réagir **F** avec la méthanimine. Donner la formule semi-développée du composé **G** obtenu après déshydratation. Comment peut-on passer de **G** à l'éphédrine ?

3.4. Si elle est bien contrôlée, cette synthèse conduit presque exclusivement à la (-)-éphédrine. En déduire la configuration du carbone asymétrique de **F**.

deuxième partie LE GUTATHION

Le glutathion est le tripeptide γ -L-glutamyl-L-cystéinyl-glycine de formule brute $C_{10}H_{17}N_3O_6S$



1. Liaison peptidique

1.1. Donner la définition d'une liaison peptidique.

1.2. Des études réalisées sur des peptides cristallisés ont montré que
 les quatre atomes de la liaison peptidique et les deux carbones situés de part et d'autre sont dans un même plan
 les angles au niveau de l'azote sont voisins de 120°
 la liaison CN est plus courte que celle existant dans une amine.

Proposer des formes mésomères, accompagnées d'un bref commentaire, pour expliquer les observations expérimentales. Citer un type de structure secondaire de protéines où l'on retrouve cette géométrie.

2. Hydrolyse du peptide

Un chauffage du glutathion pendant 24 heures dans de l'acide chlorhydrique assez concentré conduit à l'hydrolyse des fonctions amides.

2.1. Rappeler l'équation-bilan puis le mécanisme de la réaction d'hydrolyse acide d'un amide (utiliser une écriture simplifiée pour représenter l'amide).

2.2. L'acide glutamique (acide N-terminal du glutathion) est alors transformé en lactame ou amide cyclique. Ecrire la formule semi-développée du lactame obtenu.

3. Étude de la cystéine

3.1. Représenter à l'aide d'une projection de Fischer la L-cystéine qui est le deuxième acide aminé dans le glutathion. Déterminer la configuration absolue du carbone asymétrique, en utilisant les conventions de Cahn, Ingold, Prelog.

3.2. La cystéine et la sérine ne diffèrent que par un atome : l'atome d'oxygène de la sérine est remplacé dans la cystéine par un atome de soufre.

3.2.a. Quelle fonction chimique cet atome confère-t-il à la cystéine ?

3.2.b. Trois pK_a sont attribués à la cystéine : 1,7 8,3 10,8. Attribuer chaque valeur aux différents couples acido-basiques de la cystéine.

Tournez la page S.V.P.

3.2.c. Pour la sérine, deux valeurs de pK_a sont mesurables en solution aqueuse: 2,2 9,2. Proposer un solvant protique dans lequel on pourrait mettre en évidence le troisième couple acido-basique de la sérine.

3.2.d. Comparer la basicité et la nucléophilie de ce troisième couple à celui qui lui est comparable dans la cystéine.

3.3. Pour identifier la cystéine en présence d'autres acides aminés non soufrés, on réalise une chromatographie sur papier. La révélation est effectuée en vaporisant successivement une solution contenant du diiode puis une solution d'empois d'amidon. Les taches de cystéine sont incolores sur fond bleu. Interpréter cette expérience illustrant le rôle réducteur de la cystéine. Ecrire l'équation-bilan de la réaction en donnant la formule semi-développée du composé organique obtenu.

Données relatives aux parties 1 et 2 :

Atome	H	C	N	O	S
Numéro atomique	1	6	7	8	16

Troisième partie DOSAGE DE LA GLYCINE

Les solutions aqueuses sont traitées dans le cadre des solutions diluées. L'étude est réalisée à 298 K.

K_e = produit ionique de l'eau = 10^{-14} $RT/F \ln 10 = 0,060$ V

1. Étude de la glycine en solution aqueuse

La glycine (ou acide-2-aminoéthanoïque) dissoute dans l'eau, se trouve essentiellement sous forme de zwitterion ou amphion $^+H_3N-CH_2-COO^-$ noté AH^{+} . On lui associe deux constantes d'acidité $pK_{a1} = 2,3$ (associé au groupe acide carboxylique) et $pK_{a2} = 9,6$ (associé au groupe amine).

1.1. Écrire les équilibres acido-basiques faisant intervenir l'eau et l'amphion. Donner l'expression puis la valeur de la constante thermodynamique associée à chaque équilibre.

