

SESSION 2012

AGRÉGATION
CONCOURS EXTERNE

Section : SCIENCES PHYSIQUES
Option A : PHYSIQUE

COMPOSITION DE CHIMIE

Durée : 5 heures

Calculatrice électronique de poche - y compris calculatrice programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : Hormis l'en-tête détachable, la copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.

Chimie, pharmacologie et biologie

L'épreuve de chimie aborde l'étude de quelques propriétés chimiques des acides aminés et des peptides. Partant de données expérimentales, on se propose de construire des modèles de description, plus ou moins complexes, des phénomènes observés.

- Les deux parties sont totalement indépendantes. Les différentes sections de chaque partie sont largement indépendantes. Il est possible (et conseillé) d'utiliser les résultats des questions non résolues pour avancer dans les problèmes ;
- **Chaque réponse nécessite une argumentation précise pour être prise en compte.** Argumenter ne signifie pas « recopier l'énoncé » ou le paraphraser.
- Tout résultat numérique non affecté d'une unité est considéré comme faux. L'usage des chiffres significatifs doit être réfléchi ;
- « Écrire un mécanisme réactionnel » signifie **faire apparaître l'enchaînement des actes élémentaires** conduisant des réactants aux produits. Pour chaque acte élémentaire, les transferts d'électrons inter ou intramoléculaires sont traduits par des **flèches courbes**. **Tous les doublets d'électrons figurant sur les sites réactionnels doivent apparaître** sur les schémas.
- De façon générale, les spectres de RMN sont des spectres du noyau d'hydrogène ^1_1H . Ils sont enregistrés en solution dans le trichlorodéutériométhane CDCl_3 , avec pour référence le TMS ($\delta = 0$ ppm) ou le résidu de trichlorométhane CHCl_3 présent dans le solvant.

Dans la notation de GUGGENHEIM, $X/\text{unité}$ désigne la valeur de la grandeur X dans l'unité indiquée. Ainsi V/mL désigne la valeur du volume V , exprimée en mL.

On posera $\alpha = \frac{RT}{\mathcal{F}} \ln 10$. À $T = 298$ K, on prendra $\alpha = 0,060$ V.

◆ DONNÉES NUMÉRIQUES

Sauf indication contraire, les grandeurs qui dépendent de la température sont données à $T = 298$ K.

Constantes d'acidité

La glycine $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, notée GH, est engagée dans deux couples acidobasiques dont les $\text{p}K_A$ sont : 2,4 et 9,6. La phénylalanine $\text{H}_5\text{C}_6\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ est engagée dans deux couples acidobasiques dont les $\text{p}K_A$ sont : 1,8 et 9,1.

Le $\text{p}K_A$ du couple [acide acétique (éthanoïque) / ion acétate (éthanoate)] est égal à 4,7.

Le $\text{p}K_A$ du couple (ion pyridinium / pyridine) est égal à 5,2.

La constante d'autoprotolyse K_w de l'eau est prise égale à $1,0 \cdot 10^{-14}$.

Conductivités molaires limites

Les conductivités molaires limites λ_i^∞ (à dilution infinie) des ions sont exprimées en $\text{S m}^2 \text{ mol}^{-1}$. Les indices (aq) des ions sont implicites.

ion	H^+	HO^-	Na^+	GH_2^+	G^-
$\lambda_i^\infty / \text{S m}^2 \text{ mol}^{-1}$	$3,5 \cdot 10^2$	$2,0 \cdot 10^2$	$0,50 \cdot 10^2$	$0,34 \cdot 10^2$	$0,15 \cdot 10^2$

Potentiels standard d'oxydoréduction

Les potentiels standard d'oxydoréduction E° des couples oxydoréducteurs sont donnés en V par rapport à l'électrode standard à hydrogène, à pH = 0

couple	HCOOH/H ₂ CO	H ₂ CO/H ₃ COH
E°/V	-0,03	0,13

Numéros atomiques

Élément	H	C	N	O	S	Cl	Cu
Z	1	6	7	8	16	17	29

Première partie

Autour de la glycine

Les acides α -aminés, de formule générale $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, sont les constituants des protéines, macromolécules naturelles aux fonctions biologiques multiples. Le plus simple d'entre eux est la glycine $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ ou acide aminoéthanoïque, notée GH. Dans cette partie, nous allons nous intéresser à ses propriétés. C'est un solide incolore, soluble dans l'eau.

1 Acidobasicité, complexation et précipitation

Dans toute cette partie, sauf indication contraire, la température des solutions est maintenue à $T = 298 \text{ K}$. Les solutions étudiées sont considérées comme suffisamment diluées pour que l'activité d'une espèce dissoute soit prise égale au rapport de sa concentration molaire c et de la concentration standard c° , rigoureusement égale à 1 mol L^{-1} . De même, l'activité de l'eau est prise égale à 1. L'activité d'un solide pur est prise égale à 1.

1.1 Dosages d'une solution de glycine

1. Tracer le diagramme de prédominance des espèces de la glycine en fonction du pH de la solution. On notera GH^\pm l'espèce $\text{H}_2\text{C}(\text{NH}_3^+)\text{COO}^-$. Comment appelle-t-on généralement ce type d'espèce ?
2. On prépare une solution (S) de glycine en dissolvant le corps pur solide dans l'eau. Quelle est l'espèce majoritairement présente en solution quand de la glycine solide est dissoute dans de l'eau distillée ?
3. En faisant les approximations utiles, calculer le pH d'une solution aqueuse de glycine, de concentration molaire $c = 0,050 \text{ mol L}^{-1}$.

On se propose de déterminer avec précision la concentration molaire de la solution précédente. Pour cela, plusieurs méthodes sont successivement étudiées.

Dans un premier temps, une prise d'essai $E = 25,0 \text{ mL}$ de solution (S), de concentration molaire $c \approx 0,05 \text{ mol L}^{-1}$, diluée exactement à $V_0 = 50,0 \text{ mL}$ par de l'eau distillée, est titrée par une solution étalonée d'hydroxyde de sodium de concentration molaire $c_T = 0,100 \text{ mol L}^{-1}$. Le titrage est suivi par pH-métrie et par conductimétrie.

4. Rappeler quel matériel et quelles électrodes doivent être utilisés pour suivre un titrage par pH-métrie.
5. Rappeler le principe d'une mesure conductimétrique. Indiquer notamment quels sont les ordres de grandeur des paramètres physiques mis en jeu lors de la mesure (tension, fréquence) en donnant les raisons de ces choix.

Les courbes de titrage : $\text{pH} = f(V/\text{mL})$ et $G_{\text{corr}}/\text{mS} = g(V/\text{mL})$ sont tracées sur la figure 1. On rappelle que la conductance corrigée G_{corr} est définie à partir de la conductance G par la relation $G_{\text{corr}} = G \cdot (V_0 + V)/V_0$, V étant le volume de titrant ajouté.

6. Écrire l'équation de la réaction de titrage et calculer la valeur de sa constante d'équilibre, notée K_{RD} .
7. L'allure de la courbe pH-métrique permet-elle de déterminer la valeur du volume à l'équivalence ? Justifier la réponse.
8. Expliquer pourquoi la transformation peut néanmoins être considérée comme totale si l'on se trouve suffisamment loin de l'équivalence, tant avant qu'après. Un calcul d'ordre de grandeur sera apprécié.
9. Expliquer qualitativement la forme de la courbe donnant la variation de la conductance corrigée avec le volume de titrant ajouté.
10. Justifier alors pourquoi la courbe conductimétrique permet de déterminer la valeur du volume équivalent V_e . En donner une valeur numérique.

