

Composition de chimie

Chimie, pharmacologie et biologie

Proposition de corrigé

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 pose $\alpha = \frac{RT}{\mathcal{F}} \ln 10$. À $T = 298 \text{ K}$, on prend $\alpha = 0,060 \text{ V}$. On pose $h = \frac{[\text{H}^+]}{c^\circ}$ et $\omega = \frac{[\text{HO}^-]}{c^\circ}$

Première partie

Autour de la glycine

1 Acidobasicité, complexation et précipitation

Les indications d'état physique (aq) pour les espèces solubles et (ℓ) pour l'eau liquide sont systématiquement omises tant qu'il n'y a pas ambiguïté, par souci de lisibilité.

1.1 Dosages d'une solution de glycine

- Sachant que le pK_A d'un couple ($\text{RCOOH}/\text{RCOO}^-$) est nettement inférieur à celui d'un couple ($\text{RNH}_3^+/\text{RNH}_2$), le diagramme de prédominance des espèces de la glycine se construit sans difficultés. Il est présenté figure 1.

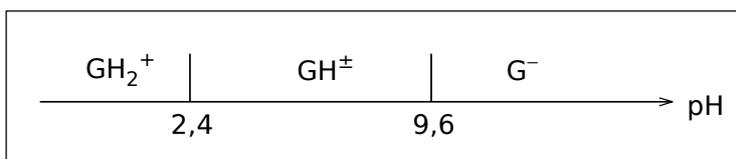


FIGURE 1 – Diagramme de prédominance des espèces de la glycine

L'espèce neutre GH^\pm est un amphion ou zwitterion.

- Du fait de l'incompatibilité en solution aqueuse d'une amine RNH_2 et d'un acide carboxylique RCOOH , l'espèce majoritairement présente dans une solution aqueuse obtenue en dissolvant de la glycine solide dans de l'eau est l'amphion GH^\pm (et non l'espèce GH).
- Le diagramme de force acide, tracé figure 2, montre que l'équation de la réaction prépondérante est :

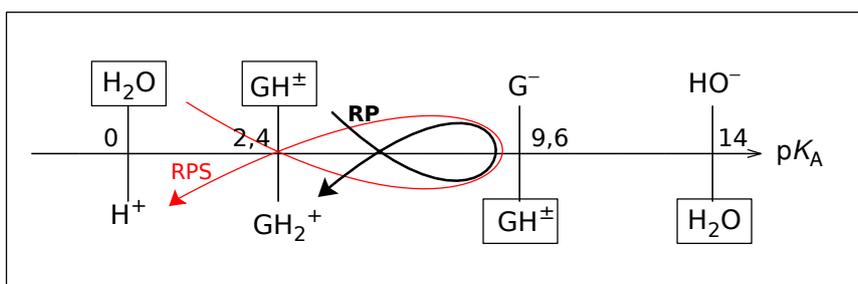


FIGURE 2 – Diagramme de force acide pour la mise en solution aqueuse de la glycine

La transformation correspondante est donc vraisemblablement peu avancée. En négligeant les avancements de toutes les autres équations, on voit immédiatement que les concentrations molaires en G^- et GH_2^+ sont égales.

En formant le produit des deux conditions d'équilibre $Q_r = K^\circ$ pour les deux équations :



et



il vient aisément la relation : $K_{A1}K_{A2} = h^2$ soit $\text{pH} = \frac{1}{2} (\text{p}K_{A1} + \text{p}K_{A2})$

◆ APPLICATION NUMÉRIQUE – Il vient $\text{pH} = 6,0$; il reste à vérifier que les avancements des équations que l'on a négligés sont bien nettement inférieurs à l'avancement de l'équation de la réaction prépondérante.

L'avancement volumique de la réaction prépondérante (1) est égal à la concentration molaire en ion G^- (ou en ions GH_2^+). Un calcul immédiat montre, en le supposant faible devant la concentration apportée c en glycine (égale à $0,05 c^\circ$, qu'il vaut $10^{-4,9} c^\circ$, ce qui n'est pas contradictoire avec l'hypothèse faite.

La première réaction secondaire à prendre compte aurait pour équation, d'après le diagramme de force acide :



Son avancement volumique est égal à la concentration molaire en ions hydrogène, soit $10^{-6,0} c^\circ$, à comparer à l'avancement volumique de l'équation 1 égal à $10^{-4,9} c^\circ$. En première approximation, nous pouvons effectivement négliger la réaction secondaire devant la réaction prépondérante et, *a fortiori*, toutes les autres réactions secondaires.

Par conséquent, le pH de la solution de glycine peut être pris égal à 6,0 avec une très bonne approximation.

4. Pour suivre un titrage par pH-métrie, il convient d'utiliser une électrode indicatrice des ions hydrogène, à savoir une électrode de verre, ainsi qu'une électrode de référence, par exemple une électrode au calomel saturée en KCl (ou une électrode argent – chlorure d'argent en présence d'une solution de chlorure de potassium). Ces deux électrodes sont reliées à un millivoltmètre étalonné, transformé par là-même en pH-mètre.
5. Une mesure conductimétrique consiste en la mesure de la résistance d'une colonne de solution électrolytique comprise entre deux plaques de platine platiné. On applique une tension alternative de fréquence assez élevée (0,5 à quelques kHz), de valeur assez faible, comprise entre 20 et 200 mV.

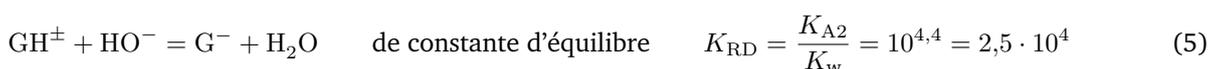
Dans ces conditions, dans la plupart des situations, aucun processus faradique ne permet le passage du courant. Le circuit électrique équivalent est assimilable, en première approximation, à une association en série d'une résistance et d'un condensateur dont la capacité, dite « capacité de double couche », est liée à une accumulation de charges électriques au voisinage immédiat des plaques métalliques, sur une épaisseur de quelques dizaines de nanomètres. C'est l'existence de cette capacité qui impose de travailler en courant alternatif à haute fréquence, de telle sorte que l'impédance du circuit se résume à la résistance de la solution. En régime continu, on assisterait à la charge extrêmement rapide de ce condensateur, entraînant l'annulation du courant au bout de quelques millisecondes.

Signalons que la fréquence minimale à imposer à la solution augmente avec la conductance de celle-ci, ce qui explique les petites variations de mesure lorsque l'on change de calibre entre deux mesures.

Une faible tension permet de ne pas modifier la composition de la solution en empêchant tout phénomène d'électrolyse.

Pour plus de détails, on pourra avantageusement consulter l'excellent article de Thomas ZABULON dans le Bulletin de l'Union des Physiciens (juillet, août, septembre 2010, vol 104, p 777).

6. L'équation de la réaction de titrage est :



7. Le saut de pH n'est pas assez marqué pour que la courbe pH-métrique puisse être utilisée pour déterminer la valeur du volume à l'équivalence. Ceci est dû à la faiblesse de l'acidité dosée, insuffisante pour que la transformation soit totale à l'équivalence.
8. Si l'on se place suffisamment loin de l'équivalence, l'un des réactifs (glycine ou ions hydroxyde) est introduit en excès. Comme la constante d'équilibre de l'équation de titrage est assez élevée, ces deux facteurs cumulés vont dans le sens d'une transformation quasi totale.

Plaçons-nous par exemple à un taux de titrage égal à 0,8. En supposant la transformation quasi totale, le tableau d'avancement se présente comme suit :

Espèce	GH^\pm	HO^-	G^-
Quantités apportées	$c E$	$0,8 c E$	—
Après évolution totale	$0,2 c E$	$\varepsilon c E$	$0,8 c E$

Le volume total V_t de la solution est alors d'environ 60 mL (l'équivalence est attendue pour un volume de titrant voisin de 12,5 mL). La condition d'équilibre $Q_r = K_{RD}$ pour l'équation de la réaction de titrage s'écrit alors :

$$2,5 \cdot 10^4 = \frac{0,8 c^\circ V_t}{0,2 \varepsilon c E} \quad (6)$$

ce qui donne tous calculs faits : $\varepsilon = 0,77 \cdot 10^{-2}$; il est donc légitime de considérer la transformation comme totale pour un taux de titrage de 0,8. Un calcul analogue montrerait qu'il en est de même pour un taux de titrage de 1,2, par exemple.

9. Dans la première partie du titrage, l'équation globale du titrage s'écrit, en tenant compte de toutes les espèces chimiques présentes ou apportées dans le becher :



Les espèces neutres GH^\pm sont donc – formellement – remplacées par des ions Na^+ et G^- et, avant l'équivalence, la conductance de la solution augmente.

Une fois l'équivalence dépassée, il y a accumulation d'ions sodium et hydroxyde, ces derniers étant plus mobiles que les ions G^- ce qui entraîne une augmentation plus forte de la conductance.

10. Voici le tableau d'avancement complet de la transformation avant et après l'équivalence. On note V_0 le volume initial de la solution à titrer, V le volume de titrant apporté. On a bien entendu la relation $c E = V_e c_T$. Évidemment, on néglige toutes les équations autres que l'équation de titrage. La transformation est supposée totale, ce qui n'est réaliste que suffisamment avant et après l'équivalence.

Espèce	GH^\pm	HO^-	Na^+	G^-
Quantités apportées	$V_e c_T$	$V c_T$	$V c_T$	—
Avant l'équivalence (transf. totale)	$(V_e - V) c_T$	$\varepsilon V_e c_T$	$V c_T$	$V c_T$
Après l'équivalence (transf. totale)	$\varepsilon V_e c_T$	$(V - V_e) c_T$	$V c_T$	$V_e c_T$

Avant l'équivalence : la concentration molaire résiduelle en ions hydroxyde est négligeable devant les autres concentrations molaires. Il en est de même pour la concentration molaire en ions hydrogène, compte tenu de la valeur du pH de la solution.

La loi de KOHLRAUSCH, avec des notations évidentes, permet d'exprimer la conductance, puis la conductance corrigée (de la dilution) de la solution sous la forme :

$$G_{\text{corr}} = \frac{V c_T}{V_0} (\lambda_G + \lambda_{\text{Na}})$$

Après l'équivalence : la concentration molaire en ions hydrogène est bien entendu toujours négligeable devant les autres concentrations molaires et l'on obtient pour la conductance corrigée l'expression suivante :

$$G_{\text{corr}} = \frac{c_T}{V_0} (\lambda_G V_e + \lambda_{\text{HO}} (V - V_e) + \lambda_{\text{Na}} V)$$

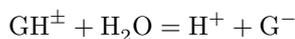
soit

$$G_{\text{corr}} = \frac{V_e c_T}{V_0} (\lambda_G + \lambda_{\text{Na}}) + \frac{(V - V_e) c_T}{V_0} (\lambda_{\text{HO}} + \lambda_{\text{Na}})$$

Notons que l'intérêt de travailler avec la conductance corrigée de la dilution est que cette dernière est, lorsque la transformation peut être considérée comme totale, une fonction affine par morceaux du volume de titrant.