1.2. Proposer un diagramme de prédominance des espèces intervenant dans les équilibres, en fonction du pH.

1.3. En utilisant des représentations simplifiées pour les espèces chimiques, dérivées de AH^{+} , calculer le pH d'une solution aqueuse de glycine de concentration égale à $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$.

2. Étude du dosage d'une solution aqueuse de glycine

Une solution S de glycine a une concentration de l'ordre de $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. On souhaite réaliser deux dosages de $100,0 \text{ cm}^3$ de la solution S

par une solution d'acide chlorhydrique de concentration égale à $1,00 \text{ mol.L}^{-1}$ (dosage n°1)

par une solution d'hydroxyde de sodium de concentration égale à $1,00 \text{ mol.L}^{-1}$ (dosage n°2)

2.1.a. Écrire dans chaque cas l'équation-bilan de la réaction et calculer la constante thermodynamique de la réaction.

2.1.b. On souhaite suivre le dosage par pH-métrie. Faire un schéma des électrodes utilisées. Donner la chaîne électrochimique de l'électrode utilisée comme électrode de référence en expliquant dans quelles conditions cette électrode peut servir de référence.

2.1.c. Peut-on envisager de déterminer avec précision la concentration de la solution de glycine si l'on suit les dosages par pH-métrie ? Justifier rapidement les réponses en donnant l'allure des courbes obtenues.

2.2. À $100,0 \text{ cm}^3$ d'une solution S, on ajoute une quantité de matière n d'acide chlorhydrique de telle sorte que l'acide chlorhydrique soit en excès par rapport à la glycine. Le mélange est dosé par de l'hydroxyde de sodium de concentration égale à $1,00 \text{ mol.L}^{-1}$. La courbe de dosage pH-métrique est proposée en annexe 1 .

2.2.a. Faire un bilan qualitatif des espèces majoritaires avant l'ajout d'hydroxyde de sodium.

2.2.b. Écrire pour les différentes parties de la courbe de dosage, l'équation-bilan des réactions.

2.2.c. Montrer que l'exploitation de la courbe permet de retrouver la valeur de n. Déterminer cette valeur.

2.2.d. L'ajout d'acide chlorhydrique avant le dosage, permet-il d'améliorer la précision sur la détermination de la concentration de la solution de glycine ? Justifier la réponse.

3. Dosage d'une solution aqueuse de glycine réalisé en présence d'ion cuivre (II)

La forme la plus basique de la glycine notée A^- donne avec les ions cuivre (II) un complexe $\text{Cu}^{2+} + 2 A^- \rightleftharpoons \text{CuA}_2$

constante de formation $\beta = 10^{15,4}$

L'hydroxyde de cuivre (II) est un précipité dont le pK_s est voisin de 19.

3.1. Quel qualificatif donne-t-on au ligand A^- ? Sachant que CuA_2 a une structure plane, représenter le complexe.

3.2. À $100,0 \text{ cm}^3$ d'une solution S, on ajoute une quantité de matière n' de nitrate de cuivre (II) totalement soluble, en quantité suffisante pour complexer tout l'acide aminé. Le mélange est dosé par de l'hydroxyde de sodium de concentration égale à $1,00 \text{ mol.L}^{-1}$.

La courbe de dosage pH-métrique est proposée en annexe 2 (courbe 2). La courbe 1 correspond au dosage direct de S sans ajout d'ions cuivre (II).

3.2.a. Proposer une équation-bilan permettant d'expliquer la diminution du pH de la solution S en présence d'un excès d'ions cuivre (II). Calculer la constante thermodynamique de la réaction.

Commenter la valeur obtenue. Existe-t-il d'autre(s) équilibre(s) à prendre en considération ?