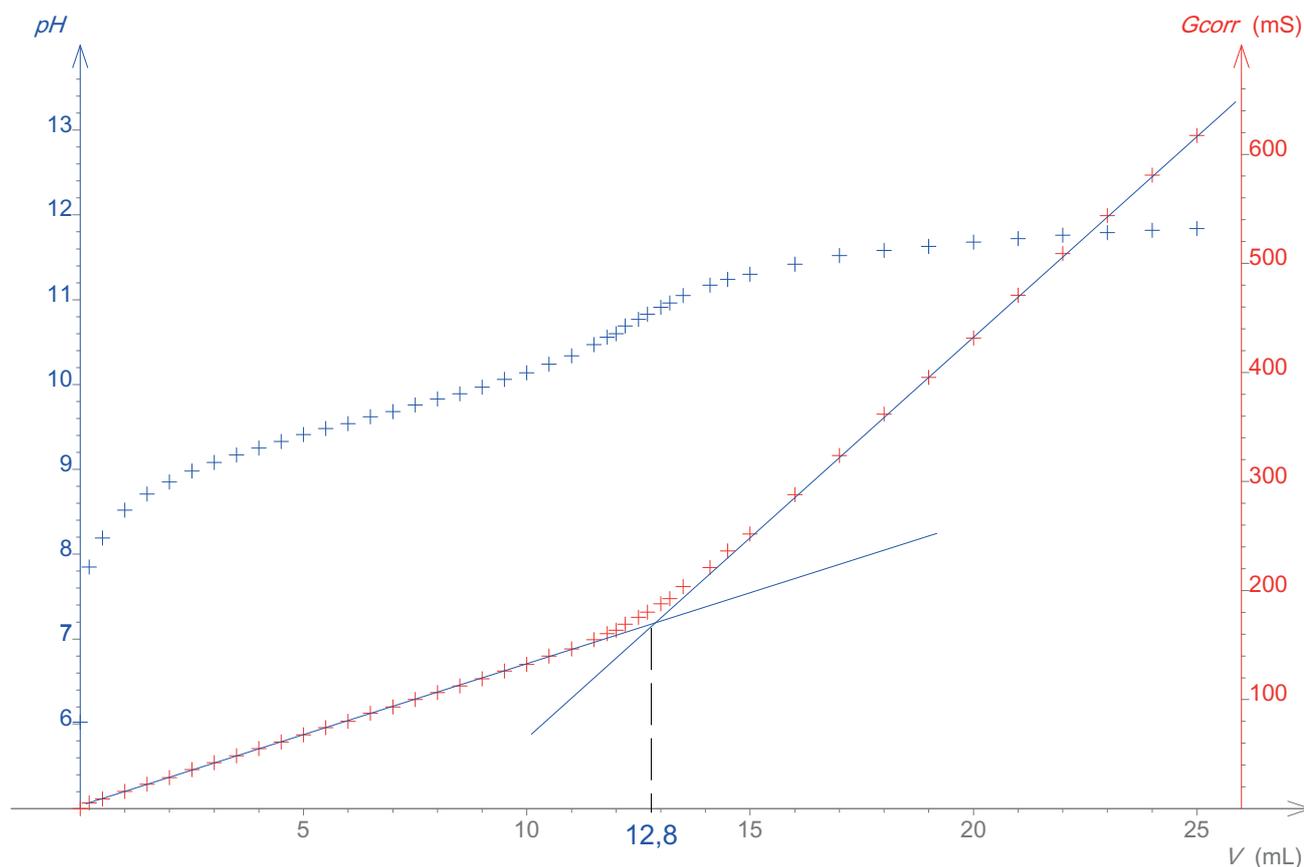


FIGURE 1 – Courbes de titrage d'une solution de glycine

La courbe pH-métrique peut quand même être utilisée pour la détermination du volume équivalent, à l'aide de la méthode de GRAN. On rappelle que celle-ci consiste à linéariser la courbe de titrage dans la (les) zone(s) où la transformation est totale et, plus précisément, à exprimer, avant (ou après) l'équivalence, la grandeur $V_e - V$ en fonction du volume V de titrant ajouté et de la grandeur expérimentale mesurée, ici le pH de la solution.

11. Déterminer cette expression et montrer que le tracé de la courbe : $Gran(V/\text{mL}) = (V/\text{mL}) \cdot 10^{-\text{pH}}$ permet d'obtenir à la fois la valeur du volume équivalent et celle de la constante d'acidité d'un couple acidobasique de la glycine. On pourra noter h le rapport de la concentration molaire $[\text{H}^+(\text{aq})]$ des ions hydrogène à la concentration standard c° .
12. La courbe correspondante est tracée figure 2, échelle verticale à droite. La fonction de GRAN, dans la zone où elle est pratiquement affine, est approchée par la droite d'équation : $z(V/\text{mL}) = -2,5 \cdot 10^{-10} \cdot (V/\text{mL}) + 3,2 \cdot 10^{-9}$. En déduire la valeur du volume équivalent, celle de la concentration molaire de la solution de glycine et celle de la constante d'acidité du couple de la glycine mis en jeu dans le titrage.
13. Comparer les deux méthodes de détermination du volume à l'équivalence. Laquelle vous semble la plus précise ? Discuter.
Une autre méthode de dosage de la glycine consiste à ajouter à l'échantillon à titrer un excès de solution aqueuse de méthanal (méthode de SÖRENSEN) puis de titrer la solution obtenue par la solution d'hydroxyde de sodium. L'espèce obtenue est nettement plus acide que l'espèce initialement présente dans l'échantillon, ce qui améliore la précision du titrage.
14. Proposer une structure pour l'espèce formée lors du méthanal à la solution de glycine et écrire l'équation de sa formation à partir des espèces apportées, quand le méthanal est introduit en excès.
15. Les protocoles opératoires précisent que la solution aqueuse de méthanal est toujours initialement acide, même si elle est conservée à l'abri de l'air. Elle doit par conséquent être neutralisée avant emploi. Proposer une origine plausible à l'acidification naturelle de cette solution. On se référera aux données fournies dans le préambule.

