

Écoles normales supérieures BCPST 2001

Problème difficile, peu adapté aux classes PC-PC*, très axé sur la chimie organique biologique. On peut s'interroger sur le fait que les ENS, dans la filière BCPST, ne s'intéressent quasiment qu'à la chimie organique, négligeant toutes les autres parties du programme. Très peu de thermodynamique, notamment. Quelques points de spectroscopie.

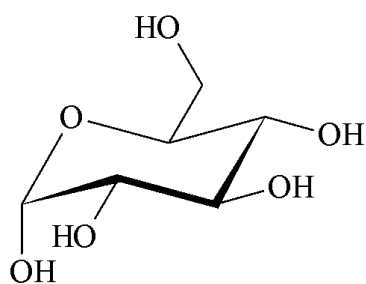
Partie I : la glycolyse

Problème tournant autour de la glycolyse. Utilise essentiellement la chimie des composés carbonylés, notamment des sucres. Nombreuses réactions hors du programme de PC (je ne me prononcerai pas sur le programme BCPST que je ne connais pas). Nombreuses redites (mécanismes identiques, répétés dans un sens et dans l'autre), sujet mal construit (ordre des questions à revoir).

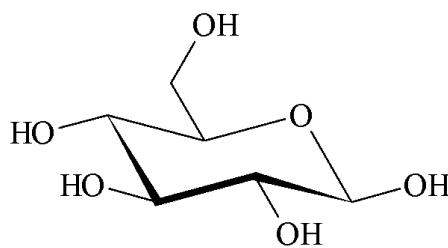
Des erreurs dans les données numériques de pouvoir rotatoire.

Partie A – le glucose

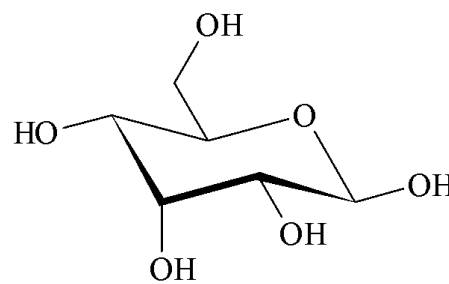
1. Représentations des composés demandés



énantiomère de
l' α -D-glucose



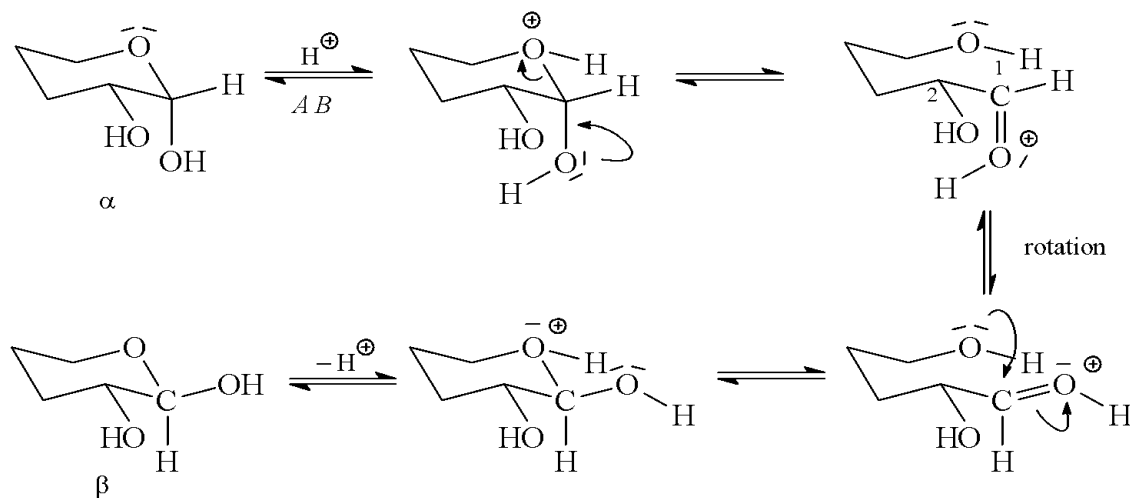
β -D-glucose



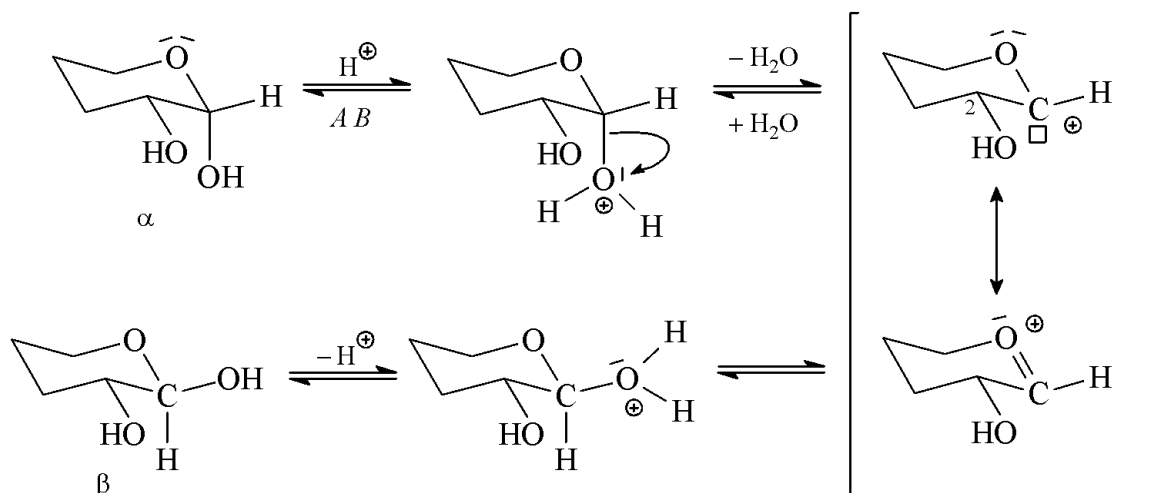
un épimère de
l' α -D-glucose

- 2.1. Méthode de détection : les pouvoirs rotatoires spécifiques sont différents, donc la polarimétrie permet de les distinguer. Peut-être aussi en RMN proton, par la différence des valeurs des constantes de couplage entre les atomes d'hydrogène portés respectivement par l'atome de carbone anomérique et son voisin (si la conformation est bloquée et si on peut appliquer la relation de Karplus liant la valeur de la constante de couplage à celle de l'angle dièdre).
- 2.2. La forme β est la plus stable car tous les substituants sont en position équatoriale.
- 2.3. Le mécanisme généralement admis est proposé ci-après. Il est aussi possible d'envisager la protonation du groupe OH anomérique avec départ d'eau et formation d'un cation stabilisé par délocalisation, localement plan et pouvant se réhydrater sur l'une ou l'autre face de ce plan.

mécanisme classique :



Autre possibilité :



- 3.1. Le phénomène est la mutarotation du glucose, c'est-à-dire l'isomérisation du composé α en un mélange de composés α et β . L'isomérisation a lieu via le mécanisme précédent et le mélange correspond aux proportions de l'équilibre thermodynamique.
- 3.2. Le pouvoir rotatoire spécifique est défini par la relation de Biot : $\alpha = [\alpha] \cdot l \cdot c$ où l représente la longueur du trajet optique et c la concentration de l'espèce en solution.

Lorsque les deux espèces sont présentes : $\alpha = [\alpha_\alpha] \cdot l \cdot c_\alpha + [\alpha_\beta] \cdot l \cdot c_\beta$

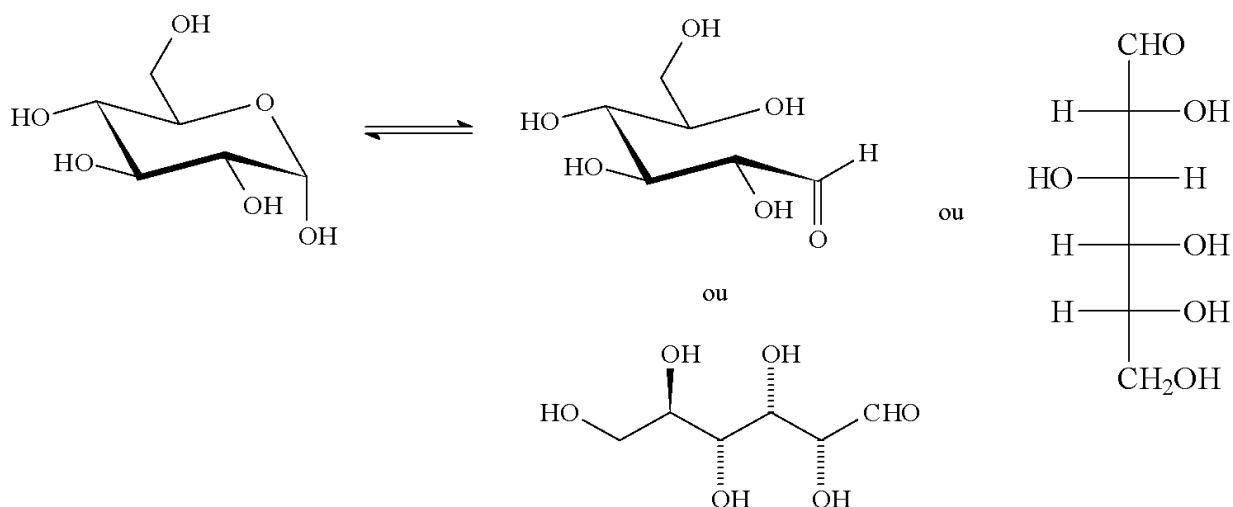
La mesure à l'instant initial permet de déterminer le pouvoir rotatoire spécifique de l' α -D-glucose.

La mesure à l'équilibre permet de calculer $[\alpha_\beta]$.

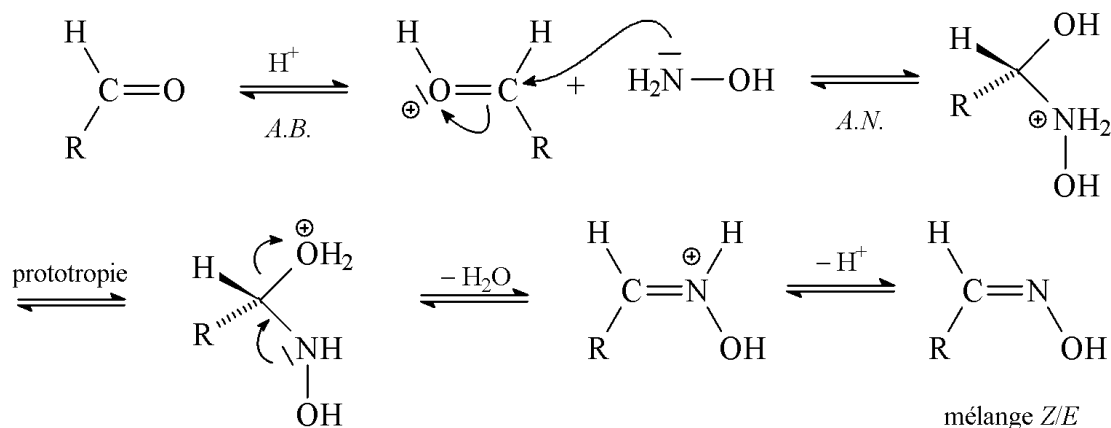
Les données de l'énoncé sont erronées (confusions entre pouvoirs rotatoires expérimentaux et pouvoirs rotatoires spécifiques).