Il apparaît alors que les deux segments de droite se coupent pour $V = V_e$. L'analyse du graphe donné dans l'énoncé donne $V_e = 12,8 \text{ mL}$.

11. Il suffit, avant l'équivalence, d'exprimer la condition d'équilibre pour, par exemple, l'équation de réaction d'hydrolyse de l'amphion :



Il vient immédiatement, compte tenu du tableau d'avancement construit à la question précédente et avec les mêmes hypothèses (on se place suffisamment loin de l'équivalence pour que la transformation soit considérée comme totale), la relation :

$$K_{A2} = h \frac{V}{V_e - V} \quad \text{soit} \quad V_e - V = \frac{1}{K_{A2}} V \cdot 10^{-\text{pH}}$$

La courbe de la fonction $\text{Gran}(V/\text{mL}) = (V/\text{mL}) \cdot 10^{-\text{pH}}$, égale à $K_{A2} \times (V_e - V)/\text{mL}$, est donc, suffisamment loin de l'équivalence (dans la zone où la transformation peut être considérée comme totale) une droite et coupe l'axe des abscisses pour $V = V_e$. Son coefficient directeur a pour valeur $-K_{A2}$.

12. L'analyse de la fonction de GRAN représentée dans l'énoncé montre que la transformation peut être considérée comme totale tant que le volume de titrant est inférieur à 10 mL, soit pour un taux de titrage voisin de 80 %. Le volume à l'équivalence est donné par l'intersection de la droite de GRAN avec l'axe des abscisses, soit $V_e = 12,9 \text{ mL}$. On en déduit immédiatement la valeur de la concentration molaire de la solution de glycine par la relation $c E = V_e c_T$ ce qui donne :

$$c = 0,0516 \text{ mol L}^{-1}$$

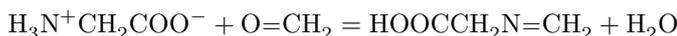
Bien entendu, il conviendrait de préciser la valeur de l'incertitude sur ce résultat.

La valeur de la constante d'acidité K_{A2} est donnée par l'opposé du coefficient directeur de la fonction de GRAN soit :

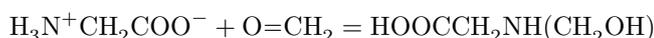
$$K_{A2} = 2,5 \times 10^{-10} \quad \text{soit} \quad \text{p}K_{A2} = 9,6$$

valeur en excellente cohérence avec la donnée de l'énoncé.

13. Les deux méthodes de détermination du volume à l'équivalence envisagées précédemment reposent sur la même idée : on linéarise la courbe de titrage loin de l'équivalence. Par conséquent, seule la précision et la cohérence des valeurs utilisées peuvent les différencier. La méthode de GRAN utilise des valeurs du pH de la solution pour calculer la valeur de la concentration des ions hydrogène, ce qui peut être assez imprécis si la solution n'est pas infiniment diluée (les coefficients d'activité des ions ne sont pas égaux à l'unité) et surtout si la force ionique de la solution varie beaucoup en cours de titrage.
14. Les avis sont partagés sur la nature exacte de l'espèce formée. On trouve le plus souvent une imine, formée selon l'équation :



Mais il semble qu'en fait il se forme, en présence d'un excès de méthanal, un mélange de plusieurs produits où sont majoritaires une hydroxylamine et un produit de double addition, de formules respectives $\text{HOOCCH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})$ et $\text{HOOCCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$. Les équations de formation correspondantes sont :

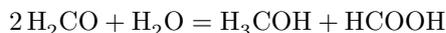


et



En tout état de cause, cela ne change rien au protocole de titrage et au principe de la méthode : on remplace le titrage de l'espèce GH^\pm par celui d'un acide carboxylique RCOOH , nettement plus acide puisque le $\text{p}K_A$ du couple dans lequel il est engagé est estimé, dans la littérature, à environ 6.

15. L'analyse des valeurs des potentiels standard des couples $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{CO}$ et $\text{H}_2\text{CO}/\text{H}_3\text{COH}$ montre que le méthanal est susceptible de se dismuter en solution aqueuse à pH nul. Le potentiel de NERNST des deux couples dépendant identiquement du pH de la solution, l'écart entre les deux valeurs des potentiels est constant et la dismutation est favorable quelle que soit la valeur du pH de la solution. Ainsi se forme-t-il spontanément, si la cinétique de la transformation le permet, de l'acide méthanoïque et du méthanol selon l'équation de réaction :



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

1.2.1 Détermination des constantes de formation des complexes

16. Par définition, nous avons la relation :

$$\bar{n} = \frac{[\text{CuG}^+] + 2[\text{CuG}_2]}{[\text{Cu}^{2+}] + [\text{CuG}^+] + [\text{CuG}_2]}$$

17. Il y avait une malencontreuse erreur de frappe dans l'énoncé, il fallait lire :

Démontrer la relation :

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

Les conditions d'équilibre relatives aux équations de formation des complexes s'écrivent respectivement :

$$\beta_1 = \frac{[\text{CuG}^+]}{[\text{Cu}^{2+}] g} \quad \text{et} \quad \beta_2 = \frac{[\text{CuG}_2]}{[\text{Cu}^{2+}] g^2}$$

en posant $g = \frac{[\text{G}^-]}{c^\circ}$

En divisant numérateur et dénominateur par la concentration en ions cuivre, l'expression de \bar{n} devient :

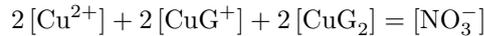
$$\bar{n} = \frac{g \beta_1 + 2g^2 \beta_2}{1 + g \beta_1 + g^2 \beta_2} \quad \text{ou encore} \quad \bar{n} = (1 - \bar{n}) g \beta_1 + \frac{2 - \bar{n}}{1 - \bar{n}} g^2 \beta_2$$

En divisant les deux membres de l'égalité par $(1 - \bar{n}) g$ on obtient la condition (rectifiée...) demandée :

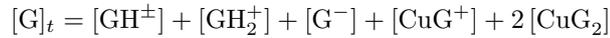
$$\frac{\bar{n} c^\circ}{(1 - \bar{n}) [\text{G}^-]} = \beta_1 + \beta_2 \frac{2 - \bar{n}}{1 - \bar{n}} \frac{[\text{G}^-]}{c^\circ} \quad (8)$$

18. Pour effectuer les calculs, nous pouvons « oublier » l'introduction du nitrate de potassium (sel binaire AB) et faire comme si la solution n'était constituée qu'à partir de nitrate de cuivre, de glycine et d'hydroxyde de sodium. Traduisons successivement :

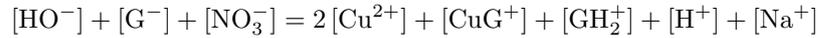
– la stœchiométrie du nitrate de cuivre, compte tenu de la complexation des ions cuivre :



– la conservation de la glycine :



– l'électroneutralité de la solution :



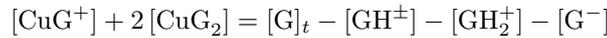
Effectuant la somme membre à membre des trois équations et négligeant la concentration en ions hydroxyde du fait d'un pH nettement inférieur à 7, nous obtenons la relation :



soit, en utilisant la condition d'équilibre acidobasique entre GH^\pm et GH_2^+ :

$$[\text{GH}^\pm] = \frac{[\text{G}]_t - [\text{H}^+] - [\text{Na}^+]}{1 + 2 \frac{h}{K_{A1}}} \quad (9)$$

19. De la conservation de la matière pour la glycine nous tirons la relation :



Ici nous pourrions d'ailleurs négliger la concentration de la forme G^- , le milieu restant acide. Il vient alors, compte tenu des conditions d'équilibre acidobasiques :

$$[\text{CuG}^+] + 2 [\text{CuG}_2] = [\text{G}]_t - [\text{GH}^\pm] \left(1 + \frac{h}{K_{A1}} + \frac{K_{A2}}{h} \right)$$

Nous en déduisons l'expression de \bar{n} sous la forme :

$$\bar{n} = \frac{[\text{G}]_t - [\text{GH}^\pm] \left(1 + \frac{h}{K_{A1}} + \frac{K_{A2}}{h} \right)}{[\text{Cu}]_t} \approx \frac{[\text{G}]_t - [\text{GH}^\pm] \left(1 + \frac{h}{K_{A1}} \right)}{[\text{Cu}]_t} \quad (10)$$

20. Il reste à exprimer la concentration en G^- sous la forme $[\text{G}^-] = \frac{K_{A2}}{h} [\text{GH}^\pm]$

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

TABLEAU 1 – Détermination des constantes de formation des complexes

V/ mL	pH	$g = [\text{G}^-]/\text{molL}^{-1}$	\bar{n}	$\frac{\bar{n}}{(1-\bar{n})g}$	$\frac{2-\bar{n}}{1-\bar{n}}g$
0,20	3,55	$1,1 \times 10^{-8}$	0,24	$2,9 \times 10^7$	$2,5 \times 10^{-8}$
0,50	3,62	$1,3 \times 10^{-8}$	0,37	$4,5 \times 10^7$	$3,3 \times 10^{-8}$
1,2	3,78	$1,8 \times 10^{-8}$	0,57	$7,4 \times 10^7$	$6,0 \times 10^{-8}$
1,5	3,94	$2,6 \times 10^{-8}$	0,79	14×10^7	15×10^{-8}
2,5	4,47	$8,1 \times 10^{-8}$	1,2	$-7,4 \times 10^7$	-32×10^{-8}
2,7	4,58	$1,0 \times 10^{-7}$	1,3	$-4,3 \times 10^7$	-23×10^{-8}

Il suffit de tracer la courbe $\frac{\bar{n}}{(1-\bar{n})g} = f\left(\frac{2-\bar{n}}{1-\bar{n}}g\right)$ avec $g = \frac{[\text{G}^-]}{c^0}$. Les points s'alignent à peu près (coefficient de corrélation $R^2 = 0,92$...) sur une droite de coefficient directeur β_2 et d'ordonnée à l'origine β_1 .

On trouve $\beta_1 = 5 \cdot 10^7$ et $\beta_2 = 4 \cdot 10^{14}$

22. La quantité relativement importante de nitrate de potassium introduite dans la solution a pour but de maintenir à peu près constante la force ionique de celle-ci, de sorte que les coefficients d'activité des ions restent eux aussi à peu près constants.

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

23. La relation de VAN'T HOFF traduit la variation de la constante d'équilibre avec la température sous la forme :

$$\frac{d \ln \beta_1}{dT} = \frac{\Delta_r H_{E1}^\circ}{RT^2}$$

24. La pression et la température restant constantes tout au long de la transformation, c'est la fonction enthalpie libre G qui est potentiel thermodynamique pour le système. En effet, nous avons, pour la transformation isotherme isobare du système (à la température T pour plus de simplicité d'écriture) :

$$\Delta G = \Delta(H - TS) = \Delta H - T \Delta S$$

puisque T est la même à l'état initial et à l'état final. Pour une transformation isobare sans travail échangé avec l'extérieur autre que celui des forces pressantes, la variation d'enthalpie est égale au transfert thermique Q .