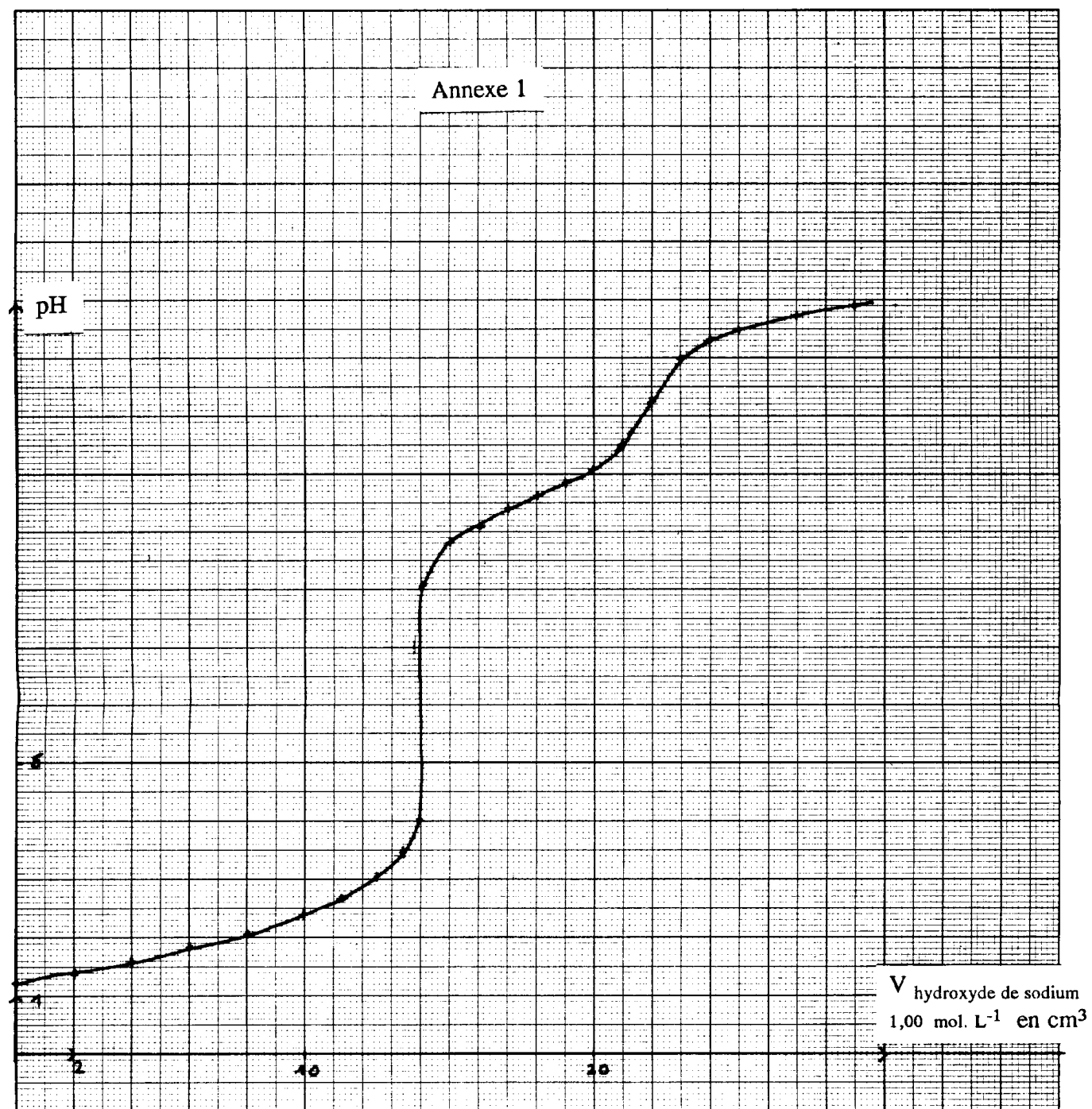
3.2.b. Écrire l'équation-bilan de la réaction de dosage correspondant à la première partie de la courbe 2. Calculer la constante thermodynamique de la réaction. En déduire la concentration de la solution S.

3.2.c. Écrire l'équation-bilan de la réaction de dosage correspondant à la deuxième partie de la courbe 2. Calculer la valeur de n', quantité de nitrate de cuivre II initialement introduite.

3.2.d. En utilisant la courbe 2, évaluer le produit de solubilité de l'hydroxyde de cuivre (II).