Avec les bonnes valeurs on trouve $[\alpha_\beta] = 19,3 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$

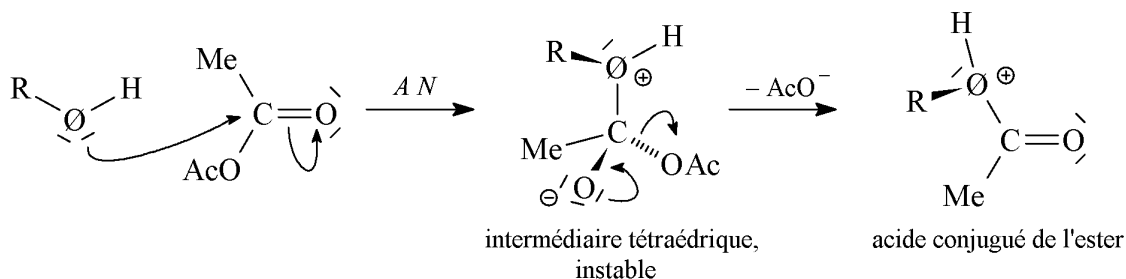
4. La structure acyclique en équilibre avec la forme pyranose est la suivante (hydroxy-aldéhyde). Les configurations absolues des centres asymétriques sont respectivement : $2R$, $3S$, $4R$ et $5R$.

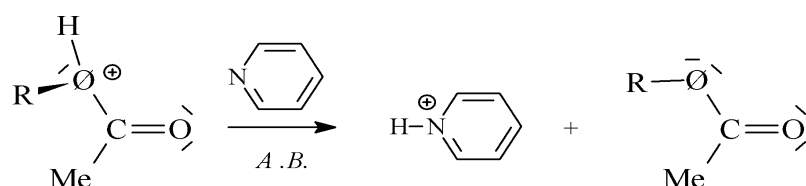


- 5.1. Le composé **A** est l'oxime correspondante. Le mécanisme est le suivant :



- 5.2. La réaction qui mène à **B** est double : acylation des groupes hydroxyle et déshydratation de l'oxime en nitrile, avec formation d'acide acétique. Mécanisme classique pour l'acylation (addition élimination, déprotonation).



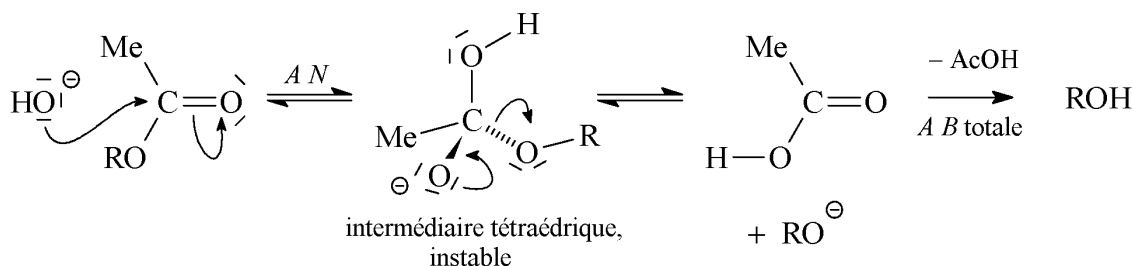


L'atome d'oxygène de l'alcool est marqué O pour mettre en évidence la validité du mécanisme (marquage isotopique).

Pour la déshydratation ? protonation de l'oxime et élimination de type E2 ???? Je ne suis pas convaincu. Le mécanisme de la réaction ne figure dans aucun des ouvrages de référence.

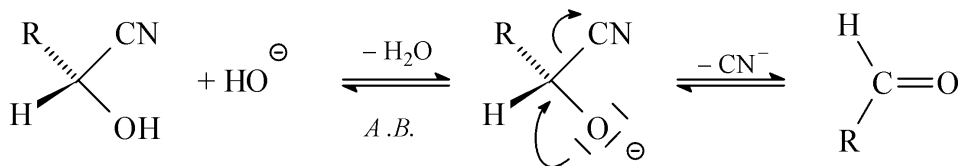
- 5.3. L'oxyde d'argent permet la saponification des esters (addition d'ions hydroxyde, élimination et réaction acide-base). Il se forme donc une cyanhydrine qui, en milieu basique, conduit à l'aldéhyde et aux ions cyanure. La présence des ions argent permet de déplacer encore plus l'équilibre entre cyanhydrine et aldéhyde, par formation du précipité de cyanure d'argent insoluble AgCN ou de complexes cyanoargentate $\text{Ag}(\text{CN})_2^-$ par exemple.

Saponification :



NOTE : il est d'ailleurs vraisemblable que le départ de l'ion alcoolate se fasse avec assistance par liaison hydrogène avec une molécule d'eau ou d'éthanol, de façon analogue à ce qui se passe dans l'hydrolyse des amides.

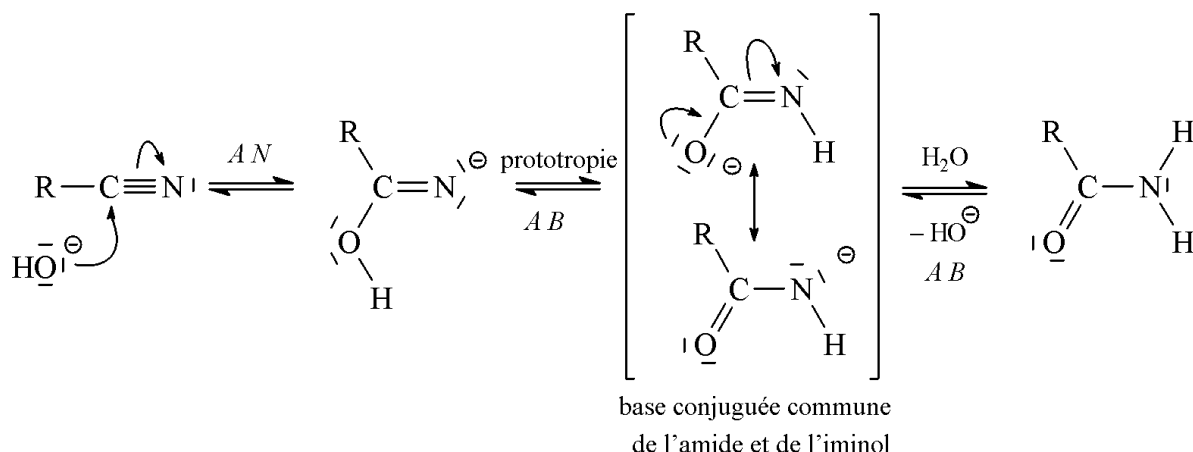
Hydrolyse de la cyanhydrine :



- 6.1. Le composé D est la cyanhydrine, mécanisme inverse de la réaction précédente (passionnant...).

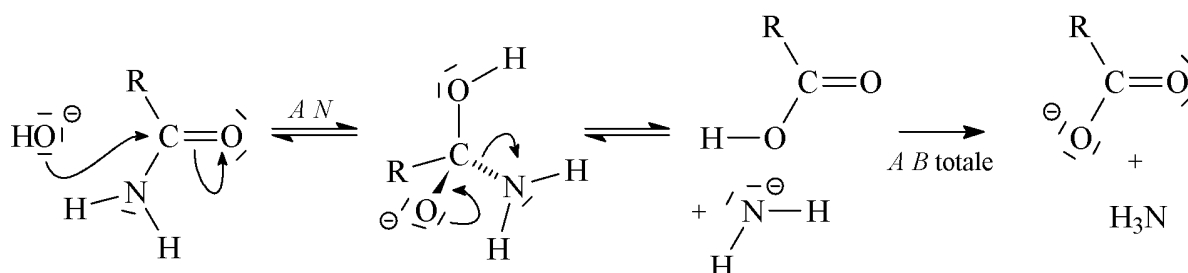
Le pH est contrôlé de façon à ce qu'il y ait suffisamment d'ions cyanure dans le milieu (le $\text{p}K_a$ du couple HCN/CN^- est voisin de 9,2), mais pas trop pour que la destruction de la cyanhydrine ne soit pas la réaction la plus favorable...

- 6.2. Il y a d'abord hydratation du nitrile en amide :

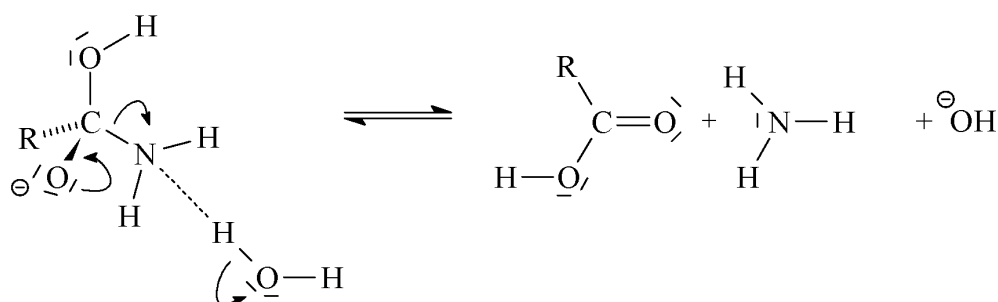


Ensuite il se forme l'ion carboxylate par hydrolyse de l'amide :

- Le mécanisme *simplifié* est tout à fait analogue à celui de la saponification des esters, mais fait apparaître un groupe partant insensé, beaucoup trop basique :



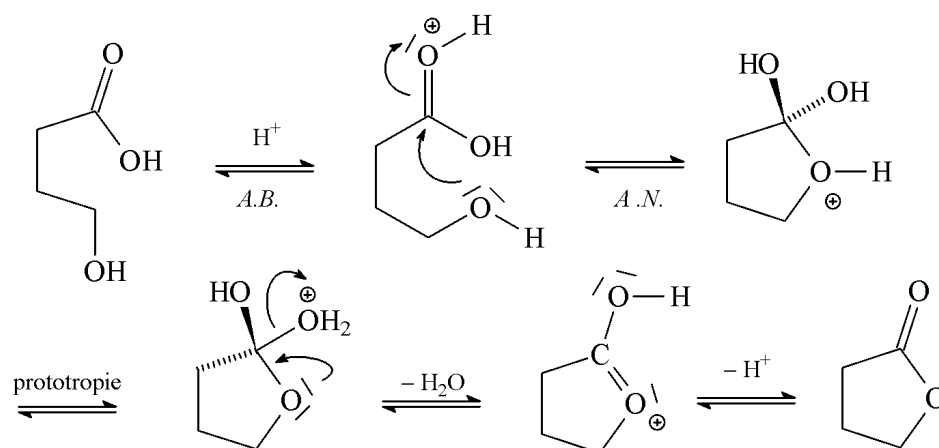
- En fait, il y a vraisemblablement, à travers le réseau de liaisons *hydrogène*, une assistance par l'eau au départ de l'ion amidure — qui ne se forme pas réellement car trop basique et donc trop mauvais groupe partant. Nous écrivons alors la seconde étape du mécanisme de la façon suivante, où seule la liaison *hydrogène* « stratégique » est représentée :



La réaction acide-base totale entre l'ion hydroxyde et l'acide carboxylique permet de déplacer les équilibres initialement défavorables.