La création d'entropie dans l'univers S_c , positive ou nulle en vertu du deuxième principe de la thermodynamique, se réduit à la somme de la variation d'entropie ΔS du système et de la variation d'entropie ΔS_{source} . Cette dernière peut se calculer aisément sur une transformation réversible isotherme isobare de la source (l'amenant du même état initial au même état final que dans la transformation réelle), celle-ci n'étant pas isolée. Elle vaut :

$$\Delta S_{\text{source}} = \frac{-Q}{T}$$

le signe moins étant lié au fait que les échanges thermiques source / système et système / source sont inverses. Par conséquent, la variation d'enthalpie libre du système est donnée par la relation :

$$\Delta G = Q - T \cdot \left(S_c - \frac{-Q}{T} \right) \quad \text{soit} \quad \Delta G = -T \cdot S_c$$

La variation d'enthalpie libre du système est donc négative ou nulle pour la transformation (nulle uniquement si la transformation est réversible, ce qui exclurait toute évolution chimique) ; par conséquent, l'enthalpie libre est bien la fonction potentiel du système pour une transformation spontanée isotherme isobare purement chimique.

25. La fonction G s'exprime naturellement en fonction des variables (canoniques – ou encore, naturelles) température T , pression p et quantités de matière n_k . La différentielle de la fonction G a donc pour expression, en introduisant le potentiel chimique μ_k , dérivée partielle de l'enthalpie libre par rapport à la quantité de matière n_k quand celle-ci est exprimée dans ses variables naturelles (ce qui est toujours le cas et sera donc sous-entendu par la suite) :

$$dG = -S \cdot dT + V \cdot dp + \sum_k \mu_k \cdot dn_k$$

L'évolution du système étant supposée décrite par une seule équation de réaction d'avancement ξ , nous avons, quel que soit k : $dn_k = \nu_k d\xi$, ce qui permet d'écrire, en posant :

$$\mathcal{A} = - \sum_k \nu_k \mu_k$$

$$dG = -S \cdot dT + V \cdot dp - \mathcal{A} \cdot d\xi$$

Pour une transformation infinitésimale isotherme isobare, la petite variation d'enthalpie libre δG consécutive à une petite variation $\delta \xi$ se calcule à l'aide de la différentielle de la fonction G , au premier ordre du développement limité, sous la forme :

$$\delta G = -\mathcal{A} \cdot \delta \xi$$

Cette variation devant être négative, le critère d'évolution spontanée lors d'une transformation isotherme, isobare purement chimique du système s'écrit :

$$\mathcal{A} \cdot \delta \xi > 0 \quad (11)$$

26. Le potentiel chimique d'un soluté en solution aqueuse infiniment diluée, dans l'échelle des concentrations, s'exprime par la relation :

$$\mu_k = \mu_k^\circ(T) + RT \ln \frac{c_k}{c^\circ}$$

Dans cette expression, $\mu_k^\circ(T)$ désigne le potentiel chimique standard du soluté. Dans l'état standard correspondant, le soluté est pris à la température T , sous la pression standard p° , seul en solution infiniment diluée dans l'eau, mais à une concentration égale à la concentration standard ($c^\circ = 1 \text{ mol L}^{-1}$). Dans cet état particulier, seules subsistent, du point de vue du solvant, les interactions entre molécules de solvant et les interactions solvant – soluté et, du point de vue du soluté, les interactions entre soluté et solvant.

27. Par définition, l'enthalpie de réaction s'exprime à l'aide des enthalpies molaires partielles \overline{H}_k :

$$\Delta_r H = \sum_k \nu_k \overline{H}_k$$

En particulier, l'enthalpie standard de réaction a pour expression :

$$\Delta_r H^\circ = \sum_k \nu_k \overline{H}_k^\circ$$

La seconde relation de GIBBS-HELMHOLTZ appliquée au potentiel chimique s'écrit : $\frac{\partial}{\partial T} \frac{\mu_k}{T} = -\frac{\overline{H}_k}{T^2}$

La dérivation s'effectuant en maintenant constante toutes les quantités de matières, nous voyons immédiatement que :

$$\frac{\partial}{\partial T} \frac{\mu_k}{T} = \frac{\partial}{\partial T} \frac{\mu_k^\circ}{T} \quad \text{ce qui donne immédiatement} \quad \overline{H}_k = \overline{H}_k^\circ \quad \text{et} \quad \Delta_r H = \Delta_r H^\circ(T)$$

28. L'affinité \mathcal{A}' du système une fois effectuée une *petite* augmentation de température est, au premier ordre du développement limité au voisinage de la position initiale (d'équilibre chimique) du système, donnée par la relation :

$$\mathcal{A}'(T + \delta T) = \mathcal{A}(\text{équilibre}) + \frac{\partial \mathcal{A}}{\partial T} \cdot \delta T$$

la dérivée partielle étant calculée, comme nous l'indique le cours de mathématiques, à l'équilibre *initial*. Nous savons que :

- la dérivée partielle de l'affinité chimique par rapport à la température est égale à l'entropie de réaction $\Delta_r S$, calculée à l'équilibre ;
- que l'affinité \mathcal{A} (équilibre) est nulle (du fait de l'état d'équilibre) et que, par définition de cette grandeur :

$$\mathcal{A}(\text{équilibre}) = T(\text{équilibre}) \Delta_r S(\text{équilibre}) - \Delta_r H(\text{équilibre}) \quad (12)$$

- dans le modèle d'étude : $\Delta_r H(\text{équilibre}) = \Delta_r H^\circ(T)$, calculée à la température T d'équilibre chimique.

Nous obtenons par conséquent l'expression utilitaire de l'affinité chimique après une petite augmentation de température, avant relaxation du système vers un nouvel état d'équilibre thermodynamique :

$$\mathcal{A}' = \frac{\Delta_r H^\circ(T)}{T} \delta T$$

Le signe de l'affinité chimique, dans le cas d'une augmentation de température, est donc celui de l'enthalpie standard de l'équation de réaction.

29. Conformément au critère général d'évolution et au résultat précédent, la « loi de VAN'T HOFF » indique qu'une augmentation isobare de température appliquée à un système fermé en équilibre chimique se traduit par une relaxation du système dans le sens qui correspond à une transformation endothermique ($\Delta_r H^\circ > 0$). Cette évolution tendrait donc à abaisser la température du système si celui-ci évoluait de manière adiabatique, ce qui confirme l'idée que la transformation chimique modère la perturbation (l'augmentation de température) que l'opérateur a fait subir au système.

30. Reprenant la relation de VAN'T HOFF, nous obtenons, pour une petite variation de température, toujours au premier ordre du développement limité :

$$\frac{\delta \beta_1}{\beta_1} = \frac{\Delta_r H^\circ(T)}{RT^2} \delta T$$

31. Pour l'équation (E1) nous avons $Q_r = \frac{[\text{CuG}^+] c^\circ}{[\text{Cu}^{2+}][\text{G}^-]}$. Notons $\delta \xi$ la variation d'avancement *volumique* dans le sens direct. Les conditions d'équilibre pour l'équation (E1) s'écrivent :

- dans l'état initial : $Q_r(a, g, b) = \beta_1(T)$;
- dans l'état final : $Q_r(a - \delta \xi, g - \delta \xi, b + \delta \xi) = \beta_1(T + \delta T)$ soit $Q_r + \delta Q_r = \beta_1 + \delta \beta_1$

Ces deux relations permettent d'écrire la relation unique :

$$\frac{\delta Q_r}{Q_r} = \frac{\delta \beta_1}{\beta_1} \quad (13)$$

Le premier membre de cette relation s'obtient, toujours au premier ordre du développement limité, à l'aide de la différentielle logarithmique du quotient de réaction Q_r . L'équation (13) devient :

$$\frac{\delta \xi}{b} - \frac{-\delta \xi}{g} - \frac{-\delta \xi}{a} = \frac{\delta \beta_1}{\beta_1} \quad \text{soit, tous calculs faits :} \quad \delta \xi = \frac{\delta \beta_1}{\beta_1} \frac{1}{\frac{1}{b} + \frac{1}{a} + \frac{1}{g}}$$

Remplaçant maintenant $\delta\beta_1$ par son expression obtenue à la question précédente, nous obtenons la variation d'avancement entre l'état d'équilibre et l'état final, après relaxation :

$$\delta\xi = \frac{\Delta_r H^\circ(T)}{RT^2} \frac{\delta T}{\frac{1}{b} + \frac{1}{a} + \frac{1}{g}} \quad (14)$$

Notons que le signe de la variation d'avancement est celui de l'enthalpie standard de l'équation, pour une augmentation de température. Cela correspond bien à ce que nous avons prévu.

32. Le système subissant une relaxation isotherme (à la température $T + \delta T$) et isobare, le transfert thermique échangé entre le système et la source est égal à la variation d'enthalpie du système, elle-même calculée, au premier ordre du développement limité, à l'aide de la différentielle de l'enthalpie sous la forme :

$$\delta Q = \delta H = \Delta_r H^\circ(T) \delta\xi$$

Il vient finalement :

$$\delta Q = \frac{\Delta_r H^\circ(T)^2}{RT^2} \frac{\delta T}{\frac{1}{b} + \frac{1}{a} + \frac{1}{g}} \quad (15)$$

Il apparaît donc que le signe du transfert thermique est indépendant de celui de l'enthalpie standard de l'équation de réaction et ne dépend que du signe de la variation de température imposée au système. Pour une augmentation de température imposée au système ($\delta T > 0$), le signe du transfert thermique engendré par la relaxation chimique est positif, ce qui correspond bien à une modération de la tentative d'échauffement que l'opérateur a fait subir au système.