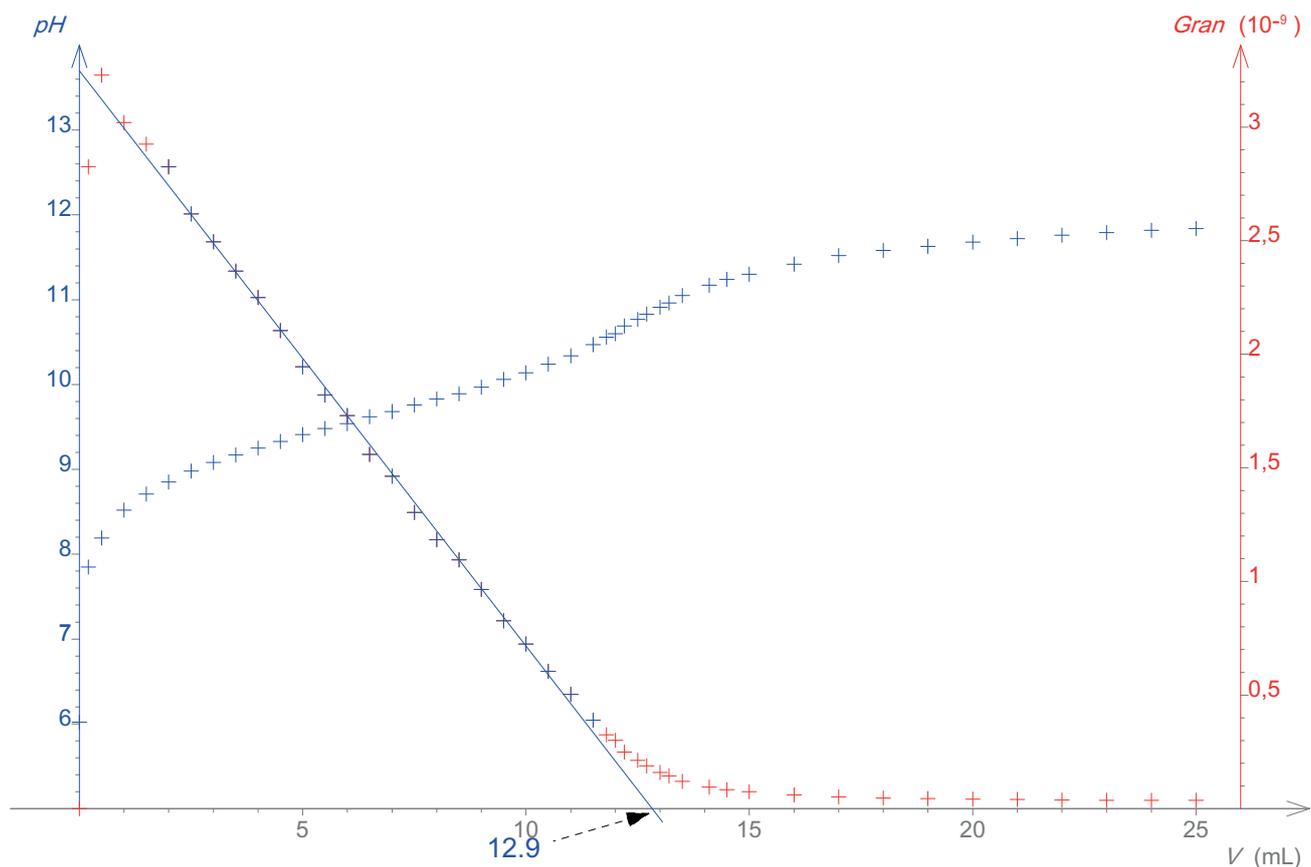


FIGURE 2 – Courbe de GRAN pour le dosage d'une solution de glycine

1.2 Interactions entre les ions cuivre(II) et la glycine

La littérature indique que les ions cuivre(II) forment avec la glycine deux complexes solubles de formules $\text{CuG}^+(\text{aq})$ et $\text{CuG}_2(\text{aq})$, de constantes globales de formation respectives β_1 et β_2 . En solution fortement concentrée en $\text{CuG}_2(\text{aq})$, ce dernier peut précipiter et donner lieu à la formation de deux solides de formule $[\text{CuG}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$.

1.2.1 Détermination des constantes de formation des complexes

L'étude du système est assez délicate, compte tenu de l'influence du pH sur la répartition des espèces issues de la glycine. Afin de déterminer les valeurs des constantes de formation des deux complexes, le protocole suivant est proposé (J. J. FARRELL, *J. Chem. Ed.* **1977**, 54, 445) :

Dans un becher, introduire une prise d'essai $m \approx 0,1\text{ g}$ de glycine, exactement connue. La dissoudre dans un volume $V_0 = 0,10\text{ L}$ de solution de nitrate de potassium de concentration molaire $c = 0,050\text{ mol L}^{-1}$. Mesurer le pH de cette solution. Ajouter un volume $V_1 = 2,0\text{ mL}$ de solution de nitrate de cuivre(II) de concentration molaire $c_1 = 0,100\text{ mol L}^{-1}$. Agiter et mesurer le pH de la solution obtenue. Titrer par une solution d'hydroxyde de sodium de concentration molaire $c_T = 0,100\text{ mol L}^{-1}$, en relevant le pH de la solution.

On appelle \bar{n} la quantité totale de ligands présente dans les complexes rapportée à la quantité totale de cuivre présente en solution.

16. Exprimer \bar{n} en fonction des concentrations en complexes et en ions cuivre(II).
17. Démontrer la relation :

$$\frac{\bar{n} c^{\circ}}{(\bar{n} - 1) [G^{-}]} = \beta_1 + \beta_2 \frac{2 - \bar{n} [G^{-}]}{1 - \bar{n} c^{\circ}} \quad (1)$$

Il reste à exprimer \bar{n} et $[G^{-}]$ en fonction des grandeurs accessibles expérimentalement, c'est-à-dire le pH et les concentrations en espèces apportées.

18. Exprimer dans un premier temps la concentration en espèce GH en fonction de la concentration totale en glycine dans la solution notée $[G]_t$, de h , $[Na^{+}]$ et des constantes utiles. On supposera le milieu de pH inférieur à 7 pour faire les approximations utiles (c'est dans ces conditions que les mesures sont aussi de meilleure qualité et, même si l'espèce G^{-} n'est pas l'espèce prédominante de la glycine dans cette zone de pH, c'est elle qui intervient le plus simplement dans les quotients de réaction).
19. En déduire l'expression de \bar{n} en fonction de la concentration totale en élément cuivre dans la solution, notée $[Cu]_t$, de $[GH^{\pm}]$, de $[G]_t$ et des deux constantes K_1 et K_2 des couples acidobasiques impliquant la glycine.
20. Exprimer $[G^{-}]$ en fonction de $[GH^{\pm}]$ et de h .

L'étude expérimentale menée avec une prise d'essai $m = 104,7$ mg de glycine solide conduit aux valeurs rassemblées dans le tableau 1.

TABLE 1 – Détermination des constantes de formation des complexes

V/ mL	pH	$[G^{-}]/ \text{mol L}^{-1}$	\bar{n}
0,20	3,55	$1,1 \times 10^{-8}$	0,24
0,50	3,62	$1,3 \times 10^{-8}$	0,37
1,2	3,78	$1,8 \times 10^{-8}$	0,57
1,5	3,94	$2,6 \times 10^{-8}$	0,79
2,5	4,47	$8,1 \times 10^{-8}$	1,2
2,7	4,58	$1,0 \times 10^{-7}$	1,3

21. En déduire des valeurs des constantes β_1 et β_2 . On précise que la détermination graphique n'est pas exceptionnelle, mais que les valeurs obtenues s'accordent assez bien avec les données de la littérature.
22. Quel peut être le rôle de la solution de nitrate de potassium ?

1.2.2 Thermodynamique et cinétique de formation des complexes : méthode de relaxation

La cinétique de formation de ces complexes a été étudiée par A. Frances PEARLMUTTER and John STUEHR, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 859. La formation de ces espèces étant trop rapide pour être étudiée par les méthodes cinétiques usuelles, les auteurs ont dû recourir aux techniques dites de « relaxation ». La méthode classique consiste à augmenter très brutalement la température du système, initialement en équilibre, et à suivre par spectrophotométrie l'évolution vers un nouvel état d'équilibre.

On se place dans le modèle simplifié de la formation du seul complexe monoligandé $CuG^{+}(\text{aq})$. L'évolution du système est supposée se réduire à la seule équation de réaction notée (E1) et écrite sous la forme simplifiée (les indices d'état physique sont omis) :



23. Donner la relation qui permet d'exprimer la variation de la constante d'équilibre β_1 de l'équation (E1) avec la température. À quel grand nom de la physicochimie est-elle associée ?

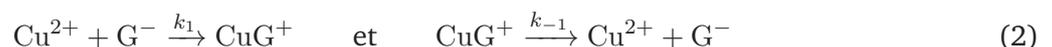
Considérons un système en équilibre thermodynamique, ne subissant que des transformations purement chimiques, en contact avec une source parfaite à la température T et sous la pression standard. Le système et la source subissent une brutale variation de température δT , supposée faible devant T , pendant laquelle la composition du système ne varie pas. L'évolution ultérieure du système est supposée se produire de manière isotherme à la nouvelle température $T + \delta T$, sous la pression standard.

24. Quelle est la fonction thermodynamique qui joue le rôle de potentiel pour l'évolution du système ? Justifier avec soin la réponse.
25. En introduisant l'affinité chimique \mathcal{A} pour le système en réaction selon l'équation (E1), énoncer et démontrer la condition d'évolution spontanée du système (sous forme différentielle) lors d'une transformation isotherme et isobare de celui-ci.
26. Exprimer le potentiel chimique d'un soluté en solution aqueuse infiniment diluée, dans l'échelle des concentrations. Définir avec soin l'état standard correspondant.
27. Démontrer que pour un système chimique constitué de solutés en solution aqueuse infiniment diluée, l'enthalpie de réaction $\Delta_r H$ peut être identifiée à l'enthalpie standard de l'équation $\Delta_r H^\circ(T)$.
28. Revenons au cas étudié : le système initialement en équilibre à la température T , subit une brutale modification de température et passe à la température $T + \delta T$. En supposant δT suffisamment petit devant T , exprimer l'affinité chimique du système juste après la perturbation (avant le début de la relaxation) en fonction de T , de δT et de l'enthalpie standard $\Delta_r H^\circ(T)$ de l'équation (E1).
29. Retrouver et énoncer la « loi de modération » concernant un déplacement d'équilibre par modification de la température du système.