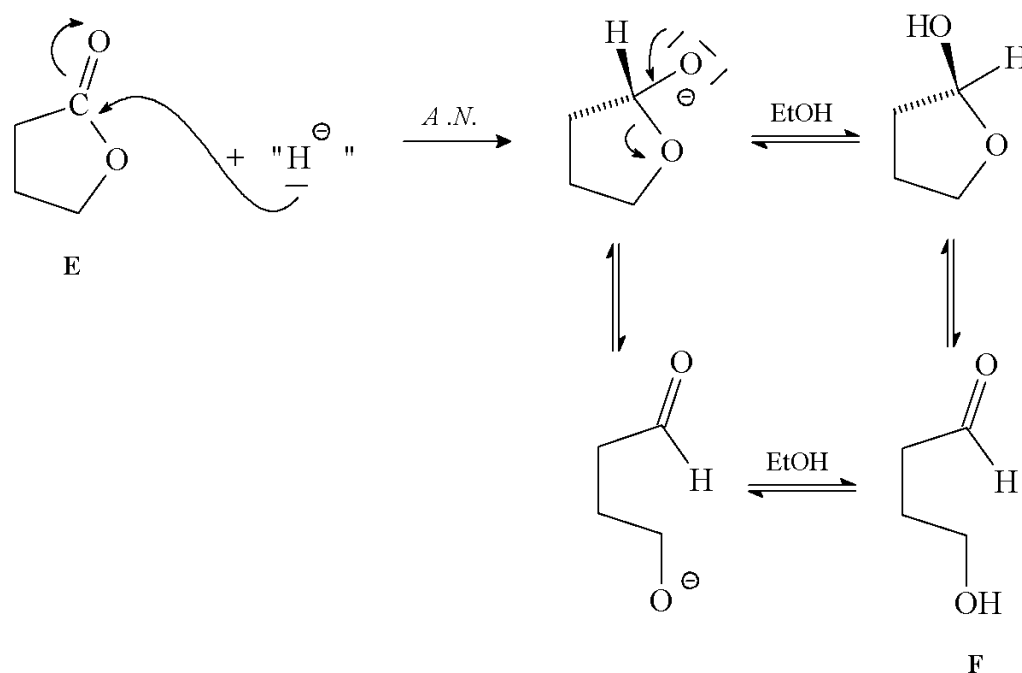
NOTE : dans une réaction enzymatique de ce type, le transfert de protons se fait aussi de façon synchrone grâce à un acide aminé bien placé dans le site actif.

L'acidification entraîne la formation de l'hydroxy-acide et la cyclisation en lactone (estérification intramoléculaire, mécanisme classique avec catalyse acide).



6.3. La réduction de la lactone par le borohydure de sodium conduit au lactol (ou héli-acétal) en équilibre avec le composé F. Il s'agit d'une addition-élimination.

NOTE : Il serait intéressant (...) de connaître le solvant et les conditions exactes de la réaction, le borohydure de sodium étant réputé pour ne pas réagir avec les esters. La lactone est donc plus réactive qu'un ester classique, mais ce n'est pas un problème de tension de cycle. Avec LiBH_4 il y a réduction des esters en alcools tertiaires, comme avec LiAlH_4 . Quant à F, il doit plutôt exister, au vu de ce que l'on sait de la chimie des sucres, sous la forme cyclisée de type pyranose ou furanose.



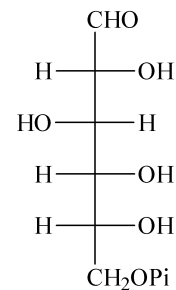
Tout se passe comme si il y avait une addition nucléophile d'un ion hydruure. Il y a une organisation locale autour de l'atome de bore, mal connue (d'autant que le solvant n'est pas précisé). Il est donc difficile de préciser le devenir de l'ion éthanolate libéré par les réactions acide base (en général il se forme in situ des ions tétraéthylborate). L'hydrolyse acide terminale sert essentiellement à détruire l'excès de borohydruure introduit (on ne respecte jamais les proportions stœchiométriques dans les synthèses réelles, compte tenu de la pureté approximative du réactif et du fait que le 4^{ème} atome d'hydrogène de l'ion tétrahydruborate est transféré beaucoup plus lentement que les trois précédents...).

6.4. Le nouveau centre asymétrique est *a priori* créé sous les deux configurations possibles lors de la formation de la cyanhydrine, mais rien ne permet de prévoir les proportions des deux diastéréoisomères formés.

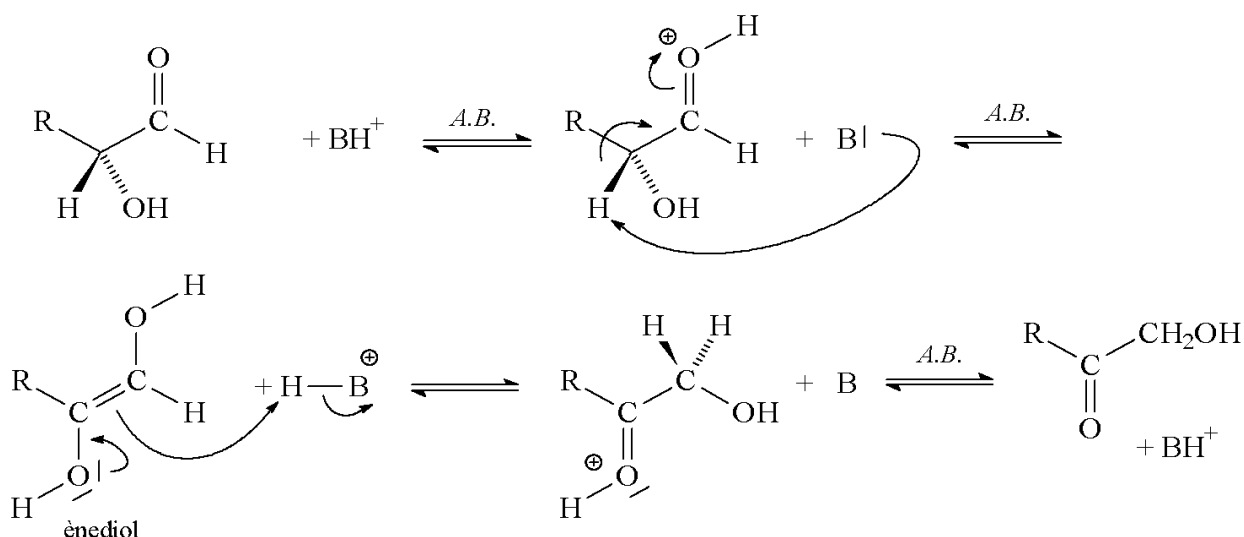
6.5. La synthèse de Kiliani-Fischer permet de fabriquer des sucres marqués sélectivement avec du carbone 13 (utilisation de Na^{13}CN) ou avec du deutérium (réduction par NaBD_4)... Merci Thomas, je n'y avais pas pensé !!

Partie B – La formation de F-1,6-di-P

- 1.1. La forme acyclique est représentée ci-contre (voir question A.4) :
- 1.2. Le mécanisme fait intervenir un passage par l'énol commun aux deux composés. La catalyse peut être amorcée par la base comme par l'acide conjugué dans le couple BH^+/B mais, compte tenu de l'écriture du couple, B doit plutôt être une base faible et c'est la catalyse acide qui peut sembler plus vraisemblable. Seule la partie utile de la molécule est représentée.



G6P (acyclique)



NB : dans le site actif de l'enzyme, les transferts de protons sont simultanés – voir figure (1) ci-après⁽¹⁾.

Le rôle de BH^+ serait joué par un groupe $-\text{NH}_3^+$ terminal d'une lysine et celui de B par un groupe imidazole d'un tryptophane. C'est la forme cyclique qui est ouverte par action de BH^+ puis B permet l'énolisation.