33. La vitesse d'apparition de l'espèce CuG^+ , égale d'ailleurs à la vitesse de disparition des ions Cu^{2+} , s'écrit :

$$r = k_1 [\text{Cu}^{2+}] [\text{G}^-] - k_{-1} [\text{CuG}^+]$$

34. Avec les notations imposées, la concentration en ions Cu^{2+} a pour expression :

$$[\text{Cu}^{2+}] = \bar{a} - \delta a$$

Du fait de la stœchiométrie de l'équation (E1), voici les expressions des concentrations des autres espèces :

$$[\text{G}^-] = \bar{g} - \delta a \quad \text{et} \quad [\text{CuG}^+] = \bar{b} + \delta a$$

La vitesse de disparition des ions Cu^{2+} , égale à $\frac{d(\delta a)}{dt}$, s'écrit, d'après la question précédente :

$$r = k_1 (\bar{a} - \delta a) (\bar{g} - \delta a) - k_{-1} (\bar{b} + \delta a)$$

En négligeant le terme en $(\delta a)^2$ il vient :

$$r = (k_1 \bar{a} \bar{g} - k_{-1} \bar{b}) - \delta a (k_{-1} + k_1 (\bar{a} + \bar{g}))$$

Le terme inclus dans la première parenthèse est nul, puisqu'il représente la vitesse de disparition des ions Cu^{2+} lorsque l'état d'équilibre final est atteint. Seul subsiste donc le second terme et nous obtenons l'expression de la vitesse de disparition des ions Cu^{2+} sous la forme :

$$\frac{d(\delta a)}{dt} = -\frac{\delta a}{\tau} \quad \text{avec} \quad \frac{1}{\tau} = k_{-1} + k_1 (\bar{a} + \bar{g})$$

35. Il convient dans un premier temps de déterminer la valeur du temps de relaxation τ pour une expérience de relaxation. Ensuite, on procède à plusieurs expériences de ce type (dans les mêmes conditions de température, pour ne pas faire varier les constantes de vitesse) en faisant varier les valeurs des concentrations initiales a et g (donc des concentrations finales, que l'on mesure avec soin). Une étude de la variation de $1/\tau$ avec la somme $(\bar{a} + \bar{g})$ permet de déterminer par régression linéaire les valeurs des deux constantes de vitesse. On peut procéder à un contrôle en sachant que le rapport des deux constantes est égal à la constante thermodynamique d'équilibre (à la température de relaxation).

1.2.3 Synthèse et étude structurale des complexes

36. Les ions acétate permettent la déprotonation du groupe NH_3^+ de la glycine. L'équation de la réaction de formation du complexe CuG_2 s'écrit, en notations simplifiées :



37. Le solide est plus soluble dans l'eau que dans l'éthanol, c'est pourquoi ce dernier est utilisé comme solvant de rinçage des impuretés qui sont entraînées par l'éthanol. On choisit l'éthanol glacé pour diminuer au maximum la solubilité éventuelle du solide dans ce solvant (en général, comme indiqué dans la partie II, la solubilité est une fonction décroissante de la température).
38. Pendant le rinçage du solide, il convient de « casser le vide », c'est-à-dire de remettre le solide en suspension dans le solvant de rinçage, sous pression normale et non en maintenant la dépression imposée par la trompe à eau ou la pompe à vide. Si l'on ne prend pas cette précaution, le solvant n'a pas le temps de dissoudre les impuretés qu'il est censé emmener avec lui, il ne fait que traverser le solide...
39. Chauffer à reflux (du solvant) signifie porter le milieu réactionnel à la température d'ébullition du solvant, dans un réacteur surmonté d'un réfrigérant. Les vapeurs de solvant se condensent sur la paroi froide et le liquide retombe dans le réacteur, y maintenant ainsi une quantité de solvant pratiquement constante. La température du milieu réactionnel reste aussi constante. On empêche aussi l'émission des vapeurs de solvant qui peut, dans certains cas, être toxique ou inflammable.

Le dispositif est représenté figure 3. On notera l'alimentation en eau par le bas du réfrigérant ascendant (pour des raisons évidentes de mécanique des fluides, il est plus simple de remplir le réfrigérant par le bas avec un faible débit) ainsi que la fixation du dispositif par une pince « maîtresse » placée au niveau du col du réacteur. La pince du haut n'est pas serrée, elle sert juste à empêcher le dispositif de basculer. On notera aussi la présence d'un support élévateur réglable, permettant de retirer rapidement le dispositif de chauffage.

On n'omettra pas de placer quelques pierres ponce pour réguler l'ébullition du milieu, en l'absence d'agitation magnétique ou mécanique.

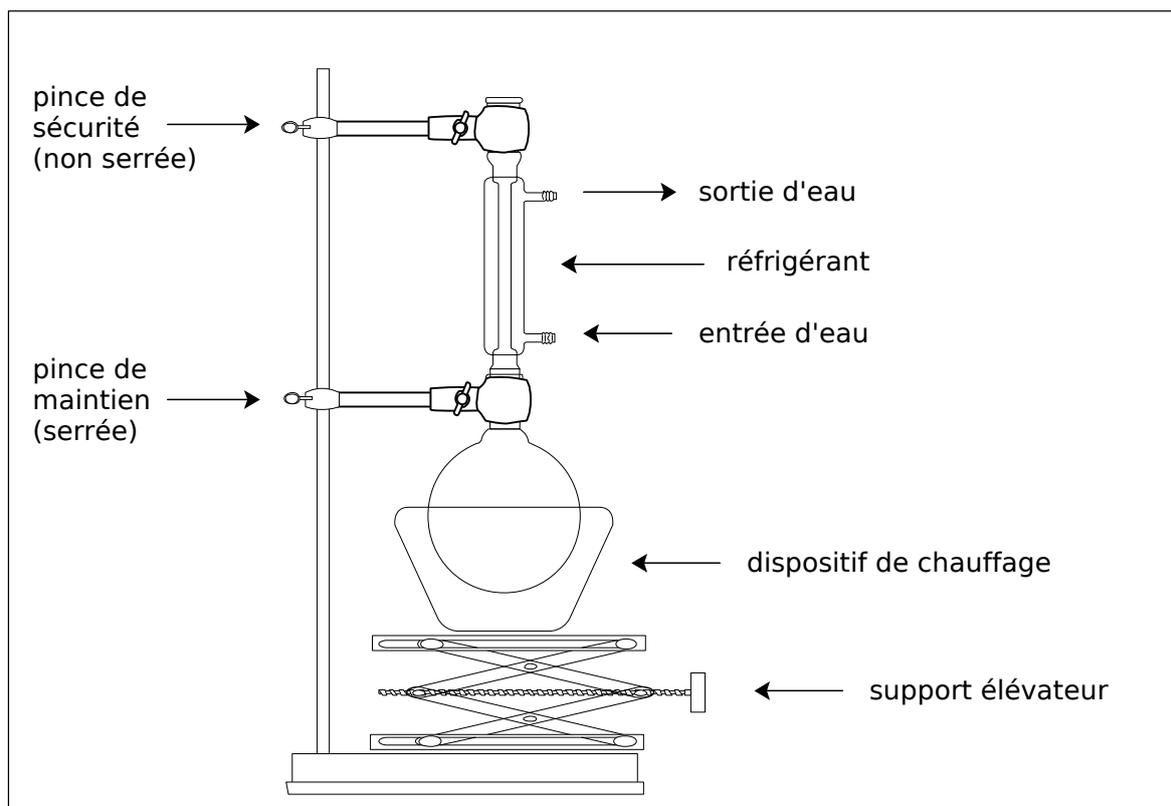
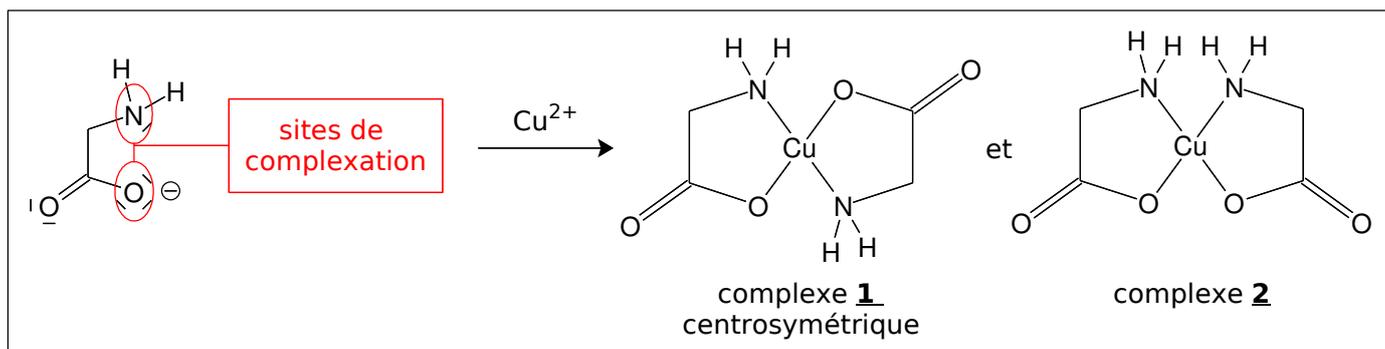
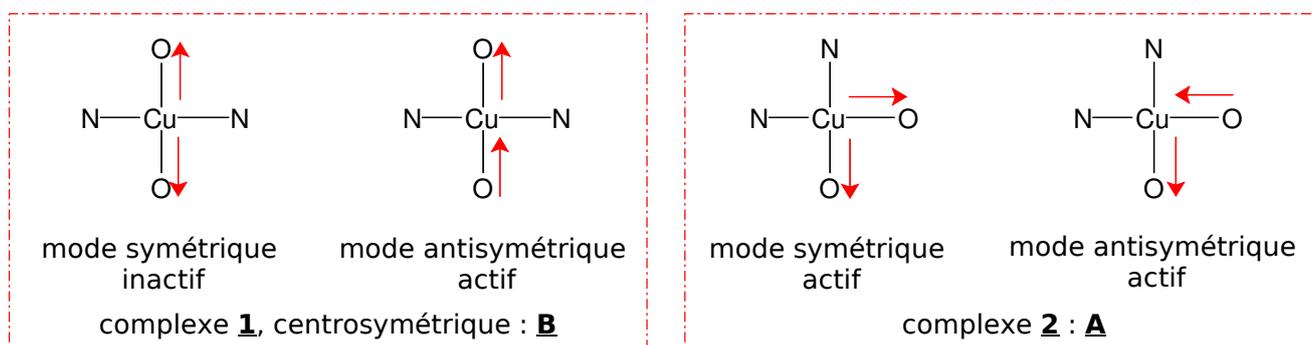


FIGURE 3 – Dispositif de chauffage à reflux

40. La diffraction par un faisceau de rayons X (ou de neutrons) de longueur d'onde bien choisie permet d'accéder à la structure tridimensionnelle d'un solide (plus précisément d'un cristal).
41. Les sites de coordination de l'ion glycinat G^- sont l'atome d'oxygène et l'atome d'azote, du fait de la présence de doublets non liants. Il s'agit donc d'un ligand bidentate (on dit souvent bidenté, encore – malheureusement – bidentate mais ce terme est de l'horrible franglais...).

FIGURE 4 – Stéréoisomères possibles pour les complexes CuG_2

42. Les deux stéréoisomères possibles sont représentés figure 4. Ils sont manifestement diastéréoisomères.
43. Le complexe **1** adoptant la formule de gauche sur la figure 4 est symétrique dans la symétrie ponctuelle de centre Cu ; par conséquent, il n'admet pas de moment dipolaire (il est « centrosymétrique »).
44. En spectroscopie d'absorption IR, la règle de sélection principale indique que, pour qu'une vibration soit « active », il faut qu'il y ait lors de la transition une variation du moment dipolaire de la molécule (ou de l'ion), de sorte que le « moment de transition » ne soit pas nul.
45. En limitant les représentations des deux complexes aux liaisons Cu–N et Cu–O, on distingue deux modes normaux de vibration des liaisons : les modes d'élongations symétrique et antisymétrique, représentés schématiquement sur la figure 5.