On se propose d'évaluer le transfert thermique δQ entre le système et la source pendant la relaxation. On note a , g et b les concentrations initiales respectives des espèces Cu^{2+} , G^- et CuG^+ , β_1 la constante d'équilibre de l'équation (E1) à la température T . On suppose toujours δT suffisamment petit devant T .

30. À la température $T + \delta T$, la constante d'équilibre β a pris la valeur $\beta_1 + \delta\beta_1$. Exprimer $\delta\beta_1/\beta_1$ en fonction de T , δT et $\Delta_r H^\circ(T)$.
31. Entre l'état d'équilibre à la température T et le nouvel état d'équilibre à la température $T + \delta T$, l'équation (E1) a avancé de $\delta\xi$ dans le sens direct. Exprimer $\delta\xi$ en fonction des concentrations initiales, de β_1 et de $\delta\beta_1$, puis en fonction de T , δT et $\Delta_r H^\circ(T)$.
32. Exprimer le transfert thermique δQ entre le système et la source pendant la relaxation en fonction de δT et $\Delta_r H^\circ(T)$. Commenter le résultat obtenu en relation avec la « loi de modération ».

Du point de vue cinétique, on raisonne également dans le cadre de la formation d'un seul complexe, selon l'équation (E1). Le schéma cinétique (2) consiste en deux actes élémentaires opposés de constantes cinétiques respectives k_1 et k_{-1} :



On suppose la température constante, égale à $T + \delta T$, pendant toute la relaxation du système. Les concentrations initiales des espèces Cu^{2+} , G^- et CuG^+ sont, comme précédemment, notées a , g et b . Les concentrations dans l'état final d'équilibre, une fois la relaxation achevée, sont notées respectivement \bar{a} , \bar{g} et \bar{b} . Si x désigne la concentration d'un constituant et \bar{x} la valeur de celle-ci une fois la relaxation achevée, on note δx la différence ($\bar{x} - x$). On note $\bar{\beta}_1$ la valeur de la constante d'équilibre de l'équation (E1) à la température de travail $T + \delta T$.

33. Exprimer la vitesse d'apparition de l'espèce CuG^+ en fonction des constantes de vitesse et des concentrations utiles.

34. En se limitant à des termes du premier ordre en δx , montrer qu'il est possible, par exemple pour les ions Cu^{2+} , d'écrire une relation du type :

$$-\frac{d}{dt}\delta x = \frac{1}{\tau}\delta x$$

Exprimer τ , temps de relaxation du système, en fonction des concentrations \bar{a} , \bar{g} et des constantes de vitesse.

35. Proposer un protocole **précis** permettant de déterminer les valeurs des constantes de vitesse.

NOTE – L'étude complète montre que le modèle utilisé de formation d'un seul complexe n'est pas très raisonnable, même si les concentrations initiales choisies sont telles que le premier complexe est très largement majoritaire devant le second. Mais cette hypothèse rend les calculs beaucoup plus simples et conduit à des valeurs des constantes cinétiques tout à fait acceptables.

1.2.3 Synthèse et étude structurale des complexes

En solution suffisamment concentrée en complexes CuG_2 , ces derniers précipitent et il se forme des solides facilement caractérisables. Un protocole de préparation et d'isolement de ces complexes est le suivant (P. O'BRIEN, *J. Chem Ed.* **1982**, 59, 1052).

Dans 25 mL d'eau distillée chaude, dissoudre une prise d'essai $m = 2,0$ g (soit 0,010 mol) d'acétate de cuivre(II) monohydraté. Ajouter 25 mL d'éthanol chaud. Dans un récipient annexe, dissoudre une masse $m = 1,5$ g de glycine (soit 0,020 mol) dans 25 mL d'eau distillée chaude. Mélanger les deux solutions dont la température a été maintenue à $\theta = 70$ °C. Laisser refroidir puis achever la cristallisation dans un bain glace-eau. Collecter les cristaux obtenus sous pression réduite, conserver le filtrat (solution (S)). Rincer le solide avec de l'éthanol glacé puis l'essorer. Le rendement en solide **A**, de fines aiguilles bleues de formule $[\text{CuG}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$, est de l'ordre de 70 %.

Reprendre 10 mL du filtrat initial (solution (S)), y ajouter une masse d'environ 1,5 g du solide **A** ainsi qu'une masse $m' = 1$ g de glycine. Porter le mélange à reflux pendant une heure, filtrer à chaud le solide obtenu. Les cristaux collectés **B**, des écailles violettes, ont pour formule $[\text{CuG}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$.

36. Écrire l'équation de formation du complexe CuG_2 , faisant apparaître le rôle des ions acétate. On ne tiendra pas compte des molécules d'eau de cristallisation, ni de la possibilité de formation des deux espèces **A** et **B**.
37. Pourquoi le solide est-il rincé avec de l'éthanol et non de l'eau ? Pourquoi avec de l'éthanol glacé ?
38. Quelle précaution expérimentale faut-il prendre pendant le rinçage du solide ? Justifier la réponse.
39. Expliquer le principe et l'intérêt du chauffage à reflux. Proposer un schéma annoté du dispositif permettant d'effectuer cette opération.
40. Citer le nom de la technique expérimentale qui permet d'accéder à la structure tridimensionnelle d'un solide, par exemple des complexes CuG_2 .
41. Localiser les sites de coordination de l'ion glycinatate G^- . De quel type de ligand s'agit-il ?
42. L'analyse structurale des cristaux permet de montrer que l'atome de cuivre y adopte une coordination de type plan-carré. Montrer alors qu'il peut se former deux stéréoisomères que l'on représentera. Quelle est la relation stéréochimique qui les lie ?
43. L'un des complexes ne possède pas de moment dipolaire. Lequel ? Pourquoi ?

La spectrométrie d'absorption infra-rouge (IR) permet de différencier les deux complexes, dans la zone appelée usuellement « empreinte digitale ». Les spectres IR partiels de deux échantillons solides des complexes sont présentés figure 3. La raie barrée d'une croix, commune aux deux spectres, n'est pas à prendre en compte dans l'étude.

44. La mécanique quantique fixe des « règles de sélection » qui permettent de prédire si une vibration moléculaire va *a priori* être active en absorption IR, c'est-à-dire donner lieu à une raie observable sur le spectre d'absorption. Rappeler la règle principale de sélection dans le cadre de cette étude.

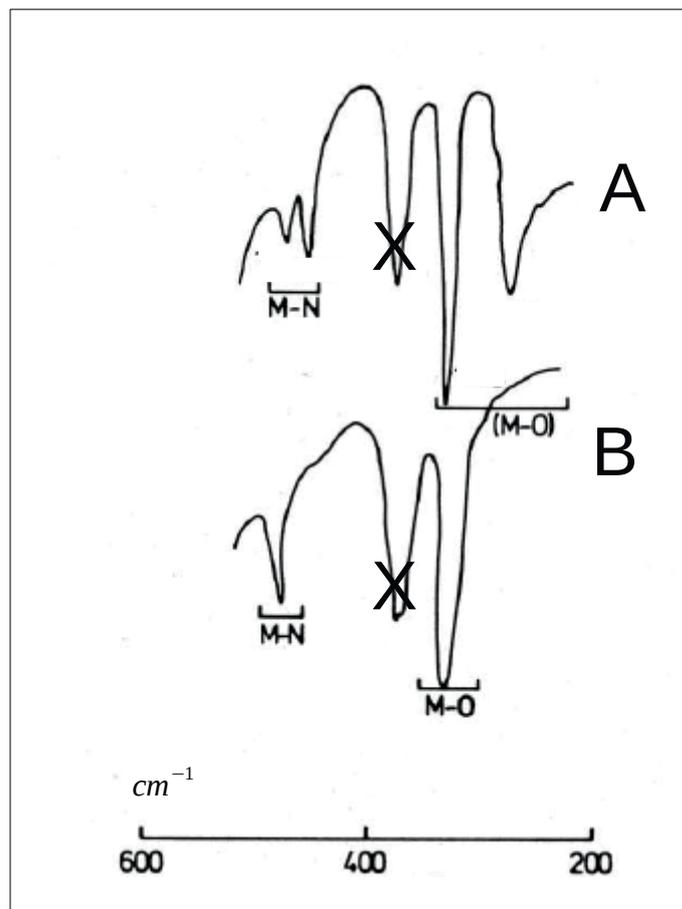


FIGURE 3 – Spectre partiel d'absorption IR pour les deux complexes

45. Représenter les modes normaux de vibration plane des complexes impliquant les liaisons métal-oxygène et métal-azote et justifier l'attribution des spectres aux complexes A et B.