⁽¹⁾ Metzler, Biochemistry, éditions Academic Press

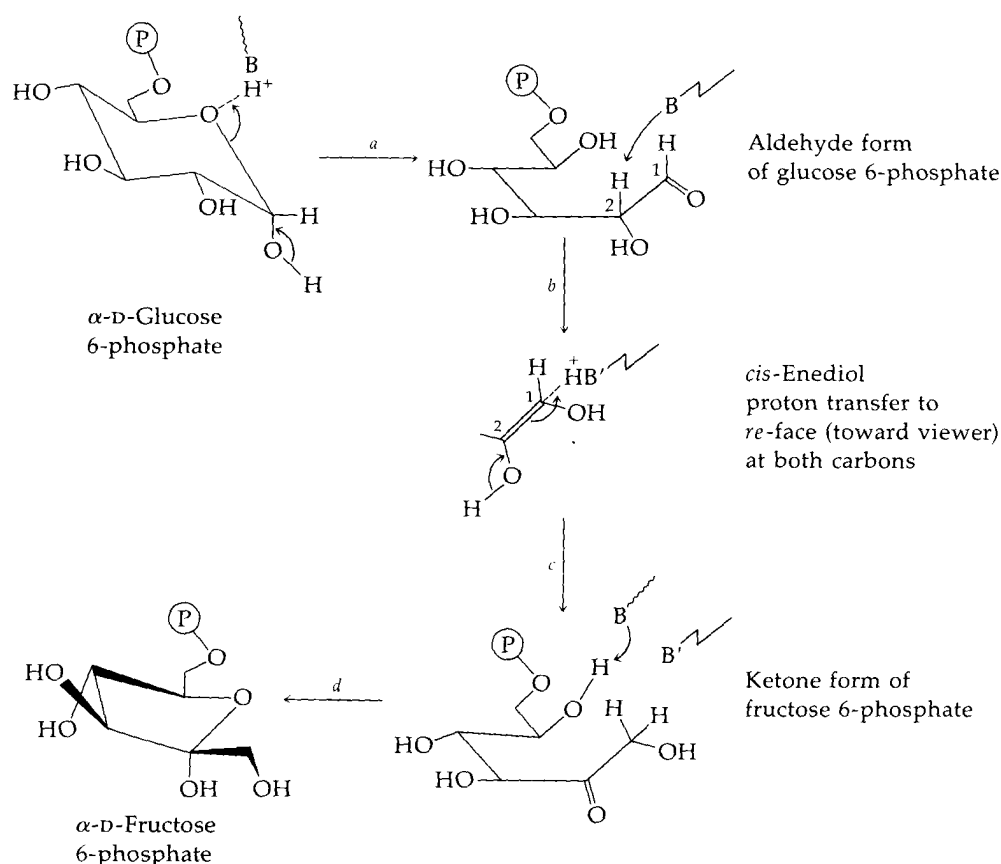
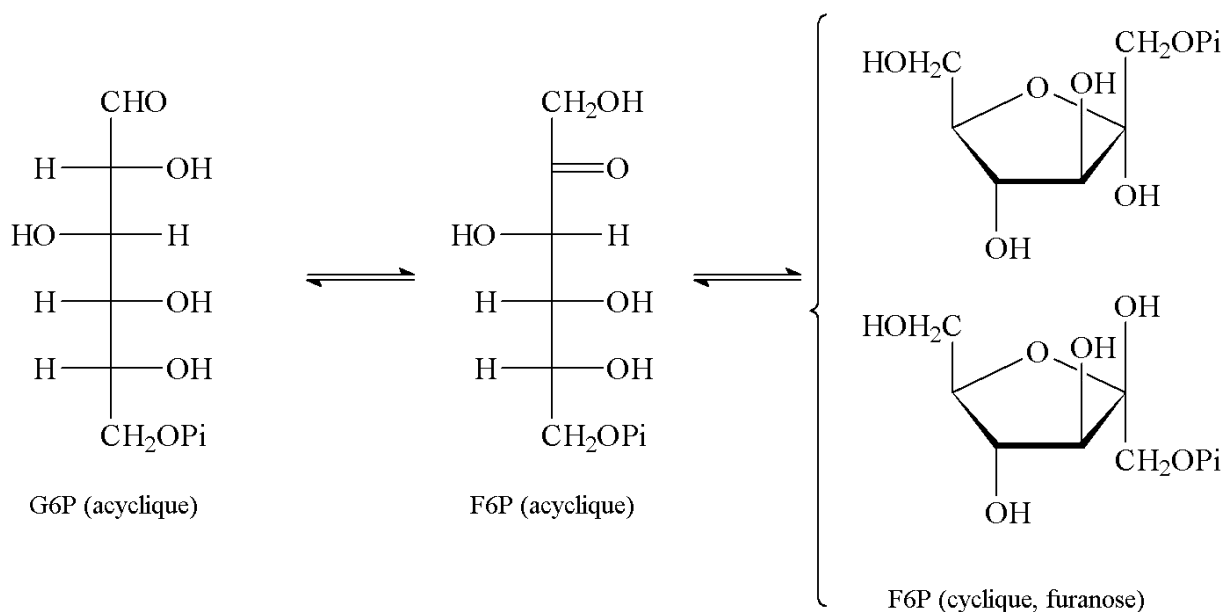


Figure (1) : transferts de protons dans le site actif de la phosphoglucose isomérase

1.3. Le F6P se cyclise pour donner les deux composés suivants, représentés en projection de Haworth :

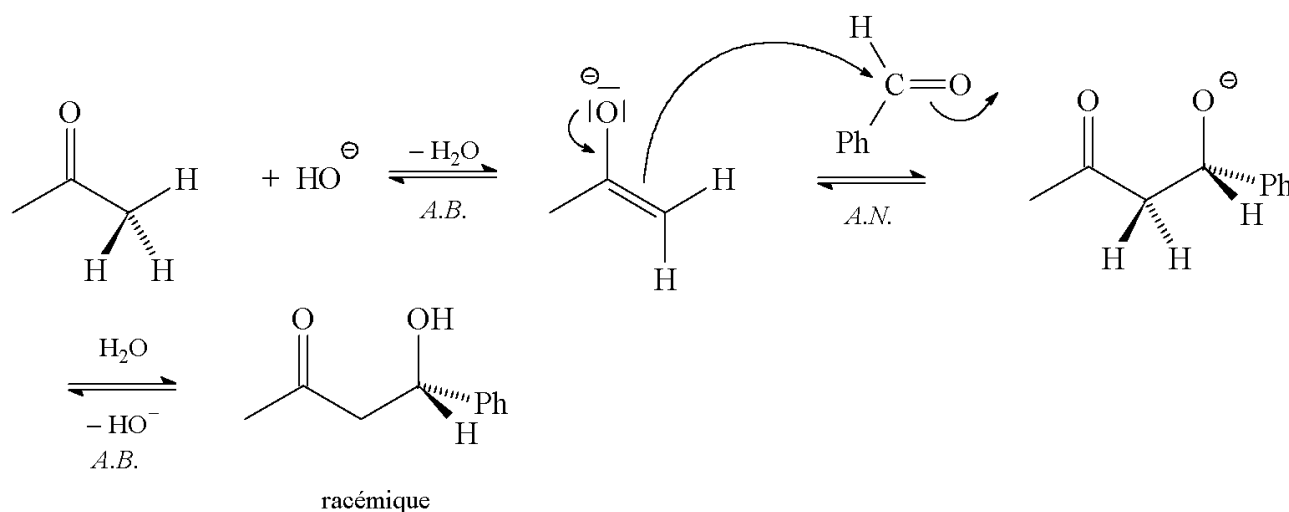


2. L'équation bilan de la réaction est : $\text{F6P} + \text{ATP} = \text{F-1,6-diP} + \text{ADP} + \text{H}^+$

Partie C – formation de G3P

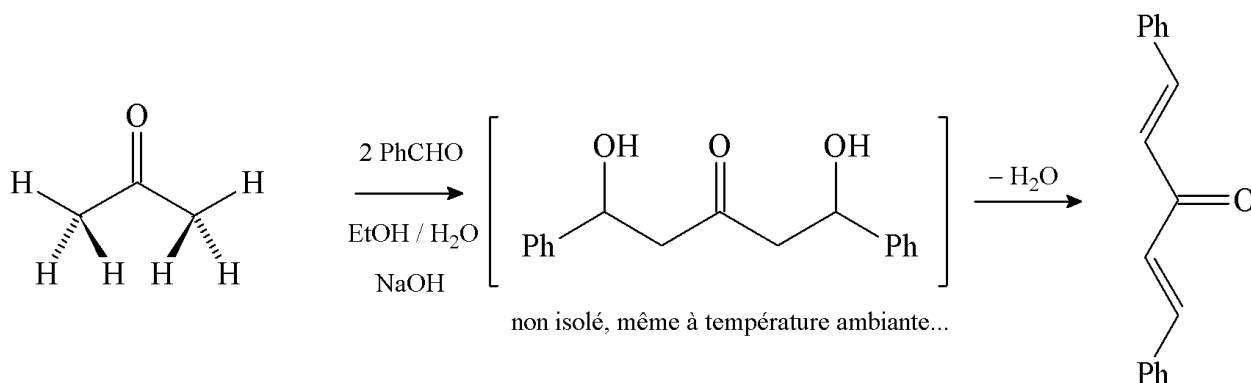
NOTE : Il aurait été astucieux de poser les questions dans un autre ordre, notamment pour faire apparaître la différence de réactivité électrophile entre aldéhyde et cétone dans la réaction d'aldolisation...

- 1.1. Il s'agit d'une aldolisation croisée, le benzaldéhyde non énoisable et plus réactif que l'acétone subissant l'addition nucléophile de l'énolate de cette dernière :



NOTE : dans les conditions opératoires usuelles (*cf* par exemple, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, éd 4, page 747 : 0,4 mol de benzaldéhyde, 1,1 mol de propanone, 10 mL de solution d'hydroxyde de sodium à 10 % en masse, deux heures à température ambiante), la réaction ne s'arrête pas à l'aldol mais continue jusqu'à la formation du composé de déshydratation (crotonisation *in situ*). L'auteur du sujet (merci Thomas pour les infos...) s'arrêtait à la première aldolisation !

- 1.2. Toutes les étapes de cette réaction sont renversables. La rétro-aldolisation est envisageable, par exemple si l'on distille l'acétone formée au fur et à mesure de sa formation.
- 1.3. Il se forme le produit d'aldolisation (et même de crotonisation...) de l'autre côté du groupe carbonyle :

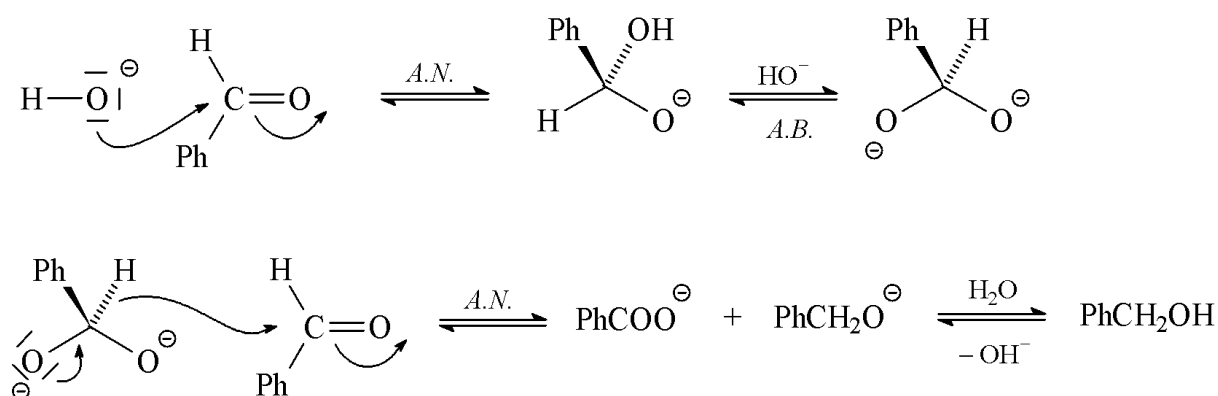


Pour limiter la formation de ce produit, on peut se dire qu'en ajoutant goutte à goutte le benzaldéhyde à la solution d'acétone dans l'éthanol, en présence d'hydroxyde de sodium, cela devrait marcher. Dans les conditions opératoires précédentes, on ajoute la soude à 10 % en masse au mélange benzaldéhyde – acétone. Dans un mélange eau-éthanol, la réaction conduit à la dibenzalacétone en 5 minutes, à température ambiante.

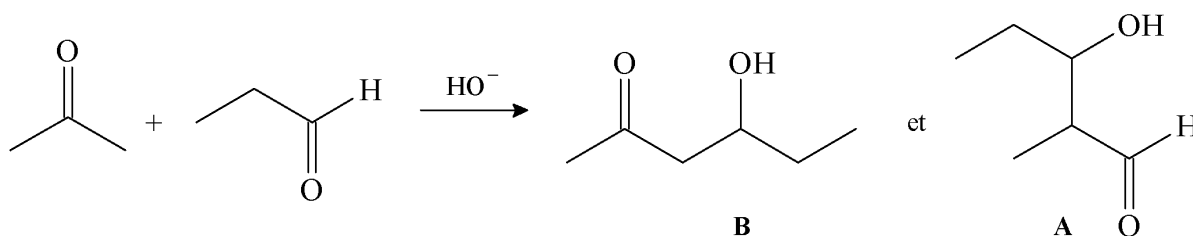
- 1.4. L'acétone est moins électrophile que le benzaldéhyde, essentiellement pour des raisons stériques (la pyramidalisation est plus difficile car l'atome de carbone est plus encombré). On peut invoquer des arguments électroniques (effets électroniques, peu convaincants), ou orbitales (erronés car, appliqués à la série chlorure d'acyle – aldéhyde – cétone, ils ne donnent pas le bon ordre de réactivité qui est celui écrit).