FIGURE 5 – Modes normaux de vibration d'élongation dans les complexes CuG_2

En se limitant aux liaisons Cu–O (les liaisons Cu–N se comportent de manière analogue et les spectres partiels sont tout à fait comparables), nous observons que le mode d'élongation symétrique ne conduit, pour le complexe centrosymétrique **1**, à aucune modification du moment dipolaire (qui reste donc nul) : la vibration correspondante est donc inactive et n'est pas observée en spectroscopie IR. En revanche, le mode d'élongation antisymétrique fait perdre au complexe son caractère centrosymétrique et il apparaît donc un moment dipolaire qui varie pendant la transition : la vibration est donc observée en spectroscopie IR et le spectre, dans la zone correspondante, est constitué d'une seule bande d'absorption.

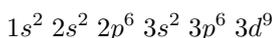
En ce qui concerne le complexe **2**, les deux modes d'élongation, symétrique et antisymétrique, entraînent une modification du moment dipolaire du complexe, donc sont actifs en spectroscopie IR et le spectre doit présenter, dans la zone correspondante, deux bandes d'absorption.

Par conséquent, le complexe centrosymétrique **1**, possédant deux séries d'une seule bande de vibrations, est le complexe **B** et le complexe **2**, possédant dans son spectre deux séries de deux bandes de vibration, est le complexe **A**.

46. La construction de la configuration électronique d'un ion (ou d'un atome) repose sur une série de règles, la principale étant la minimisation de l'énergie électronique de l'entité. Dans l'approximation hydrogénoïde, les niveaux d'énergie sont classés selon la règle de KLECHKOWSKI, selon les valeurs croissantes de la somme $(n + \ell)$, n étant le nombre quantique principal et ℓ le nombre quantique secondaire (pour des valeurs identiques de cette somme, l'énergie augmente avec n). Les électrons étant des fermions, ils obéissent au principe de PAULI qui indique que deux électrons ne peuvent pas avoir le même quadruplet de nombres quantiques, ce qui exclut que plus de deux électrons soient décrits par la même orbitale d'espace. Enfin, dans le cas de niveaux d'énergie dégénérés, ceux-ci sont peuplés de manière à ce que le spin global soit maximal (règle de HUND).

Il reste à indiquer que dans le cas des éléments de la première série de transition, ce sont les électrons 4s qui sont les plus hauts en énergie donc arrachés à l'atome pour donner l'ion Cu²⁺.

L'application de ces règles conduit, pour l'ion Cu²⁺, à la configuration électronique suivante :



47. La forme des parties angulaires des orbitales atomiques 3d de l'ion Cu²⁺ et leur nomenclature sont indiquées figure 6.

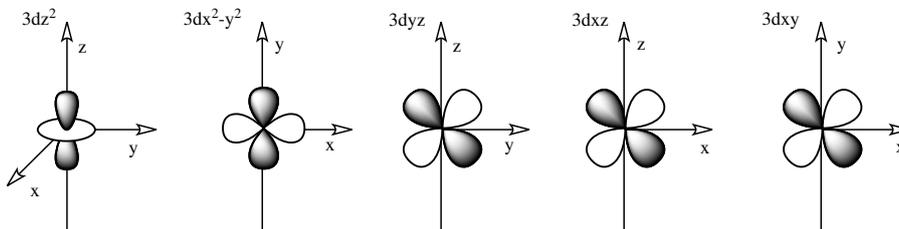


FIGURE 6 – Orbitales atomiques 3d

48. C'est le passage de la symétrie sphérique à la symétrie octaédrique qui entraîne la levée partielle de dégénérescence des niveaux 3d de l'ion. En effet, dans un modèle purement électrostatique, où les ligands sont assimilés à des charges ponctuelles placées aux sommets de l'octaèdre à la distance *a* du centre de celui-ci, des électrons dont la probabilité maximale de présence est essentiellement localisée sur les axes *Ox*, *Oy* et *Oz*, c'est-à-dire décrits par les orbitales *d_{x²-y²}* et *d_{z²}*, sont plus fortement déstabilisés que les autres électrons décrits par les orbitales *d_{xy}*, *d_{yz}* et *d_{zx}*.

Les niveaux se séparent donc en deux groupes, distants de Δ_o, énergie de dédoublement du champ cristallin (on montre aisément, en permutant le rôle des axes, que les orbitales *d_{x²-y²}* et *d_{z²}* sont équivalentes et qu'il en est de même pour les orbitales *d_{xy}*, *d_{yz}* et *d_{zx}*) :

- un premier groupe de deux niveaux, appelé *e_g* ;
- un second groupe de trois niveaux, appelé *t_{2g}*.

L'ensemble des niveaux est déstabilisé par rapport aux niveaux de l'ion isolé et, par rapport au niveau moyen qui correspondrait à un entourage sphérique des ligands, le niveau *e_g* est déstabilisé de 3 Δ_o/5 et le niveau *t_{2g}* stabilisé de 2 Δ_o/5, comme indiqué sur la figure 7.

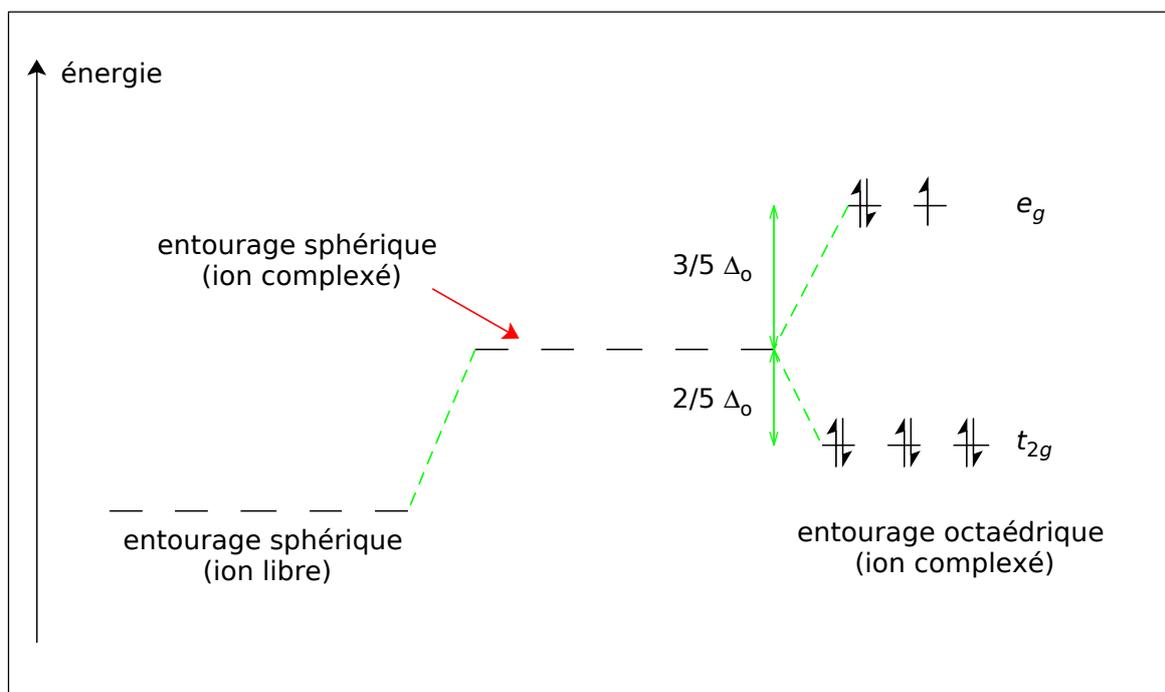


FIGURE 7 – Niveaux d'énergie des orbitales 3d du cation dans un environnement octaédrique

Les neuf électrons 3d de l'ion Cu²⁺ n'ont qu'une seule possibilité pour se placer sur les nouveaux niveaux énergétiques, comme le montre la figure 7. La configuration électronique correspondante est donc, pour ces électrons : (t_{2g})⁶ (e_g)³

49. Éloigner les ligands le long de l'axe Oz revient à moins déstabiliser l'orbitale d_{z^2} et à stabiliser un peu plus (légèrement) les orbitales d_{yz} et d_{zx} . Rapprocher un peu les ligands le long des axes Oy et Ox revient à déstabiliser un peu plus l'orbitale $d_{x^2-y^2}$, à déstabiliser légèrement l'orbitale d_{xy} et très très légèrement les orbitales d_{yz} et d_{zx} . Au bilan, on peut penser, sachant que les effets sont les plus notables pour les orbitales qui pointent dans les directions où sont situés les ligands, c'est-à-dire sur les axes, que :
- l'orbitale d_{z^2} est assez stabilisée ;
 - l'orbitale $d_{x^2-y^2}$ est assez déstabilisée ;
 - l'orbitale d_{xy} est un peu déstabilisée ;
 - les orbitales d_{yz} et d_{zx} sont très légèrement stabilisées.
50. Le nouveau diagramme d'énergie en symétrie octaédrique déformée, corrélé au précédent (en symétrie octaédrique parfaite) est tracé figure 8. L'éclatement du niveau e_g est plus important que celui du niveau t_{2g} et, en première approximation, si l'énergie globale de chaque sous-niveau n'a pas varié, la déstabilisation de l'orbitale d_{xy} est le double de la stabilisation de chaque orbitale d_{yz} ou d_{zx} .

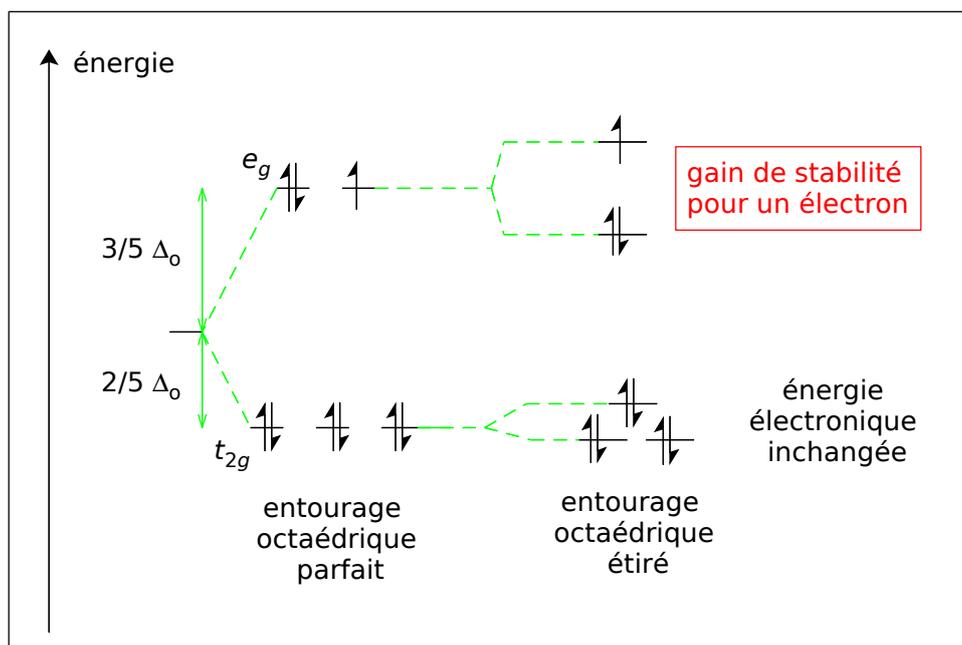


FIGURE 8 – Niveaux d'énergie des orbitales $3d$ du cation dans un environnement octaédrique étiré

La nouvelle configuration électronique de l'ion Cu^{2+} dans cet environnement à symétrie octaédrique déformée est indiquée sur la figure précédente. On observe effectivement une baisse de l'énergie électronique par rapport à la configuration en environnement octaédrique à symétrie parfaite (un électron du niveau e_g est stabilisé), ce qui rend compte du théorème de JAHN-TELLER dans ce cas particulier.