On s'intéresse maintenant à la structure électronique de complexes du type CuG_2 .

46. Donner la configuration électronique de l'ion Cu^{2+} , en expliquant la démarche suivie.
47. Représenter la forme des parties angulaires des orbitales atomiques $3d$ de l'ion Cu^{2+} , en donnant la nomenclature usuelle de celles-ci. L'axe principal sera appelé Oz.
48. On se place dans le cadre de la théorie du champ cristallin. Lorsque l'ion Cu^{2+} se trouve dans un environnement de six ligands, assimilés à des charges ponctuelles, placés aux sommets d'un octaèdre régulier dont il occupe le centre, les niveaux d'énergie de ses orbitales atomiques $3d$ se séparent en deux sous-niveaux notés e_g et t_{2g} . Proposer une interprétation pour cette levée partielle de dégénérescence et indiquer comment se répartissent, sur un axe gradué en énergie, les nouveaux niveaux énergétiques des orbitales atomiques $3d$. On appellera Δ_o la différence d'énergie entre les deux sous-niveaux énergétiques. Quelle est la nouvelle configuration électronique de l'ion Cu^{2+} dans cet environnement à symétrie octaédrique parfaite ?

Le théorème de JAHN-TELLER, énoncé par les auteurs en 1937, indique que toute molécule non linéaire possédant des niveaux d'énergie dégénérés est instable et va se déformer pour diminuer son énergie, entraînant de fait une levée partielle de la dégénérescence des niveaux. Ce phénomène est très fréquemment observé pour les complexes à symétrie octaédrique contenant du cuivre au nombre d'oxydation (+ II). Par exemple, dans le cas des complexes fluorés du cuivre(II), on rencontre [figure 4] des octaèdres CuF_6^{2-} aussi bien étirés dans une direction que comprimés.

On se place dans le cas d'un complexe où l'octaèdre est légèrement déformé par étirement. Par rapport à un complexe à symétrie octaédrique parfaite, on peut considérer que, dans ce cas, la déformation consiste

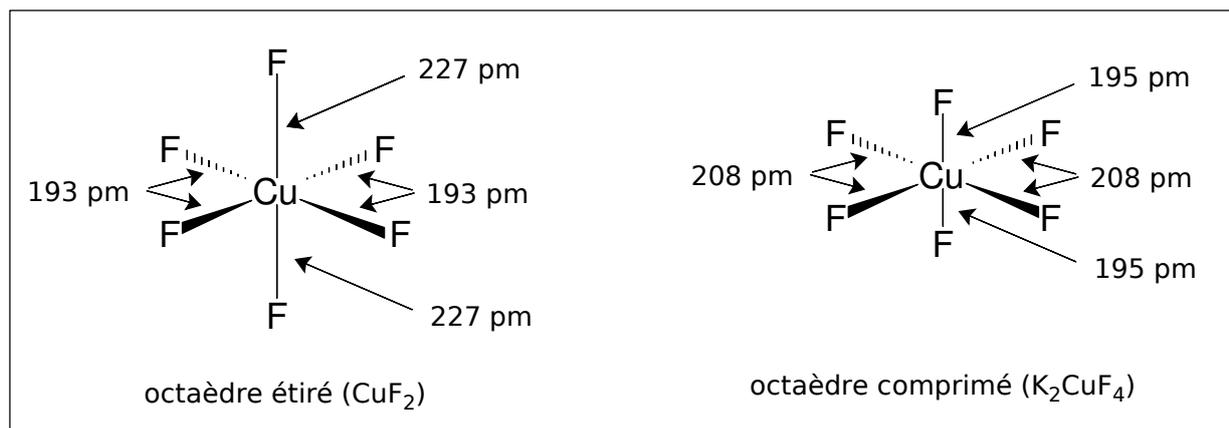


FIGURE 4 – Octaèdres déformés du fait de l'effet JAHN-TELLER dans des complexes fluorés du cuivre(II)

à la fois à éloigner les ligands – toujours assimilés à des charges ponctuelles – de l'atome central (placé en O), le long de l'axe Oz, et à les en rapprocher le long des axes Ox et Oy.

49. Quelles sont alors les orbitales qui sont stabilisées ? les orbitales qui sont déstabilisées ? Justifier simplement la réponse. Comparer qualitativement l'éclatement des niveaux e_g et t_{2g} .
50. Proposer un diagramme d'énergie des niveaux électroniques dans cet environnement géométrique des ligands. On admettra que l'énergie **globale** de chaque sous-niveau e_g ou t_{2g} reste inchangée pendant la déformation. Quelle est la nouvelle configuration électronique de l'ion Cu^{2+} dans cet environnement à symétrie octaédrique déformée ? Peut-on justifier le théorème de JAHN-TELLER dans ce cas ?

*
* *

Deuxième partie

Synthèse et hydrolyse de peptides

On s'intéresse dans un premier temps à la préparation d'un dipeptide, l'hippurylphénylalanine **1** représentée figure 5 page suivante. Ce composé est un substrat de la carboxypeptidase A, un enzyme qui réalise l'hydrolyse des protéines au niveau de l'acide aminé C-terminal lorsque celui-ci possède un résidu soit aromatique, soit aliphatique. Dans un second temps, nous étudierons l'hydrolyse de ce dipeptide.

1 Synthèse de l'hippurylphénylalanine

La première étape consiste à faire réagir, selon le protocole publié dans la revue *Organic Syntheses* [Coll. Vol. 2, p.328 (1943) ; Vol. 12, p.40 (1932)], du chlorure de benzoyle **3** et de la glycine **2**. On obtient ainsi de l'acide hippurique **4** qui, traité par du chlorure de thionyle SOCl_2 , donne le composé **5**. Ce dernier réagit ensuite avec le composé **6** pour donner l'amide **7**. Une dernière étape permet d'obtenir l'hippurylphénylalanine **1**.