Pour obtenir le produit de céto-lisation de l'acétone, il faut utiliser l'appareillage de Soxhlet, qui permet, en empêchant la déprotonation du céto-l par utilisation d'un catalyseur hétérogène séparé des produits, d'éviter l'établissement de l'équilibre thermodynamique entre céto-l et acétone, très défavorable au céto-l. Le nombre de cycles de fonctionnement détermine la quantité de composé obtenu.

- 1.5. En présence d'une solution d'hydroxyde de sodium à 50 % en masse et par chauffage à reflux du milieu pendant plusieurs heures (conditions très dures...) on peut observer la réaction de Cannizzaro, autrement dit la dismutation du benzaldéhyde en phénylméthanol et benzoate de sodium. Le mécanisme classique de cette réaction fait intervenir un transfert d'ions hydrure mais il serait controversé...



- 1.6. Les produits majoritaires résultent de la duplication du propanal (**A**) et de l'addition nucléophile de l'énolate de l'acétone sur le propanal (**B**). Les proportions sont comparables et la réaction n'est pas utilisable en synthèse.



- 1.7. *Éthanolate serait préférable à éthylate...* Le couple éthanol/éthanolate a un pK_A voisin de 16 alors que celui du couple carbonyle/énolate est voisin de 20. La déprotonation n'est donc pas quantitative. Il peut donc s'établir un équilibre thermodynamique entre les deux énolates issus respectivement de l'acétone et du propanal. Ensuite, l'addition nucléophile des énolates sur le propanal (on néglige l'addition de l'énolate de l'acétone sur elle-même) étant renversable, on peut raisonnablement penser qu'un *contrôle thermodynamique* est établi à ce niveau de la réaction, comme après reprotonation des alcoolates formés.
- 1.8. Dans ces conditions expérimentales, il se forme dans un premier temps, de façon quantitative, l'énolate de l'acétone. Si l'on admet que l'addition nucléophile de l'énolate sur le propanal est plus facile que la réaction acide-base d'échange entre les énolates (ce qui n'est pas certain...), il se formera exclusivement (ou majoritairement du moins...) le produit d'addition nucléophile de l'énolate de l'acétone sur le propanal, l'alcoolate formé ne pouvant pas déprotoner quantitativement le propanal ajouté. Après hydrolyse il se forme le produit **B**. On peut donc dire, par extension, que la réaction n'est pas sous contrôle thermodynamique puisque les équilibres ne peuvent s'établir. Donc l'évolution du système **serait sous contrôle cinétique**.

$$\delta = 10^6 \frac{\nu - \nu_{\text{réf}}}{\nu_0}$$

- 1.9. Voir le cours pour le principe de la RMN et la définition du déplacement chimique

Cette grandeur numérique (exprimée en ppm) est plus facile à manipuler que la fréquence relative de résonance $\nu - \nu_{\text{réf}}$ par rapport au TMS et, surtout, est indépendante de l'appareil.

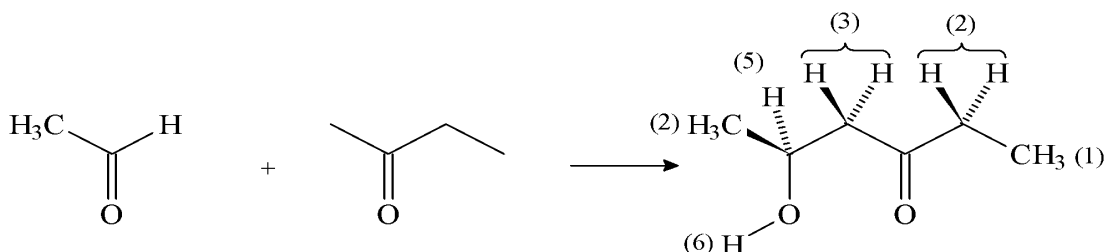
Je ne vois pas comment « expliquer » que la constante de couplage « est en hertz » vu qu'il s'agit d'une définition...

Le spectre est reproduit dans le tableau ci-après.

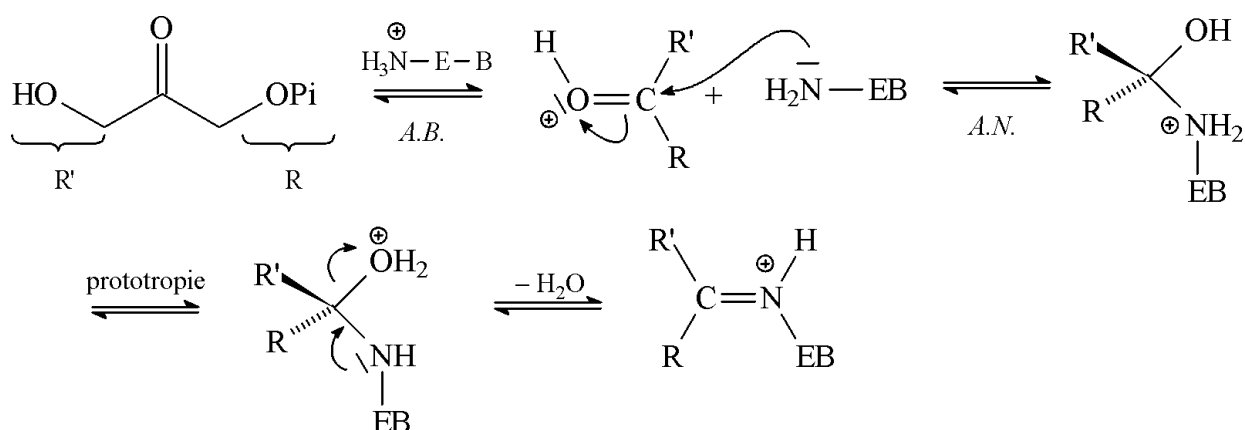
- | | | |
|---------------------------------|--|--|
| (1) $\delta = 1,05 \text{ ppm}$ | (2) $\delta = 1,20 \text{ ppm}$ | (3) $\delta = 2,20 - 2,60 \text{ ppm}$ |
| (4) $\delta = 2,60 \text{ ppm}$ | (5) $\delta = 4,00 - 4,60 \text{ ppm}$ | (6) $\delta = 4,10 \text{ ppm}$ |

Les massifs (1) et (4) correspondent à des protons couplés. Compte tenu des multiplicités, ils correspondent à un groupe $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$, voisin d'un site déblindant, typiquement d'un groupe carbonyle (*une table de données eût été la bienvenue*). On en déduit que l'aldolisation a affecté le groupe méthyle de la butanone (et non la 2-butanone... le « 2 » est inutile et mal placé !). Le produit est donc le suivant et les attributions sont précisées sur la figure.

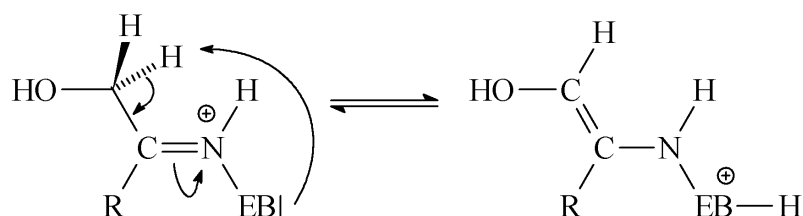
Le signal du proton du groupe OH disparaît en présence de D_2O par suite de l'échange rapide entre ROH et ROD, *via* le réseau de liaisons hydrogène. Le deutérium ne donne pas de signal dans la fenêtre d'acquisition des spectres ^1H mais il apparaît le signal de HOH ou HOD.



- 2.1. Il s'agit de la rétro-aldolisation évoquée précédemment. Le mécanisme est le même que celui de l'aldolisation – question 1.1 de cette partie, décrit dans l'autre sens (principe de micro-réversibilité).
- 2.2. Il y a échange de protons (activation du groupe carbonyle) puis addition nucléophile du site azoté sur le groupe carbonyle protoné, prototropie et départ d'eau. Ce mécanisme est identique à celui de la formation de l'oxime (question A.5.1.)...

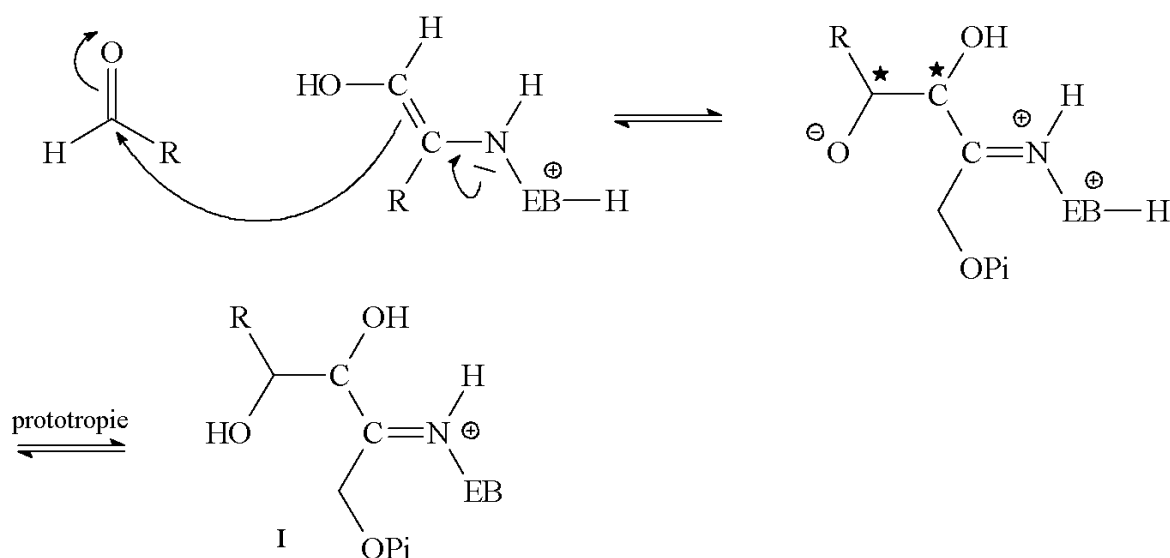


2.3. L'isomérisation est analogue à l'isomérisation cétone/énol.

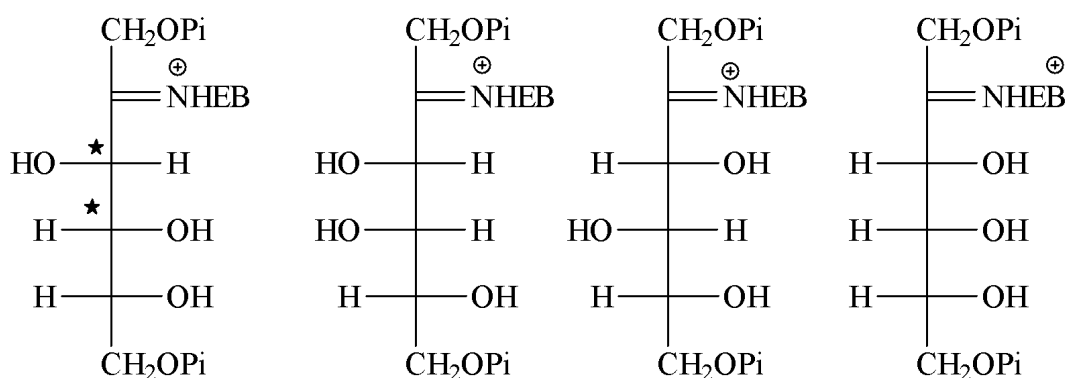


Bien entendu, le site actif de l'enzyme est conçu pour que le site basique B (résidu imidazole d'un tryptophane) soit à proximité immédiate de l'atome d'hydrogène arraché.