Deuxième partie

Synthèse et hydrolyse de peptides

1 Synthèse de l'hippurylphénylalanine

1.1 Première étape : préparation de l'acide hippurique

51. Il s'agit de la formation d'un amide, le *N*-méthylbenzamide dont la formule topologique est représentée figure 9. Le mécanisme consiste en une addition nucléophile de l'amine suivie d'une élimination et d'une déprotonation par une base quelconque du milieu notée B⁻. Il est présenté figure 9.

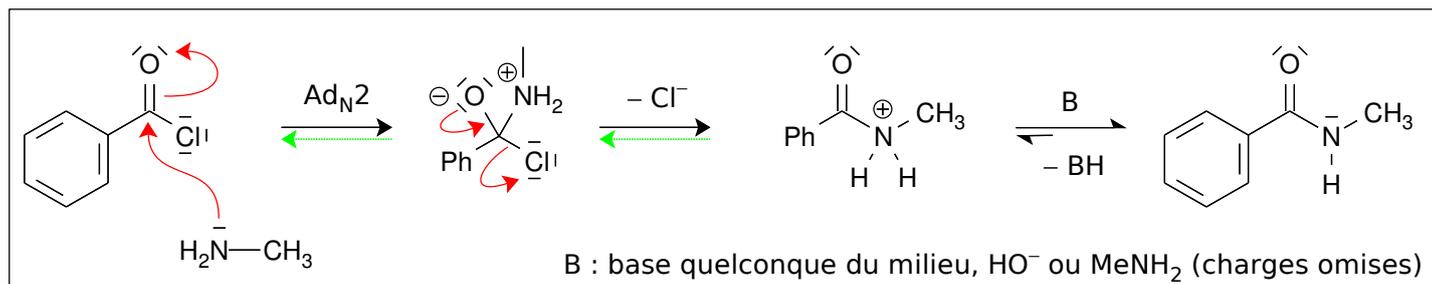


FIGURE 9 – Structure et mécanisme de formation du *N*-méthylbenzamide

52. Du fait de l'excès d'ions hydroxyde, la glycine est sous forme H₂NCH₂COO⁻. La déprotonation de l'amphion est totale en présence d'un excès d'ion hydroxyde, comme le montrerait un calcul élémentaire fondé sur le fait que la constante d'équilibre est déjà nettement supérieure à l'unité et que l'un des réactifs – les ions hydroxyde – est en excès.

53. Le nucléophile est le donneur de doublet d'électrons, donc l'ion dérivé de la glycine. L'électrophile est par conséquent le chlorure de benzoyl (il est possible de faire apparaître une lacune électronique sur l'atome de carbone fonctionnel).

54. *A priori*, le site le plus réactif de la glycine serait le site oxygéné, du fait de sa charge négative, en dépit de la délocalisation électronique régnant dans le groupe carboxylate et en dépit de la plus faible polarisabilité intrinsèque des doublets de l'atome d'oxygène par rapport à celle de l'atome d'azote.

Il se forme donc dans un premier temps un anhydride d'acide par une succession d'addition – élimination décrite sur la figure 10 (l'intermédiaire tétraogonal issu de l'addition nucléophile, correspondant « aux flèches rouges », ne figure pas sur la figure mais est sous-entendu).

Dans un second temps, l'atome d'azote du groupe amino amorce une addition nucléophile sur le groupe carbonyle ainsi activé (la réaction intramoléculaire est en outre, plus facile et plus rapide que la réaction intermoléculaire). Une élimination suivie d'une réaction acidobasique totale conduit ensuite à l'acide hippurique sous forme déprotonée, du fait du caractère basique du milieu.

55. L'acide hippurique **4** est obtenu après acidification du milieu, par protonation du groupe carboxyle libre.

56. Le milieu réactionnel ne doit pas devenir acide sous peine de perdre le caractère nucléophile des sites oxygénés et azotés.

57. Une recristallisation consiste à dissoudre le solide accompagné de ses impuretés dans un solvant où il est soluble à chaud et insoluble à froid. Une fois réalisée la dissolution du solide P dans le minimum de solvant chaud, les impuretés insolubles à chaud sont éliminées par filtration. Le filtrat chaud contenant le solide dissous et les impuretés solubles à froid est abandonné jusqu'à température ambiante, ce qui entraîne la cristallisation du solide P. Ce dernier est collecté par filtration, les impuretés solubles à froid restant dans le filtrat froid.

La réussite de ce protocole tient à la variation de la solubilité avec la température (dans la majorité des situations, elle est fonction croissante de la température, ce qui est associé à une enthalpie standard de dissolution positive) et la faible quantité d'impuretés (du moins, en principe) qui fait que celles-ci restent solubles à froid, leur concentration dans le solvant étant présumée inférieure à leur solubilité maximale.

On obtient ainsi des cristaux purifiés et de bonne qualité, du fait d'une cristallisation lente.

Toute la difficulté réside dans le choix du solvant. On utilise en général un mélange constitué d'un « bon » solvant, dans lequel le produit P est assez soluble et d'un « mauvais » solvant dans lequel il est très peu soluble. L'organigramme de la figure 11 résume l'ensemble des opérations.

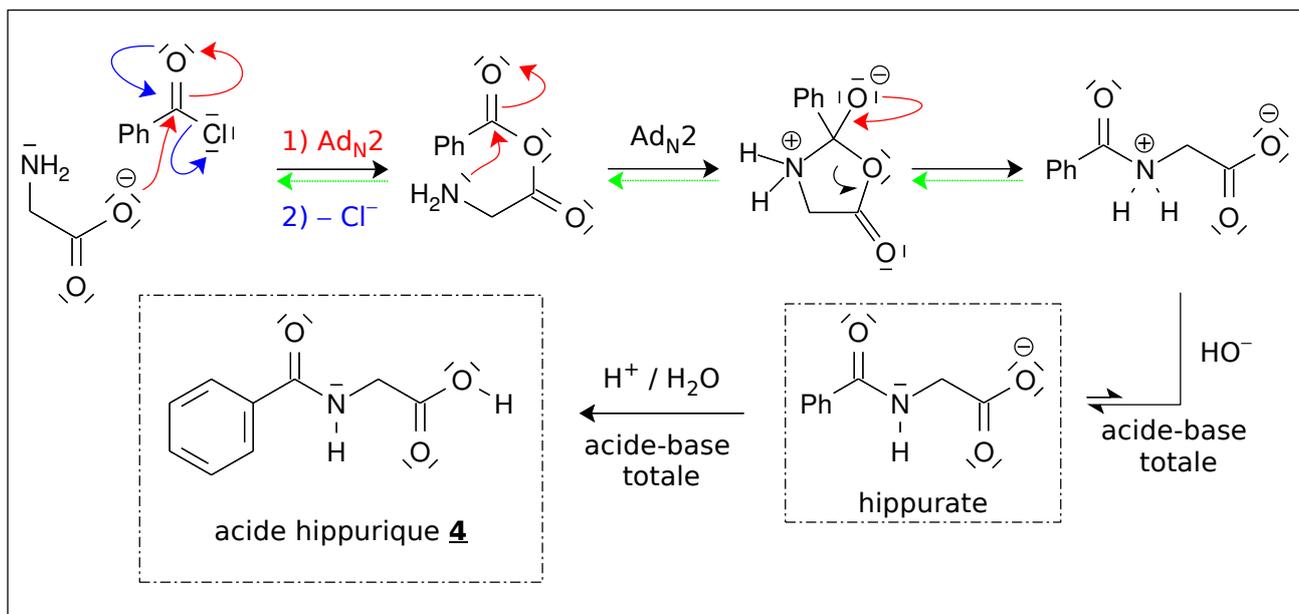


FIGURE 10 – Mécanisme vraisemblable de formation et structure de l'acide hippurique

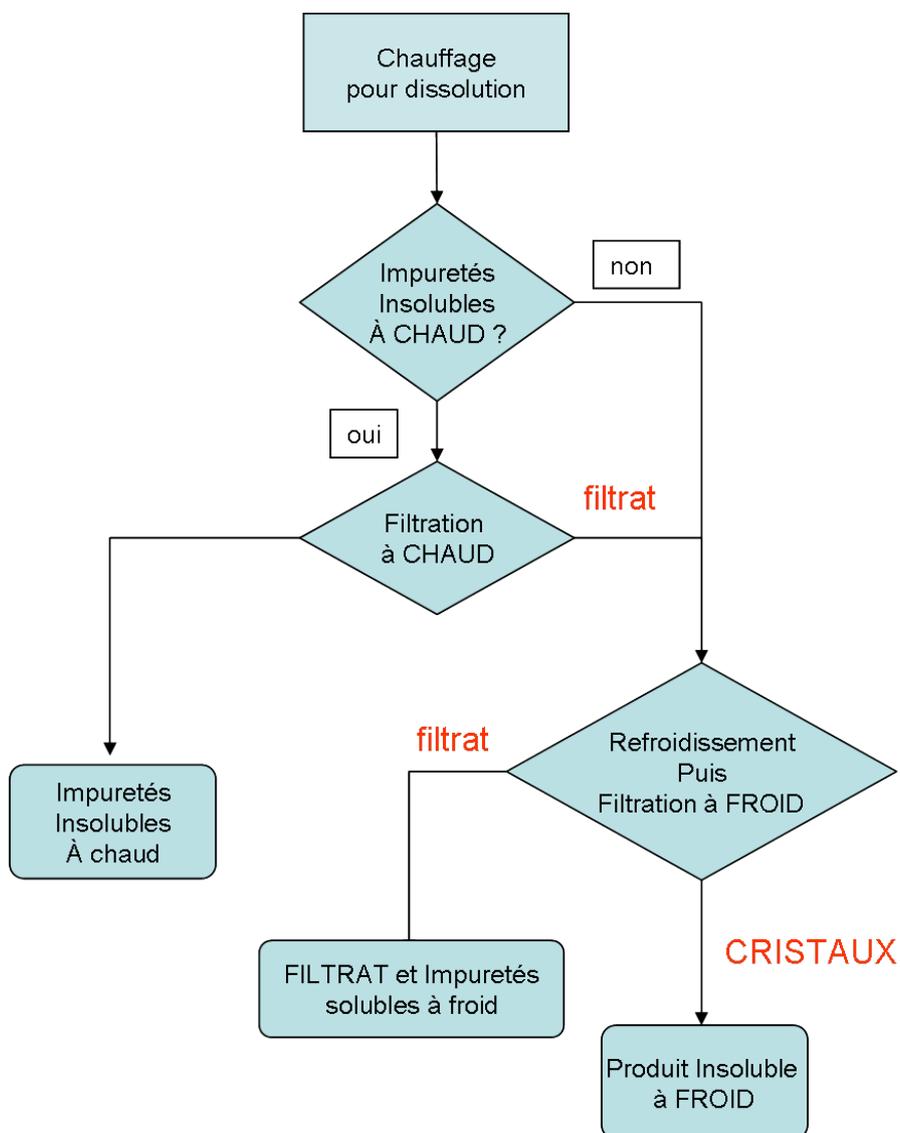


FIGURE 11 – Principe d'une recrystallisation

1.2 Élaboration du composé 7

58. Les deux formules mésomères limites pour le chlorure de thionyle SOCl_2 sont représentées figure 12. Elles sont obtenues en répartissant autour des atomes les treize doublets constitués par les vingt-six électrons de valence apportés par les atomes de chlore, de soufre et d'oxygène, en sachant qu'il n'est pas possible de dépasser un octet d'électrons pour ce dernier mais que le soufre peut être hypervalent.