1.1 Première étape : préparation de l'acide hippurique

De la glycine ($n_2 = 1,0$ mol) est dissoute dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ($n_1 = 1,2$ mol dans 0,60 L d'eau). À cette solution homogène, maintenue à une température inférieure à 30°C , sont ajoutés simultanément, sur une durée d'une heure, une quantité $n_3 = 1,1$ mol de chlorure de benzoyle et 0,20 L d'une solution d'hydroxyde de sodium de concentration $c \approx 10 \text{ mol L}^{-1}$. Un contrôle du pH montre qu'ainsi, le milieu

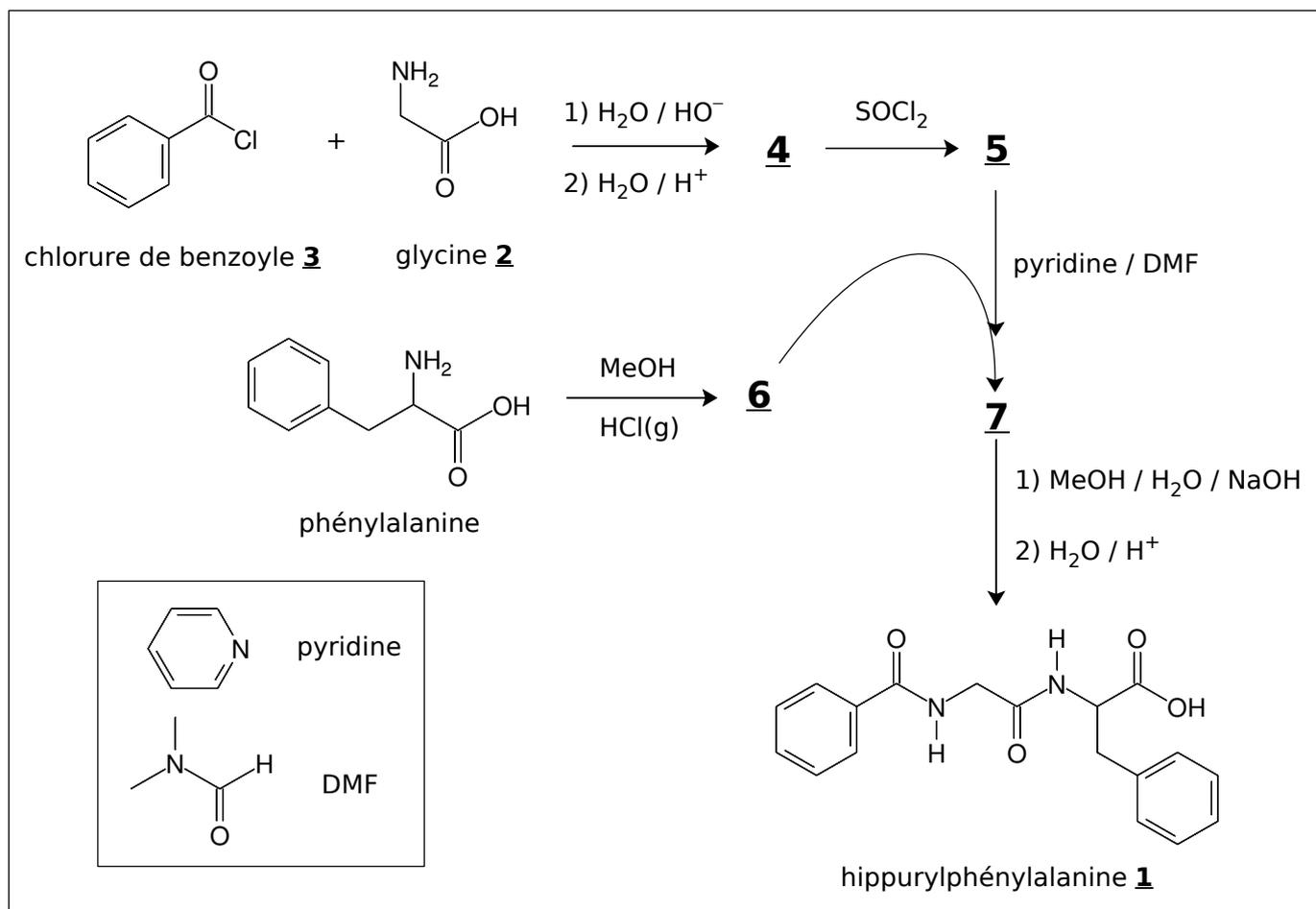


FIGURE 5 – Structure d'un dipeptide et schéma synoptique de sa préparation

reste très légèrement basique. Une fois l'addition des réactifs achevée, le milieu réactionnel est encore agité pendant trente minutes puis il est versé dans un becher contenant 125 mL de solution concentrée de chlorure d'hydrogène de concentration $c \approx 12 \text{ mol L}^{-1}$ (« acide chlorhydrique concentré »). Le solide obtenu est collecté par filtration, puis séché et repris par du tétrachlorométhane dans lequel il est dissous à ébullition. Après refroidissement, le solide obtenu, l'acide hippurique **4**, est recristallisé dans de l'eau bouillante pour donner des aiguilles blanches de température de fusion $186 - 187^\circ\text{C}$.

51. Écrire le mécanisme de formation et la structure du produit obtenu en faisant réagir du chlorure de benzoyle avec de la méthanimine H_3CNH_2 en solution aqueuse basique.
52. Sous quelle forme se présente la glycine avant l'introduction du chlorure de benzoyle dans le milieu réactionnel ? Justifier la réponse.
53. Dans la transformation, identifier le nucléophile et l'électrophile. Justifier la réponse.
54. Quel est *a priori* le site le plus réactif de la glycine, dans ces conditions ? Proposer alors un mécanisme pour la transformation effectuée, tenant compte des proportions de réactifs introduits et mettant en jeu la formation d'un intermédiaire cyclique. Sous quelle forme est obtenu le produit **4**, avant acidification ?
55. Donner la structure de l'acide hippurique **4**.
56. Pourquoi le pH du milieu réactionnel ne doit-il pas devenir acide ?
57. Expliquez en dix lignes *maximum* le principe d'une recristallisation.

1.2 Élaboration du composé **7**

58. Proposer deux formules mésomères pour le chlorure de thionyle SOCl_2 .

59. Les angles \widehat{OSCl} et \widehat{ClSCl} valent respectivement 107,4 et 96,5 degrés. Commenter ces valeurs, en relation avec les structures de LEWIS écrites à la question précédente.
60. Donner la structure de la molécule 5 et écrire l'équation de formation ajustée du composé correspondant.
61. Quel est l'intérêt d'utiliser le chlorure de thionyle par rapport au pentachlorure de phosphore, dans cette transformation ?

Le composé 6 est préparé par action du méthanol sur la phénylalanine racémique [figure 5] selon le protocole proposé par S. B. MIRVISS et coll. [*Ind. Eng. Chem. Res.* **1990**, 29, 651]. La phénylalanine est dissoute dans un excès de méthanol (23 équivalents molaires) et la solution obtenue est saturée de chlorure d'hydrogène gazeux. Le mélange homogène est porté à reflux pendant trois heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On isole avec un rendement supérieur à 96 % le produit solide 6 de formule brute $C_{10}H_{14}NO_2Cl$. Sur le spectre de RMN du proton de 6, enregistré à la fréquence de 300 MHz, on note la présence d'un signal singulet fin d'intégration 3H à $\delta = 3,7$ ppm.

62. Écrire l'équation ajustée de la transformation qui aurait eu lieu, dans exactement les mêmes conditions opératoires, si l'on avait remplacé la phénylalanine par l'acide 2-phényléthanoïque. Quel est le nom de cette transformation ?
63. Donner la structure exacte du composé 6 en justifiant sa formation.
64. Pourquoi faut-il utiliser un très large excès de méthanol dans cette transformation ?
65. Quel est le rôle du chauffage à reflux ?
66. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette transformation, faisant apparaître clairement le rôle du chlorure d'hydrogène dissous, que l'on pourra noter simplement H^+ .

Les composés 5 et 6 sont dissous en quantités équimolaires dans du DMF (*N,N*-diméthylméthanamide, voir figure 5) contenant un très large excès de pyridine. Après agitation pendant une nuit à température ambiante, l'amide 7 obtenu n'est pas isolé mais les solvants sont évaporés sous pression réduite en vue d'une utilisation immédiate du produit.

67. Donner la structure de la molécule 7 et écrire l'équation ajustée de la formation du composé correspondant. On rappelle que la pyridine notée py est engagée dans un couple acidobasique (pyH^+/py) dont le pK_A est voisin de 5.
68. Proposer un mécanisme schématique pour la formation du composé 7. On pourra simplifier les notations en ne faisant apparaître que les groupes caractéristiques impliqués dans la transformation.
69. L'expérience montre que la pyridine accélère la transformation, par rapport à une base non nucléophile et non acylable. Rendre compte de ce phénomène en proposant un mécanisme plus complet pour la formation du composé 7.