2.4. L'énamine, nucléophile au niveau de la double liaison C=C, s'additionne sur le groupe carbonyle (vraisemblablement protoné, ou via un transfert de protons synchrone au sein du site actif) comme un émol s'additionne sur un groupe carbonyle dans une aldolisation catalysée par un acide. Une prototropie conduit à l'intermédiaire I qui contient une « fonction » imine protonée. Le groupe R résiduel est HCCH₂OPi du G3P.



2.5. L'addition nucléophile peut avoir lieu sur les deux faces du plan du groupe carbonyle, ce qui donne lieu à la formation de 4 diastéréoisomères possibles pour I (il se crée deux atomes de carbone asymétriques marqués par une étoile sur le schéma précédent) :



NB : le mécanisme de la réaction en présence de l'enzyme est représenté figure 2 ci-après (d'après Metzler, voir référence plus haut).

2.6. S'il ne se forme que le F-1,6-diP, la réaction est diastéréosélective !!

3.1. On utilise la relation de définition de la constante d'équilibre thermodynamique :

$$\Delta_r G^\circ = -RT \ln K^\circ, \text{ sachant que si } x_e \text{ désigne la proportion de G3P à l'équilibre : } K^\circ = \frac{x_e}{1-x_e}$$

A.N. $\Delta_r G^\circ = 7,87 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$

NB : il s'agit plutôt de $\Delta_r G^{\circ'}$ que de $\Delta_r G^\circ$...

3.2. Compte tenu de la relation qui lie le produit-quotient de réaction à l'enthalpie libre de réaction, il

vient : $\Delta_r G = \Delta_r G^\circ + RT \ln \Pi$ avec $\Pi = \frac{x}{1-x}$, x désignant comme précédemment la proportion de G3P.

A.N. $x = 10,3 \%$

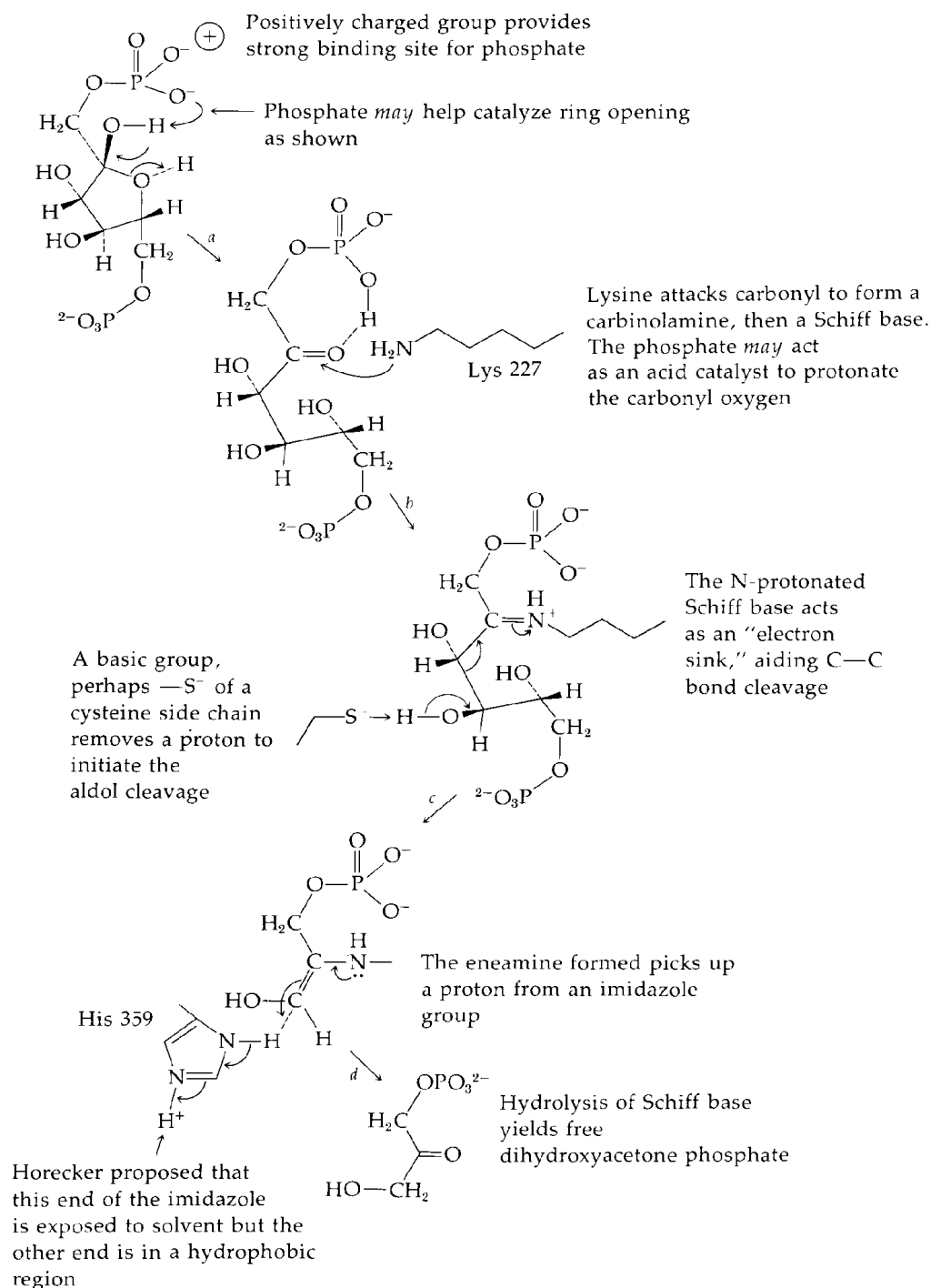
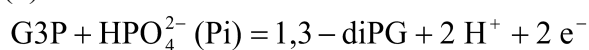
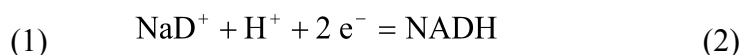


Figure (2) : mécanisme de la réaction enzymatique de la rétroaldolisation

D – Formation de 2PG

- Il faut oxyder le groupe carbonyle par un oxydant sélectif (oxyde d'argent, ou chlorite de sodium en présence d'un piège à oxyde de chlore comme un alcène) puis traiter l'acide obtenu par de l'anhydride phosphorique (réaction analogue à celle de la formation d'un anhydride d'acide).
- Les demi-équations (D_i) sont respectivement :



L'équation bilan est la suivante : $G3P + NaD^+ + Pi = 1,3 - diPG + H^+ + NADH$ (6)

3. Pour l'équation (6) : $(6) = (D_1) - (D_2)$ donc $\Delta_r G^\circ = -2 F \cdot (E^\circ_1 - E^\circ_2)$

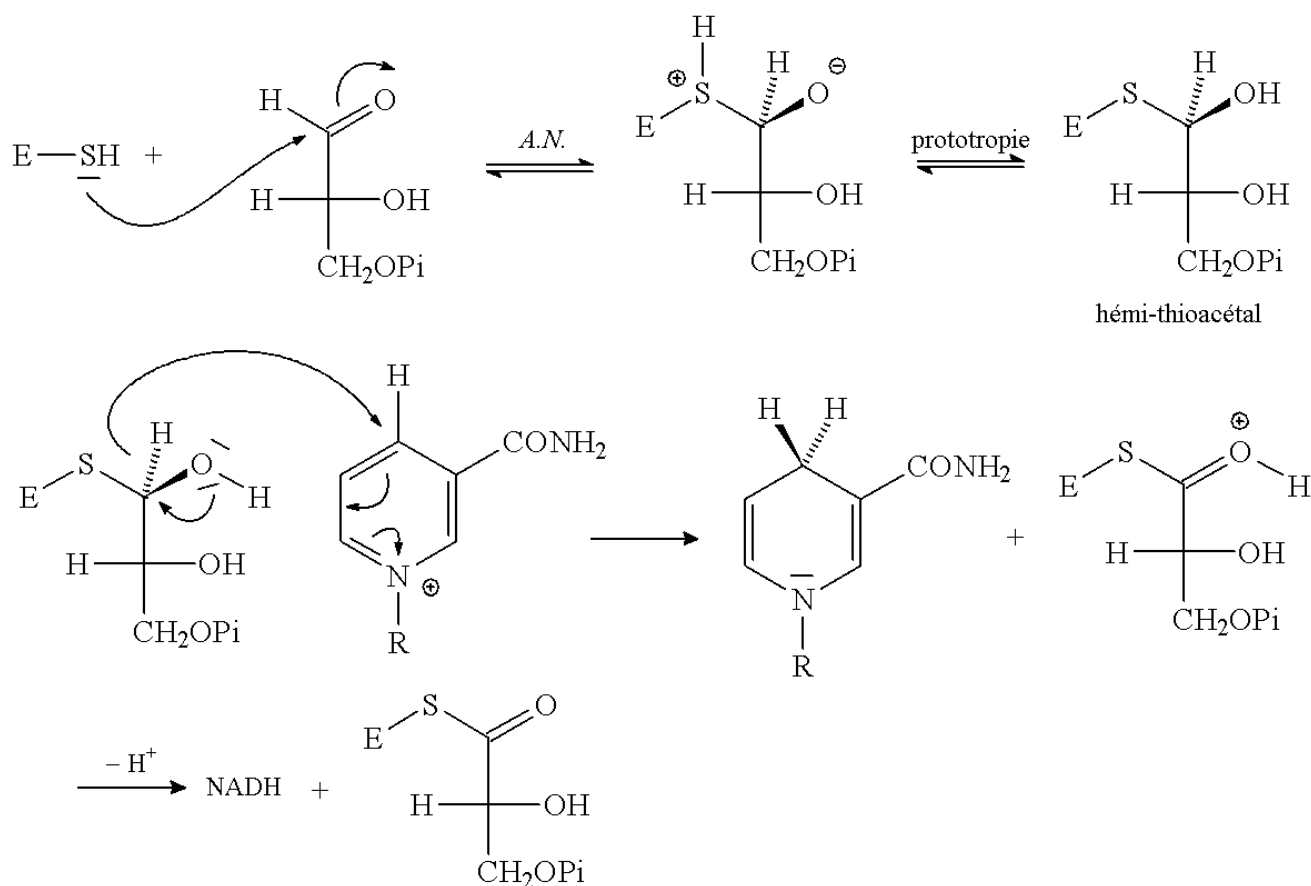
NB il s'agit toujours de $\Delta_r G^\circ$ et de E° ...