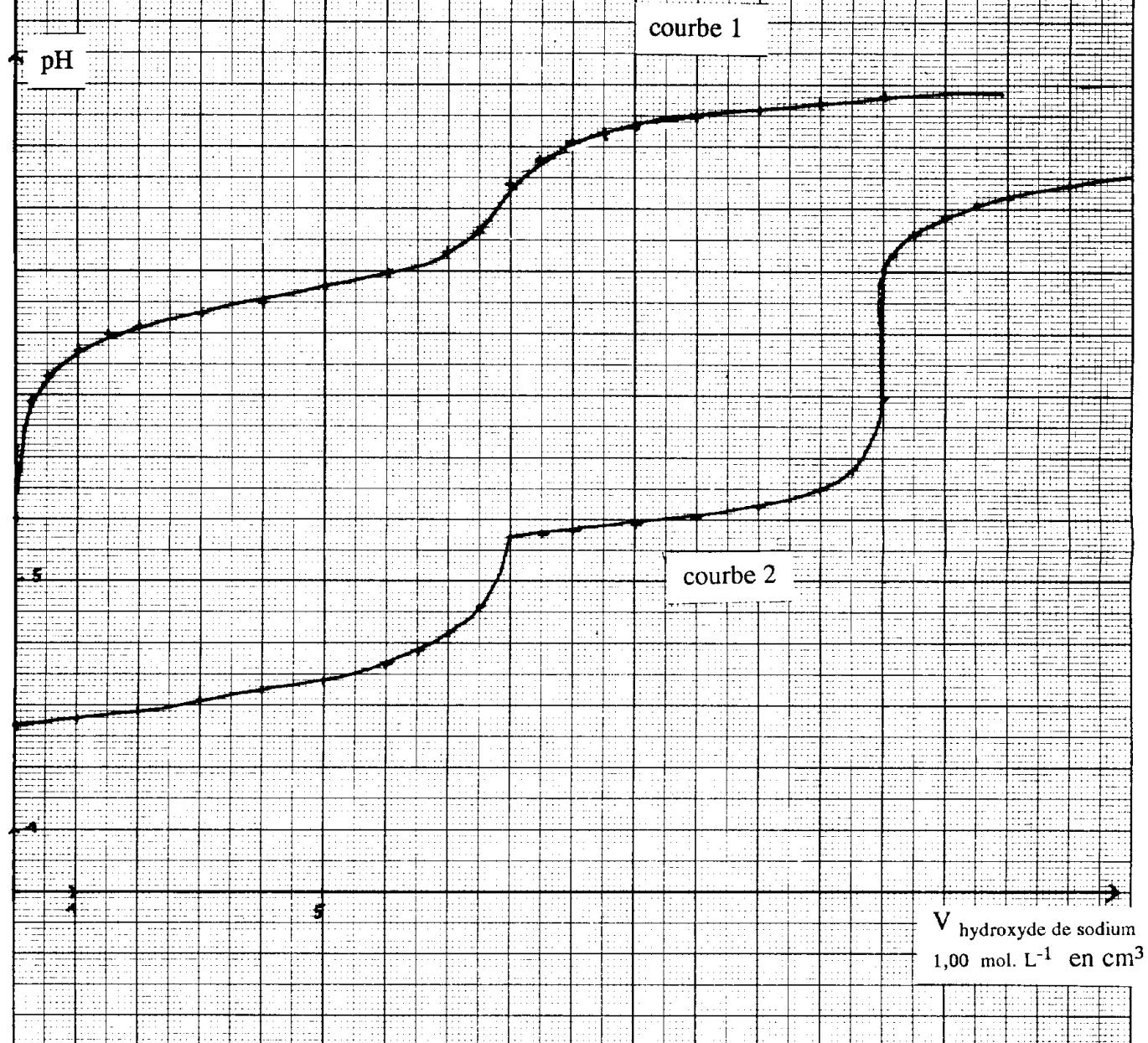
3.2.e. A-t-on intérêt à ajouter du nitrate de cuivre (II) pour améliorer le dosage pH-métrique de la glycine ? Commenter.

Tournez la page S.V.P.



Dosage de 100 cm³ de solution S contenant de l'acide chlorhydrique, par de l'hydroxyde de sodium 1,00 mol.L⁻¹

Annexe 2



Dosage de 100 cm^3 de solution S contenant du nitrate de cuivre (II), par de l'hydroxyde de sodium $1,00 \text{ mol.L}^{-1}$