1.3 Obtention de l'hippurylphénylalanine

L'amide brut 7 est dissous dans un mélange eau-méthanol en présence d'hydroxyde de sodium (concentration finale voisine de 1 mol L^{-1}). Après chauffage à reflux du milieu pendant trois heures, de l'acide chlorhydrique est ajouté jusqu'à pH voisin de 2. Le solide 1 se forme, il est isolé et purifié par redissolution en milieu basique aqueux puis reprecipitation en milieu acide.

70. Proposer un mécanisme pour la transformation réalisée en milieu basique.
71. Réaliser la transformation en milieu basique présente deux avantages. Lesquels ? Justifier la réponse.
72. Qu'est-il possible de répondre à un étudiant qui ferait remarquer que la transformation est relativement facile alors que le groupe méthoxy OCH_3 est un très mauvais groupe partant ?

2 Hydrolyse du dipeptide

L'hydrolyse des amides est, sauf cas particulier, une réaction extrêmement lente en l'absence totale de catalyseur. Ainsi, en 1988, KAHNE et STILL rapportent dans le *Journal of the American Chemical Society* [1988, 110, 7529] la première valeur de constante de vitesse pour l'hydrolyse en milieu neutre, à température ambiante, sans catalyseur, d'une liaison C–N au sein d'un amide non activé. La valeur retenue, dans une réaction du premier ordre, est de $3 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$, ce qui correspond à une demi vie de sept ans !

En ce qui concerne l'hippurylphénylalanine, BRYANT et HANSEN [*J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5498] mesurent à $\text{pH} = 9$, dans un tampon borate à $T = 298 \text{ K}$, une constante d'hydrolyse de l'ordre de 10^{-10} s^{-1} , ce qui correspond à une demi vie pour le peptide de cent cinquante ans. L'étude ayant été menée sur une durée de l'ordre de cinquante jours, la fraction de peptide hydrolysée est de l'ordre de 0,09 %.

2.1 Détection de quantités infimes d'acide aminé

Pour étudier des transformations ayant de si faibles avancements, des méthodes performantes de détection de la phénylalanine obtenue doivent être utilisées. Les auteurs sus-cités ont mis en œuvre la mesure de la fluorescence d'un dérivé **9** de l'acide aminé, obtenu par réaction avec un réactif caractéristique, le naphthalène-2,3-dicarbaldéhyde (NDA, **8**), et des ions cyanure [figure 6]. Par cette méthode, il est possible de détecter des quantités aussi petites que 200 femtomoles d'acide aminé.

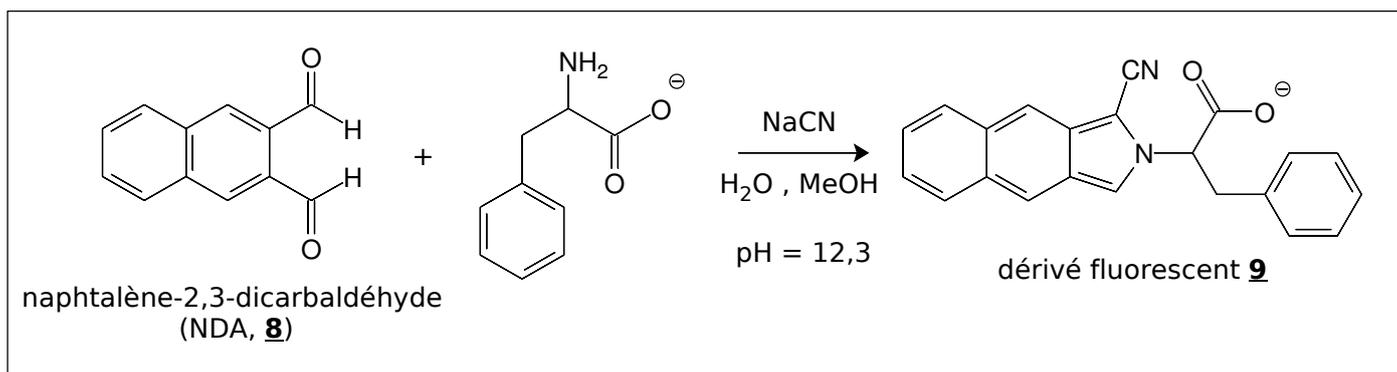


FIGURE 6 – Méthode performante de détection d'un acide aminé

On se propose d'étudier la formation du dérivé **9**. L'acide aminé est noté simplement RNH_2 . Les chimistes qui ont mis au point la méthode [R. G. CARLSON et coll., *J. Org. Chem.* 1986, 21, 3978] proposent une série d'intermédiaires réactionnels non isolés représentés figure 7 page suivante.

73. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de l'ion iminium **9a**.
74. Le groupe carbonyle $\text{C}=\text{O}$ et le groupe $\text{C}=\text{NHR}^+$ ont une réactivité de même nature vis-à-vis de l'ion cyanure. Interpréter cette observation et indiquer, parmi ces deux groupes, lequel est le plus réactif vis-à-vis de l'ion cyanure. En déduire un mécanisme réactionnel de formation de l'intermédiaire **9b**.
75. L'intermédiaire **9b** se cyclise pour donner l'intermédiaire tricyclique **9c**, de même formule brute que **9b**. Donner la structure de **9c** et son mécanisme de formation.
76. Proposer un mécanisme de formation du dérivé **9** à partir de l'intermédiaire **9c**.
77. Une autre proposition mécanistique, pour le début de la transformation, consisterait en la formation d'une cyanhydrine $\text{ArCH}(\text{CN})\text{OH}$ (Ar désigne le noyau naphthalénique) suivie de la substitution du groupe hydroxyle par l'acide aminé. Expliquer pourquoi elle semble moins probable que celle proposée par les auteurs.

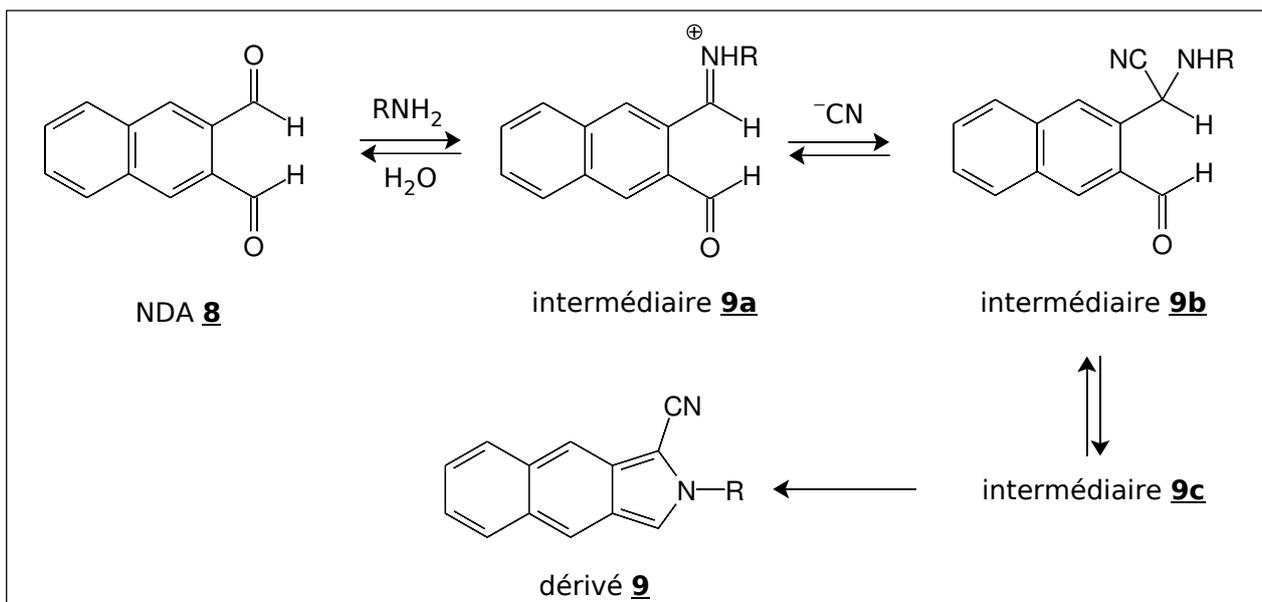


FIGURE 7 – Intermédiaires postulés dans la formation du dérivé **9**

2.2 Étude mécanistique simplifiée

Pour les raisons énoncées précédemment, l'hydrolyse des amides est en général réalisée en présence de catalyseurs chimiques ou biologiques. L'hydrolyse acido-catalysée étant souvent plus rapide que l'hydrolyse en milieu basique aqueux, on se limitera aux conditions acides.