AN : $E^\circ_2 = -0,288 V$ (à pH = 7)

4. Compte tenu de la relation $\Delta_r G = \Delta_r G^\circ + RT \ln \Pi$ avec $\Pi = \frac{[NAD^+][G3P] \cdot [Pi]}{[NADH][1,3 - diPG]}$, on calcule la

valeur du rapport $\Pi = \frac{[NAD^+]}{[NADH]}$, égale à : $2,5 \times 10^6$

5. On écrit le mécanisme en suivant le guide...



La fixation du phosphate se fait par un mécanisme d'addition-élimination (le groupe ES^- est un bon groupe partant, peu basique, fortement polarisable). Les transferts de protons sont assurés au sein du site actif de l'enzyme par des groupes imidazole (basique). L'atome de soufre de l'enzyme est porté par une cystéine (la preuve a été apportée par le fait que les composés halogénés comme l'iodoacétate de sodium sont des inhibiteurs de l'enzyme, formant un thio-éther inactivant les propriétés nucléophiles du groupe SH).

E – Formation du pyruvate

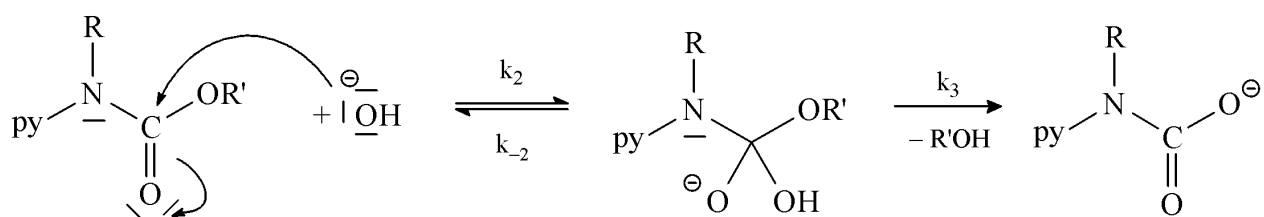
- On pourrait imaginer de traiter le composé par de l'acide sulfurique (il s'agit d'une déshydratation d'alcool)... Mais ce ne semble pas gagné, d'autant qu'il s'agit d'un alcool primaire ! Une solution serait de fabriquer le tosylate de l'alcool (TsCl, pyridine) et de lui faire subir une réaction d'élimination de type E2 sous l'action d'une base forte encombrée comme le *tert*-butanolate de potassium (pour limiter au maximum la réaction de substitution nucléophile bimoléculaire, aisée sur un tosylate...)
- L'hydrolyse du PEP en pyruvate est couplée à la réaction de transformation de l'énol du pyruvate en pyruvate, fortement exergonique car l'équilibre entre énol et carbonyle est très fortement déplacé vers le composé carbonyle (pour la propanone, $\Delta_r G^\circ$ est de l'ordre de $-45 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ dans le sens énol $\rightleftharpoons$ propanone).
- En termes de transformation ATP $\rightleftharpoons$ ADP, le bilan total *semble* nul (deux étapes qui consomment de l'ATP, deux qui en fabriquent). Mais ce n'est pas si simple... En fait, à cause de l'équilibre entre DHAP et G3P, les étapes au-delà de G3P comptent double (comme les buts marqués à l'extérieur)... Il y a donc consommation de 2 ATP (étapes 1 et 3) et formation de $2 \times 2 = 4$ (étapes 6 et 10), soit un gain global de 2 ATP.
 - La lecture des ouvrages de biochimie indique que la première partie de la glycolyse, allant du glucose à l'ensemble G3P + DHAP, consommant deux molécules d'ATP par molécule de glucose, est considérée comme exergonique.

Partie II – Hydrolyse basique des carbamates

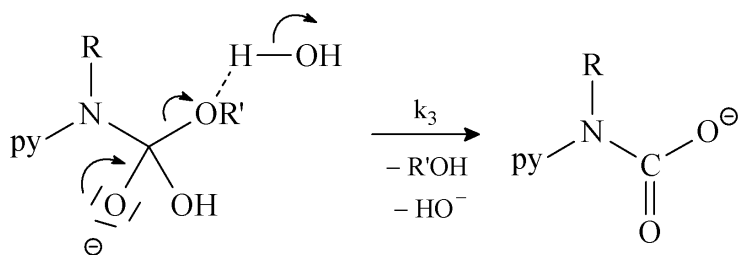
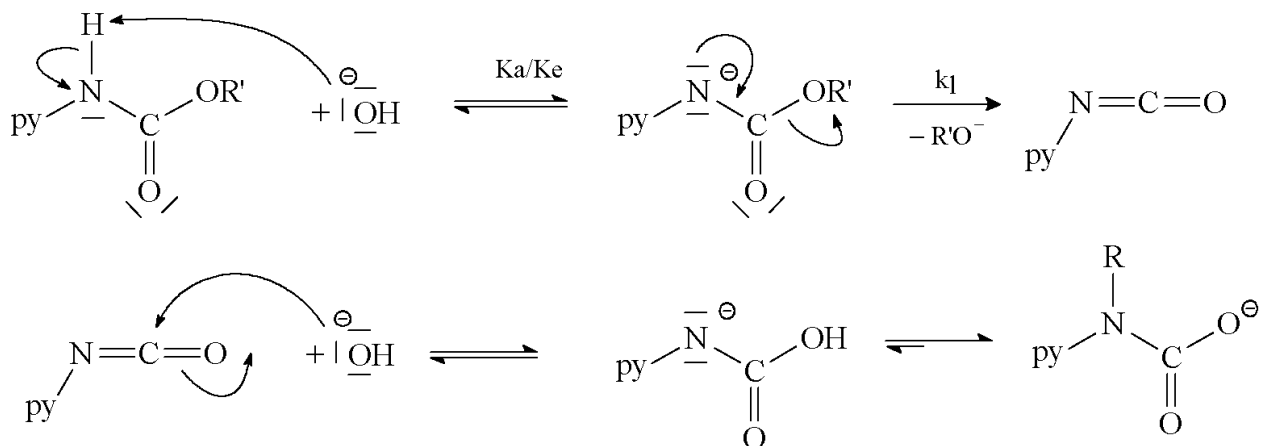
NB : il serait judicieux d'éviter le terme « réversible » en cinétique au profit de « renversable »...

- Les mécanismes sont les suivants :

B_{AC}2 :



NB : en fait « l'étape » de constante de vitesse k_3 est composée *classiquement* de deux étapes : une d'élimination de l'alcoolate $\text{R}'\text{O}^-$ et une de réaction acide-base totale et instantanée. Mais le réseau des liaisons hydrogène (et le site actif de l'enzyme) permet à ces deux réactions de se faire quasi simultanément :

E1_{CB}

La base conjuguée de l'amide est stabilisée par délocalisation électronique dans le groupe carbonyle donc ce mécanisme n'est pas insensé...

2. Dans le cas du mécanisme B_{AC}2 : l'étape la plus difficile est a priori celle de formation de l'intermédiaire (on peut aussi appliquer l'approximation de l'état stationnaire à I, formé difficilement et consommé facilement, ce qui donne le même résultat). L'expression de la loi de vitesse est alors :

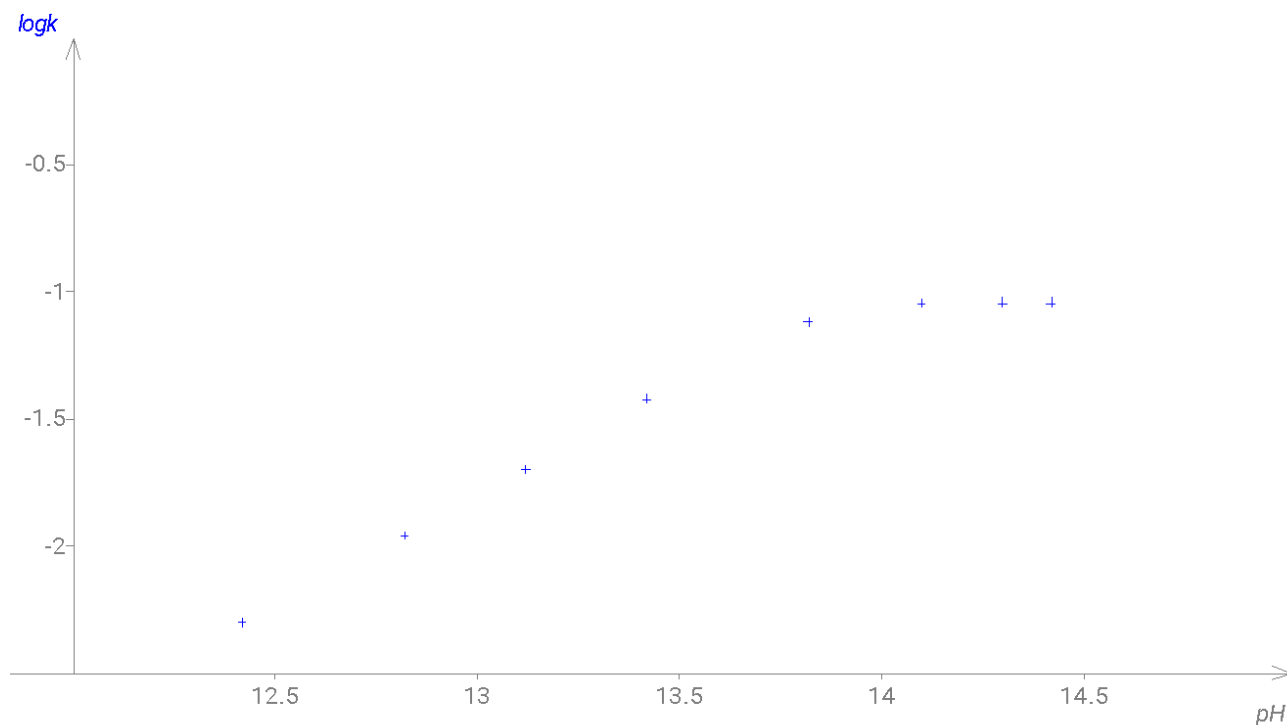
$$r = k_2 \cdot [\text{HS}] \cdot [\text{HO}^-]$$

Dans le cas du mécanisme E1CB, l'étape la plus difficile est la formation de l'isocyanate, à partir de l'intermédiaire S^- en équilibre avec les réactifs. On obtient immédiatement :