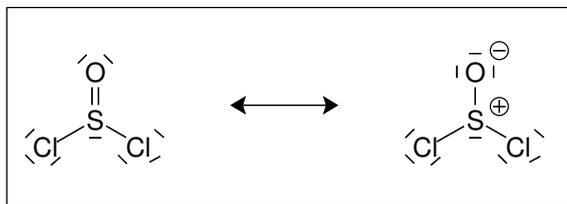


FIGURE 12 – Formules mésomères du chlorure de thionyle

59. L'application de la méthode VSEPR à chacune des formules mésomères conduit à un environnement tétragonal déformé de type AX_3E pour l'atome de soufre, soit à un angle moyen $\widehat{\text{XSX}}$ inférieur à 109,5 degrés, du fait du plus grand encombrement du doublet non liant autour de l'atome de soufre, comparé à celui d'un doublet liant. Par ailleurs, l'atome d'oxygène, doublement lié, est vraisemblablement plus proche de l'atome de soufre que les atomes de chlore, ce qui fait qu'il occupe plus de place au voisinage de l'atome central. Ainsi l'angle $\widehat{\text{OSCl}}$ doit-il être légèrement plus grand que l'angle $\widehat{\text{ClSCl}}$, ce qui est bien en accord avec les valeurs mesurées.

60. Le composé 5 est le chlorure de l'acide hippurique, dont la formule topologique est représentée figure 13.

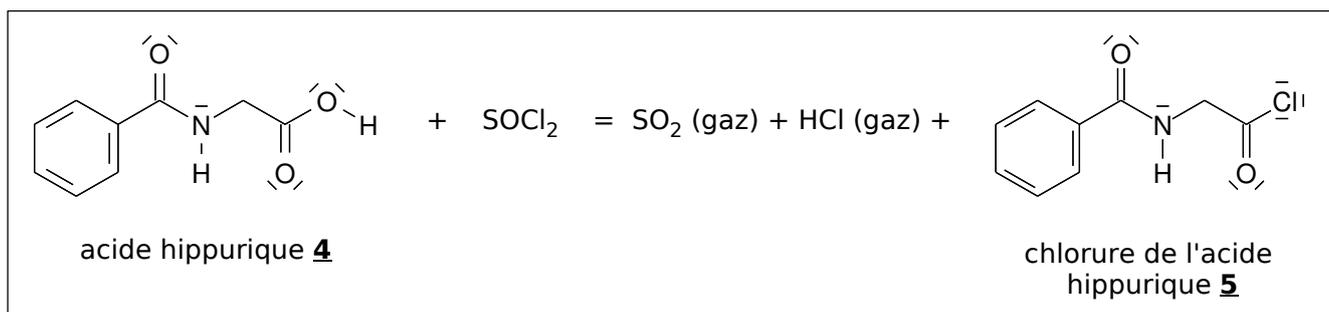
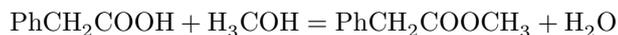


FIGURE 13 – Structure de la molécule 5 et équation de formation correspondante

L'équation de formation ajustée du chlorure d'acyle est écrite sur cette même figure.

61. L'intérêt d'utiliser le chlorure de thionyle par rapport au pentachlorure de phosphore est qu'il se forme uniquement des gaz comme sous-produits et qu'il est donc possible d'obtenir le chlorure d'acyle par simple distillation fractionnée, sans même changer le ballon de réaction (il suffit d'y adapter une colonne VIGREUX).
62. Il s'agit ici d'une estérification de FISCHER. L'équation de la réaction, ajustée sur l'acide phényléthanoïque (le 2 était superflu !) noté PhCH_2COOH est :



Le singulet fin d'intégration 3H est caractéristique du groupe méthoxy introduit.

63. Si l'on transpose cette équation à la phénylalanine, on observe que le produit obtenu possède la formule brute annoncée, à une molécule HCl près. Le groupe amino basique a donc été protoné en présence de l'excès de chlorure d'hydrogène et le produit 6 réellement obtenu est le chlorure d'ammonium correspondant, dont la formule topologique est représentée figure 14.
64. Lorsque les réactifs sont apportés en proportions stœchiométriques, le rendement de la transformation est voisin de 70 % du fait d'une constante d'équilibre voisine de 4 (indépendante de la température). Il convient donc, pour positionner l'état final en faveur des produits, soit de se placer hors équilibre chimique (en éliminant l'eau formée), soit d'utiliser un très grand excès de l'un des réactifs (ici le méthanol).
65. Le chauffage permet d'augmenter la vitesse de la transformation (le rendement est indépendant de la température, la réaction étant pratiquement athermique). On travaille à reflux du solvant pour éviter l'évaporation de celui-ci (le méthanol est toxique). Par ailleurs, on maintient ainsi une température constante dans le milieu réactionnel.

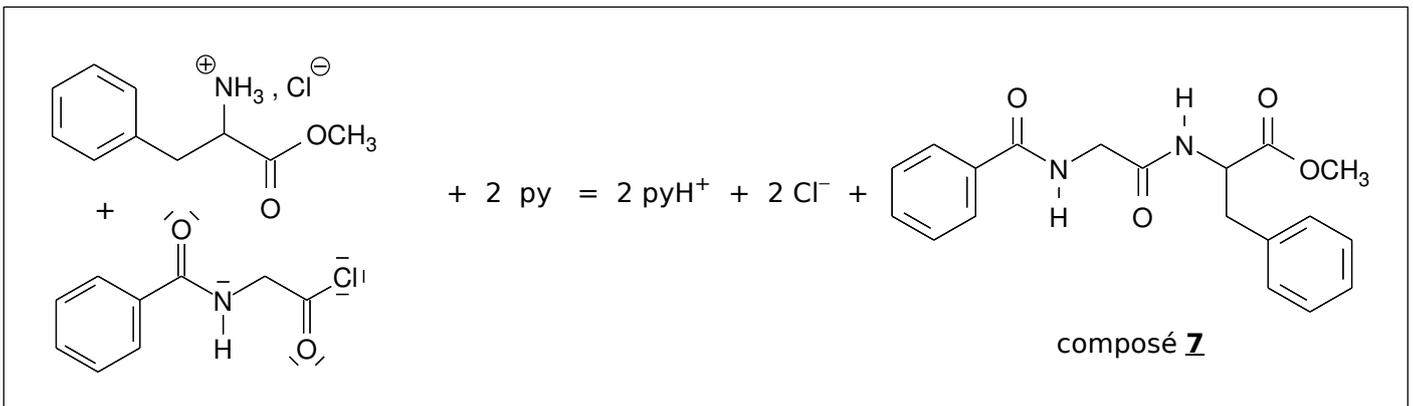


FIGURE 16 – Équation ajustée de la formation de l'amide **7**

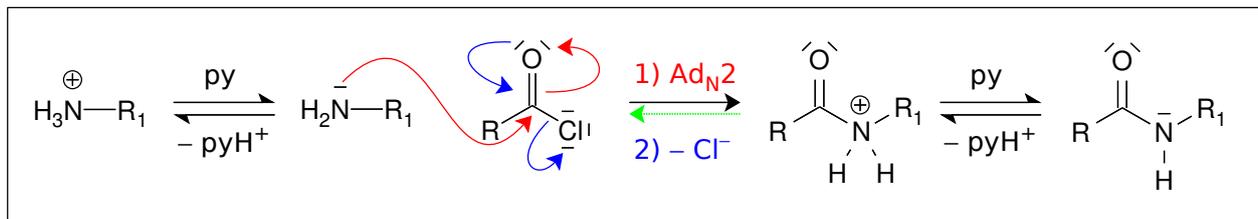


FIGURE 17 – Mécanisme simplifié d'une acylation d'amine

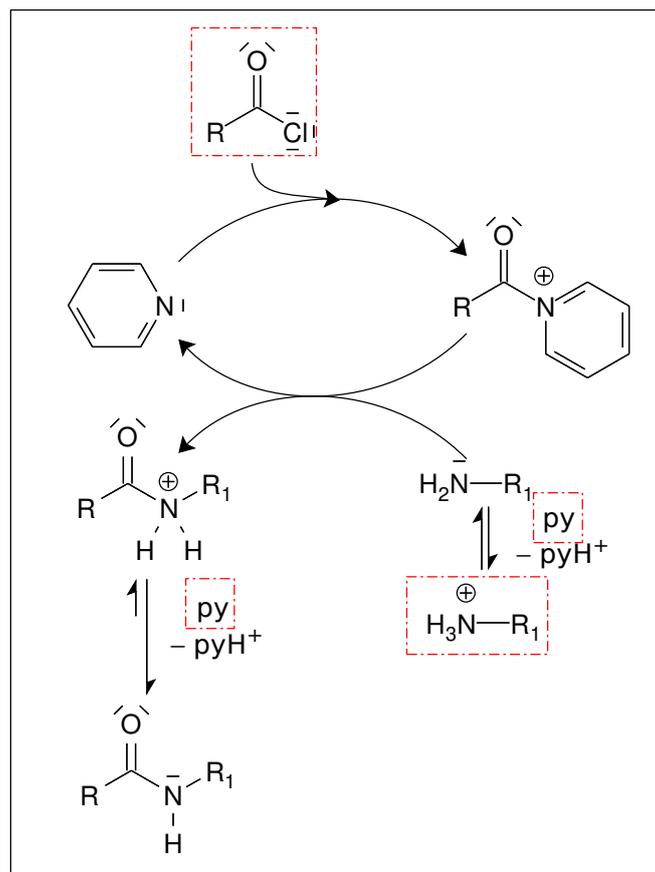


FIGURE 18 – Mécanisme catalysé d'une acylation d'amine

1.3 Obtention de l'hippurylphénylalanine

70. Il s'agit ici de la saponification d'un ester, le groupe COOCH_3 est transformé, par « hydrolyse basique », en groupe carboxylate COO^- . Une acidification conduit ensuite à l'acide carboxylique.