78. Écrire l'équation ajustée de l'hydrolyse d'un amide en milieu acide aqueux. On prendra l'exemple du *N*-méthyléthanamide H₃CC(=O)NHCH₃.
79. Écrire le mécanisme d'hydrolyse de cet amide en milieu acide aqueux. Expliquer le rôle du milieu acide.

On cherche à interpréter le caractère « résistant » de l'amide à l'hydrolyse.

80. Que donne l'application du modèle de GILLESPIE (VSEPR) à l'atome d'azote du *N,N*-diméthylméthana-mide ? Justifier la réponse.
81. L'expérience montre que les trois atomes de carbone, l'atome d'azote, l'atome d'hydrogène du groupe formyle CHO et l'atome d'oxygène sont situés dans un même plan. Qu'est-il possible d'en déduire ?
82. Justifier alors une partie du caractère « résistant » de l'amide à l'hydrolyse. Est-il possible de trouver un autre facteur contribuant à ce caractère ?

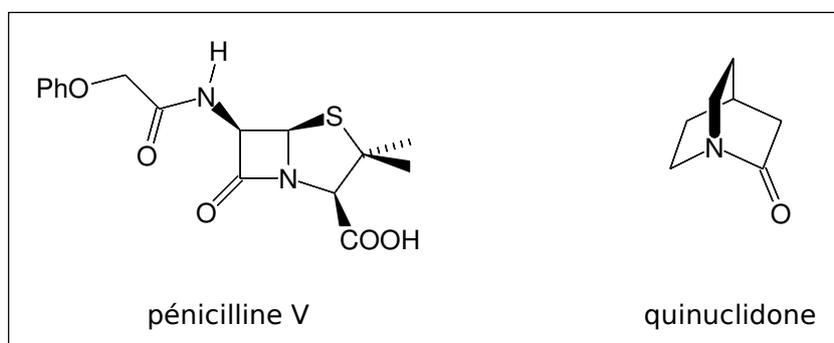


FIGURE 8 – Structure de la quinolidone et de la pénicilline V

Certains amides comme la quinolidone ou les dérivés de la pénicilline V [figure 8] s'hydrolysent pourtant extrêmement rapidement, que ce soit en présence de catalyseurs biologiques ou chimiques. Ainsi, la quinolidone a une durée de vie de quinze secondes en phase aqueuse ! En outre, l'analyse structurale

de son acide conjugué montre que l'atome d'hydrogène est fixé sur l'atome d'azote. La pénicilline, quant à elle, réagit si vite avec l'eau que les chimistes ont mis très longtemps à accepter l'idée que la molécule pouvait contenir un groupe de type amide. C'est d'ailleurs pour la même raison que la pénicilline possède des propriétés antibiotiques : elle se fixe irréversiblement sur le groupe OH d'un résidu sérine d'une *trans*-peptidase de la bactérie. Ainsi inactivée, l'enzyme n'est plus capable de catalyser une réaction indispensable à la formation des parois cellulaires de celle-ci et la bactérie meurt.

83. Expliquer pourquoi la quinuclidone s'hydrolyse très rapidement et se protone exclusivement sur l'atome d'azote.
84. Indiquer de même quel groupe amide de la pénicilline subit une hydrolyse rapide et donner la structure du produit obtenu une fois l'hydrolyse achevée dans des conditions douces.

2.3 Étude cinétique de l'hydrolyse enzymatique

L'hippurylphénylalanine notée **S** est hydrolysée à pH = 9, dans un tampon borate à $T = 298$ K, en présence de carboxypeptidase A notée **E**. La transformation conduit à la phénylalanine **P** et à la benzoylglycine notée **Q**, représentées figure 9.

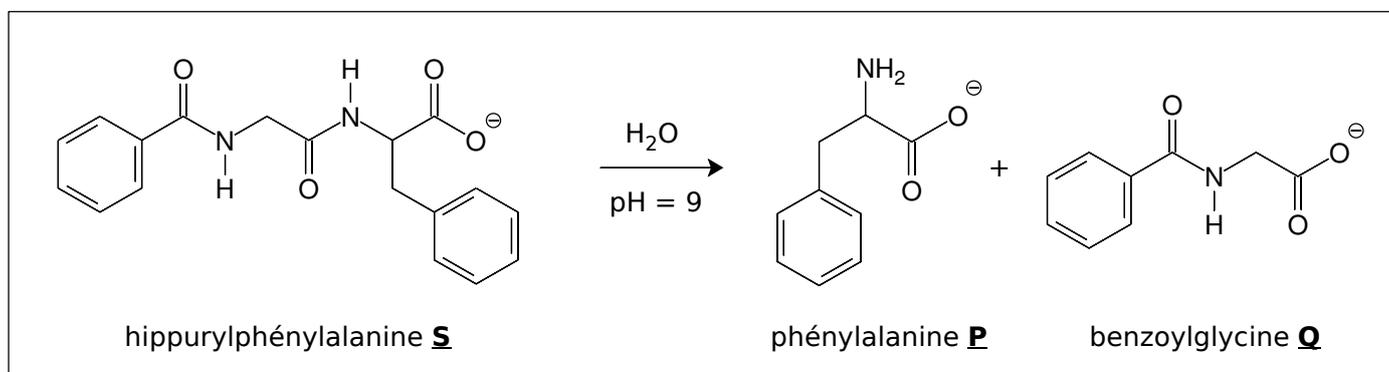


FIGURE 9 – Représentation de l'hydrolyse de l'hippurylphénylalanine

L'équation de la réaction s'écrit :



⚡ REMARQUE – À ce pH, la phénylalanine est présente, en proportions comparables, sous la forme dessinée sur la figure 9 et sous la forme où l'atome d'azote est protoné. On ne se préoccupera pas de ce point dans la suite, l'espèce notée **P** représentant l'ensemble des formes sous lesquelles se présente la phénylalanine.

On adopte le modèle cinétique simplifié de MICHAELIS-MENTEN, dans lequel il se forme un complexe enzyme-substrat noté **ES** auquel le principe de l'état quasi stationnaire est appliqué. On note k_1 la constante de vitesse de l'étape $S + E \rightarrow ES$, k_{-1} celle de l'étape $ES \rightarrow S + E$ et k_2 celle de l'étape $ES \rightarrow P + Q + E$. On note $[X]$ la concentration de **X** à l'instant t , $[X]_0$ la valeur correspondante à l'instant initial et $[X]_\infty$ la valeur correspondante quand $t \rightarrow \infty$.

85. Appliquer le principe de l'état quasi stationnaire à l'espèce **ES**.
86. À quelles conditions ce principe peut-il s'appliquer ?
87. Définir la vitesse r de la réaction et montrer que la vitesse d'apparition de **P** est égale à la vitesse de disparition de **S**.
88. Montrer que la vitesse de la réaction a pour expression :

$$r = V_m \frac{[S]}{K_m + [S]} \quad (3)$$

Exprimer V_m et K_m , constante de MICHAELIS, en fonction des constantes de vitesse et de la concentration totale en enzyme notée $[E]_0$.

La méthode classique de détermination des constantes V_m et K_m consiste à déterminer par extrapolation la « vitesse initiale », autrement dit la valeur de r quand la concentration en substrat tend vers la concentration initiale.

89. Proposer alors une méthode graphique de détermination des constantes V_m et K_m .
90. Quel est l'inconvénient de cette méthode ?

*
* *