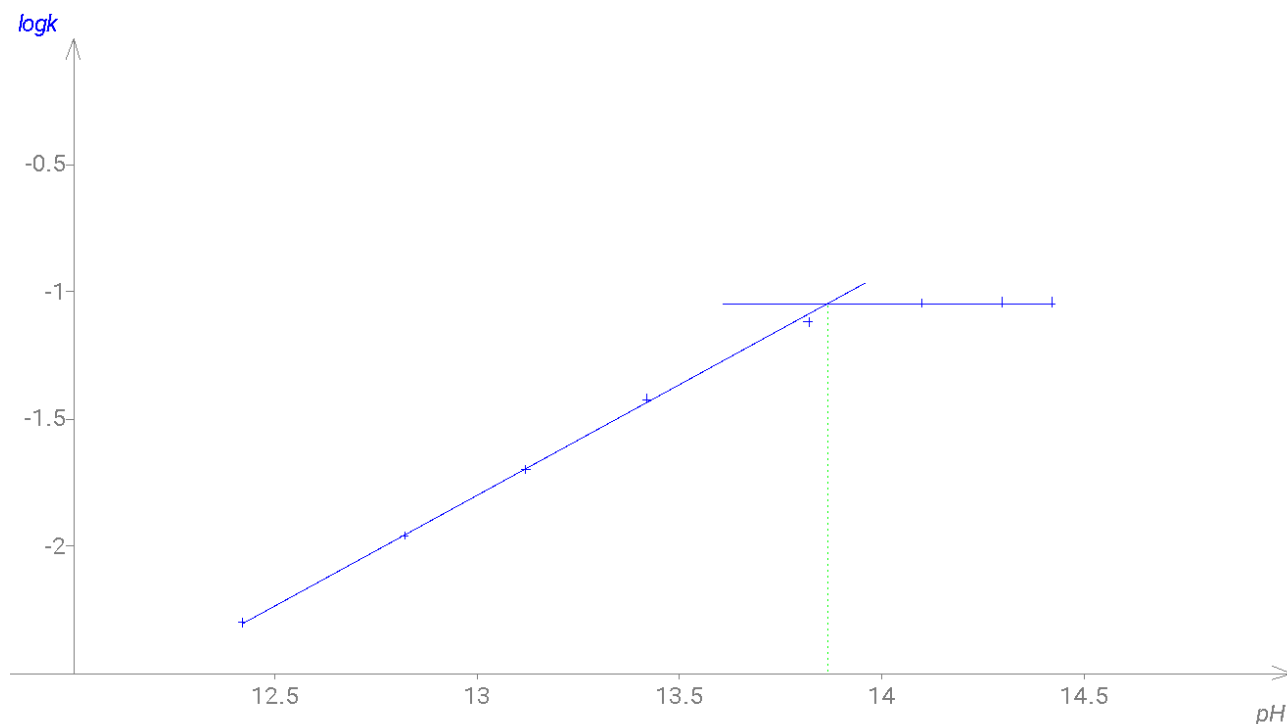
$$r = k_1 \cdot \frac{K_a}{K_e} \cdot [\text{HS}] \cdot [\text{HO}^-]$$

Expérimentalement, ces deux lois de vitesse ne peuvent être départagées.

- 3.1. La courbe $\log(k/s^{-1}) = f(\text{pH})$ est représentée ci-après :



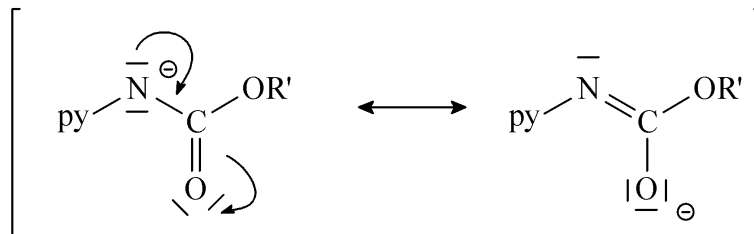
- 3.2. Dans la zone de pH définie par $\text{pH} \ll \text{p}K_a$ on néglige $[\text{S}^-]$ devant $[\text{SH}]$. Dans la zone définie par $\text{pH} \gg \text{p}K_a$ on néglige $[\text{SH}]$ devant $[\text{S}^-]$. Alors, dans chacune des zones, la concentration en espèce majoritaire est assimilable à $[\text{SH}]_t$ et le résultat est compatible avec chacun des deux mécanismes, compte tenu de la dégénérescence de l'ordre partiel par rapport à l'ion hydroxyde.



La courbe est assimilable, dans les zones définies, à deux segments de droite. La valeur du $\text{p}K_a$ du couple se trouve à l'intersection des deux segments, compte tenu des hypothèses faites.

On obtient $pK_a = 13,8$

- 3.3. Comme nous l'avons déjà dit, la base conjuguée du carbamate est stabilisée par délocalisation électronique :



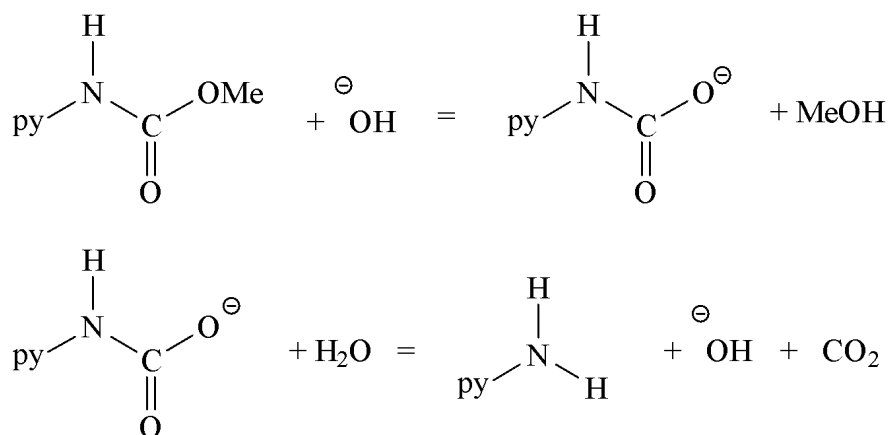
Il est aussi possible de délocaliser le doublet de l'atome d'azote sur l'atome d'azote du cycle.

- 4.1. Les phénols sont plus acides que les alcools : l'explication usuelle considère que la base conjuguée du phénol est stabilisée par délocalisation électronique dans le cycle aromatique alors que la charge est localisée sur l'atome d'oxygène de l'ion alcoolate. Pour que cette explication soit correcte, il faut être certain que les termes de solvation soient les mêmes et, pour cela, il faut accéder aux valeurs des entropies standard des réactions de solvolysse de l'alcool et du phénol...
- 4.2. Quand $R = \text{Me}$, il est clair que seul le premier mécanisme est opérant. Celui-ci est donc très peu sensible à la basicité du groupe partant, donc à son aptitude nucléofuge. Il est donc compréhensible que l'étape déterminante soit la première.

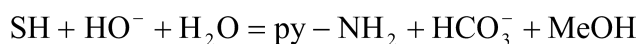
Quand $R = \text{H}$, les deux mécanismes peuvent opérer. Lorsque le groupe partant est fortement basique (seconde série de composés), c'est le mécanisme $B_{AC}2$ qui est opérant (même relation liant la constante de vitesse et la constante d'acidité). Lorsque le groupe partant est faiblement basique (première série de composés), c'est le mécanisme $E1_{CB}$ qui est opérant (la valeur de la constante de vitesse dépend fortement de celle de la constante d'acidité, donc de l'aptitude nucléofuge).

5. Une entropie d'activation négative correspond (si les phénomènes de solvation ne sont pas prédominant, ce qui n'est pas toujours le cas... il y a d'excellents contre-exemples dans la chimie des substitutions nucléophiles) à une diminution du nombre de molécules entre les réactifs et l'état de transition, donc à une étape élémentaire d'association. Cette observation pour le couple ($R' = \text{H} ; R = \text{Me}$) est compatible avec l'attribution du mécanisme $B_{AC}2$ pour les composés ayant un mauvais groupe partant. Inversement, une entropie d'activation positive correspond à une augmentation du nombre de molécules entre les réactifs et l'état de transition, donc à une étape élémentaire de dissociation. Cette observation pour le couple ($R' = \text{H} ; R = \text{Ph}$) est compatible avec l'attribution du mécanisme $E1_{CB}$ pour les composés ayant un bon groupe partant.
6. En récipient hermétique, le dioxyde de carbone libéré lors de l'hydrolyse du carbamate est absorbé en solution.

L'équation bilan d'hydrolyse est combinaison linéaire des équations suivantes :



Les ions hydroxyde sont donc régénérés et peuvent réagir avec le dioxyde de carbone pour donner des ions hydrogénocarbonate, ce qui conduit à l'équation bilan finale, que l'on suppose quantitative :

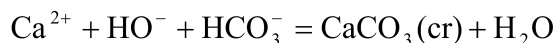


On se retrouve donc dans un milieu contenant l'ion hydrogénocarbonate, espèce à la fois acide et basique, à la concentration $c = 10^{-2} \text{ c}^\circ$, en présence d'une base, la 4-aminopyridine, pour laquelle aucune information n'est donnée...

Si l'on néglige les propriétés basiques de cette dernière (c'est osé...) on obtient aisément :

$$\text{pH} = \frac{1}{2}(\text{p}K_{a1} + \text{p}K_{a2}) \quad \text{soit } \text{pH} = 8,3$$

7. Le précipité observable, en admettant que l'hydroxyde de calcium $\text{Ca}(\text{OH})_2, \text{H}_2\text{O}$ soit totalement soluble dans le milieu, est le carbonate de calcium. En ajoutant ce composé à la solution précédente, on introduit à la fois des ions calcium et des ions hydroxyde, permettant la transformation des ions hydrogénocarbonate en ions carbonate. L'équation bilan de la transformation est donc :



Heureusement la dissolution du carbonate de calcium dans l'eau se fait aussi selon cette équation bilan, puisque la concentration en ions carbonate issue de la simple dispersion des ions de ce solide ne permet pas d'assurer une valeur de pH où l'ion carbonate serait majoritaire.

En prenant donc l'équation bilan opposée, on détermine sans difficultés la valeur de la constante d'équilibre associée : $K^\circ = 1/(s^3 / c^{\circ 3})$, s étant la solubilité molaire du carbonate de calcium dans l'eau pure.

Reprenant le problème de la formation du carbonate de calcium, le bilan de matière est le suivant, juste à la précipitation du premier cristal de solide (sachant que l'on apporte un ion calcium pour deux ions hydroxyde) :

Ca^{2+}	HO^-	HCO_3^-	$\text{CaCO}_3(\text{cr})$
x	$x/2$	n	ε

x désigne la quantité de matière d'hydroxyde de calcium apportée, n celle d'hydrogénocarbonate présent. À la limite de précipitation, en notant V le volume de la solution (inchangé par hypothèse...) nous avons :

$$K^{\circ} = \frac{2V^3 \cdot c^{\circ 3}}{x^2 n}$$

On en déduit la valeur de x (j'ai craqué...)

NOTE : Le calcul exact est plus complexe encore, car on est dans une zone de pH où, en fait, les deux espèces carbonate et hydrogénocarbonate sont en proportions quasi identiques...