Le mécanisme *très simplifié* fait comme précédemment, intervenir une séquence addition nucléophile – élimination,

suivie d'une réaction acidobasique totale. Il est présenté figure 19.

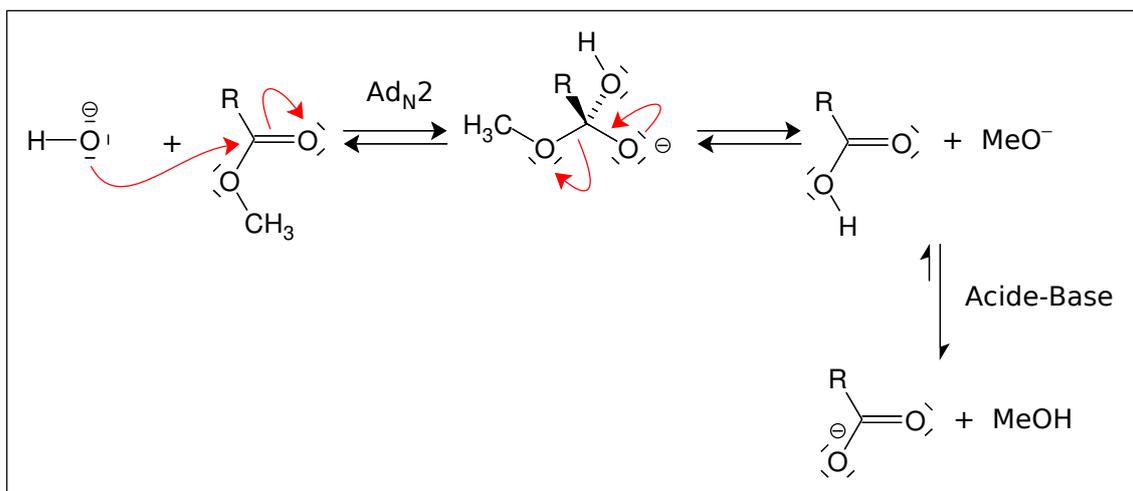


FIGURE 19 – Mécanisme schématisé d'une saponification

71. Le premier avantage de la saponification par rapport à l'hydrolyse acido-catalysée est de nature thermodynamique : la saponification est totale quand les réactifs (l'ester et les ions hydroxyde) sont apportés en proportions stœchiométriques du fait d'une enthalpie libre standard pour l'équation très négative, ce qui n'est pas du tout le cas pour l'hydrolyse en milieu acide aqueux.

Travailler en milieu basique permet en outre d'utiliser un solvant mixte (eau – méthanol ou eau – éthanol) ce qui rend le milieu homogène et accélère la transformation (les esters sont souvent très peu solubles dans l'eau).

Enfin, le milieu basique est rarement préjudiciable aux alcools, ce qui n'est pas le cas d'un milieu acide...

72. On répondrait à cet étudiant qu'il a tout à fait raison ! Le mécanisme précédent est tout à fait schématisé et ne rend pas compte de la réalité. Il est tout à fait vraisemblable que le groupe partant n'est pas un véritable ion méthanolate, mais pratiquement une molécule de méthanol, du fait de l'existence de liaisons hydrogène pré-existantes... Lors de l'étape d'élimination, une liaison hydrogène (au moins) se transforme en liaison covalente et inversement, ce qui fait que c'est en fait une molécule de méthanol qui se sépare dynamiquement de l'intermédiaire tétragonal ; il se forme corrélativement, quelque part dans le milieu, un ion hydroxyde (ou méthanolate) lui-même solvaté. Les transferts d'électrons correspondants sont schématisés sur la figure 20.

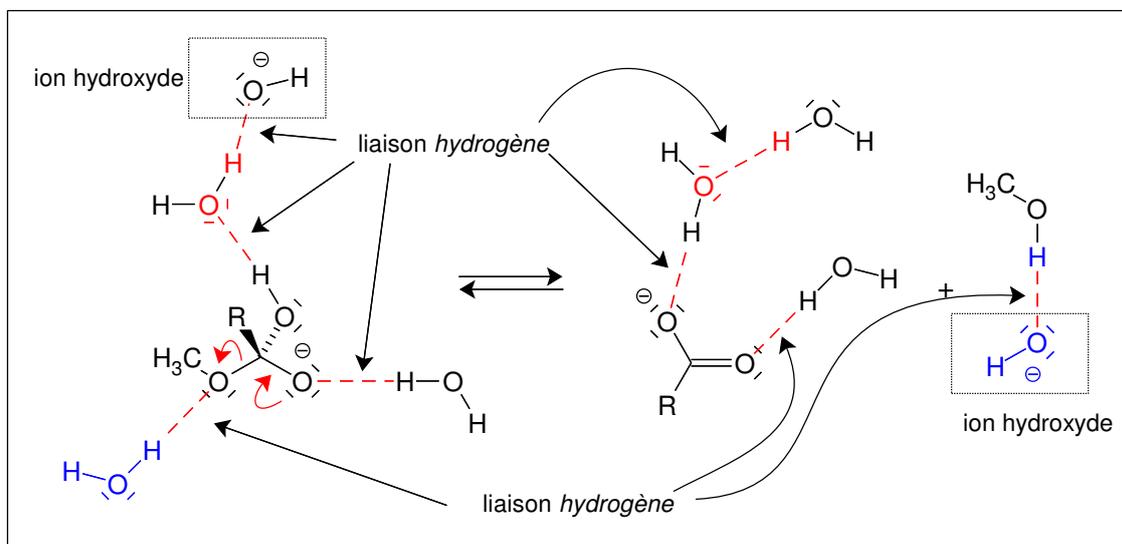


FIGURE 20 – Mécanisme un peu plus réaliste d'une saponification

2 Hydrolyse du dipeptide

2.1 Détection de quantités infimes d'acide aminé

73. L'ion iminium se forme par une séquence addition nucléophile – transfert de proton – élimination. Les étapes sont décrites sur la figure 21, sur des composés génériques. L'amine étant relativement nucléophile, il n'est nul besoin d'une activation électrophile du groupe carbonyle pour l'étape d'addition (c'est pour cela que la transformation peut se réaliser en milieu basique). L'élimination de l'ion hydroxyde est sans doute assistée, comme le départ de l'ion méthanolate dans la saponification, par la présence de liaisons hydrogène.

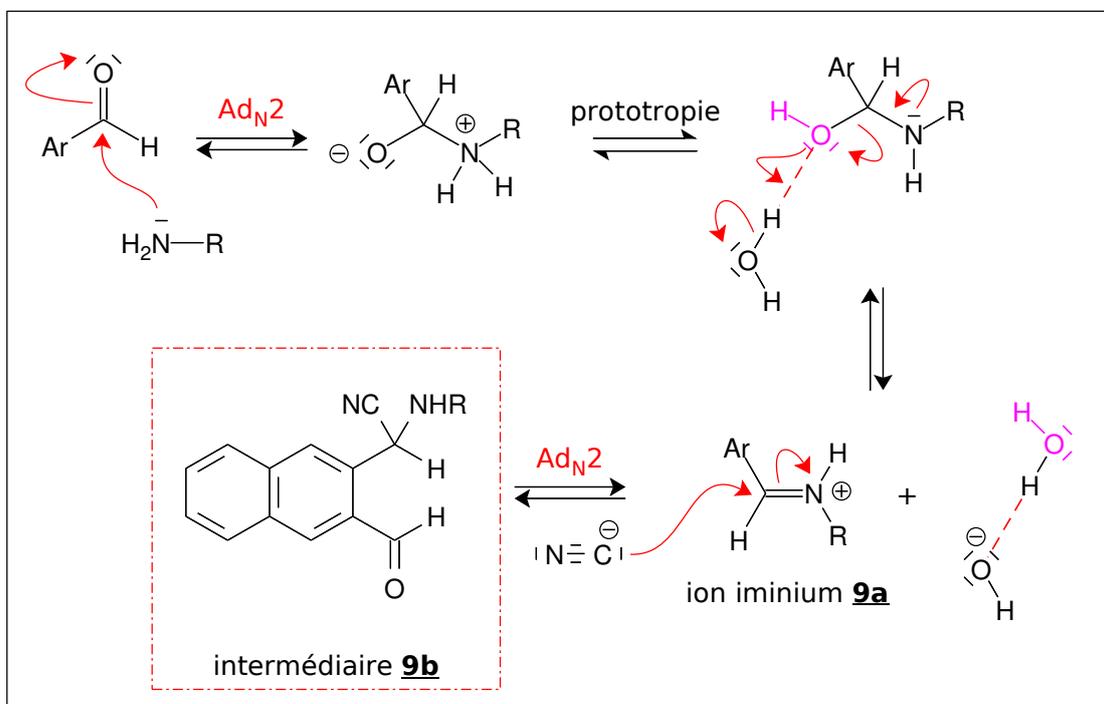


FIGURE 21 – Mécanismes schématisés de la formation de l'ion iminium et de l' α -aminonitrile

74. Le groupe carbonyle $C=O$ et le groupe $C=NHR^+$ sont tous deux insaturés et polarisés. Ils peuvent donc subir une addition nucléophile. *A priori* le groupe $C=NHR^+$, chargé positivement, est plus électrophile que le groupe carbonyle.

Il est donc vraisemblable que l'ion cyanure, nucléophile puissant dans le DMF, où il n'est pas solvate du fait du caractère polaire et non protogène de ce solvant, attaque préférentiellement l'ion iminium (surtout si l'évolution du système est sous contrôle de charge).

Le mécanisme de formation de l'intermédiaire **9b** est alors une simple addition nucléophile de l'ion cyanure sur l'ion iminium.

75. La cyclisation de l'intermédiaire **9b** se déroule selon le même type de mécanisme que pour la formation de l'ion iminium **9a**. Une addition nucléophile intramoléculaire du groupe amino sur le groupe carbonyle conduit à un intermédiaire cyclique **9c** représenté figure 22.

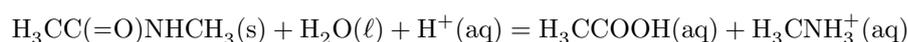
76. Cet intermédiaire subit une réaction acidobasique permettant le départ d'un ion hydroxyde (en fait, sans doute d'une molécule d'eau du fait de l'assistance par les liaisons hydrogène) et la formation du composé **9** sous forme protonée. Une dernière déprotonation permise par le milieu fortement basique conduit à la formation du produit **9**, favorisée par ailleurs par son caractère fortement conjugué.

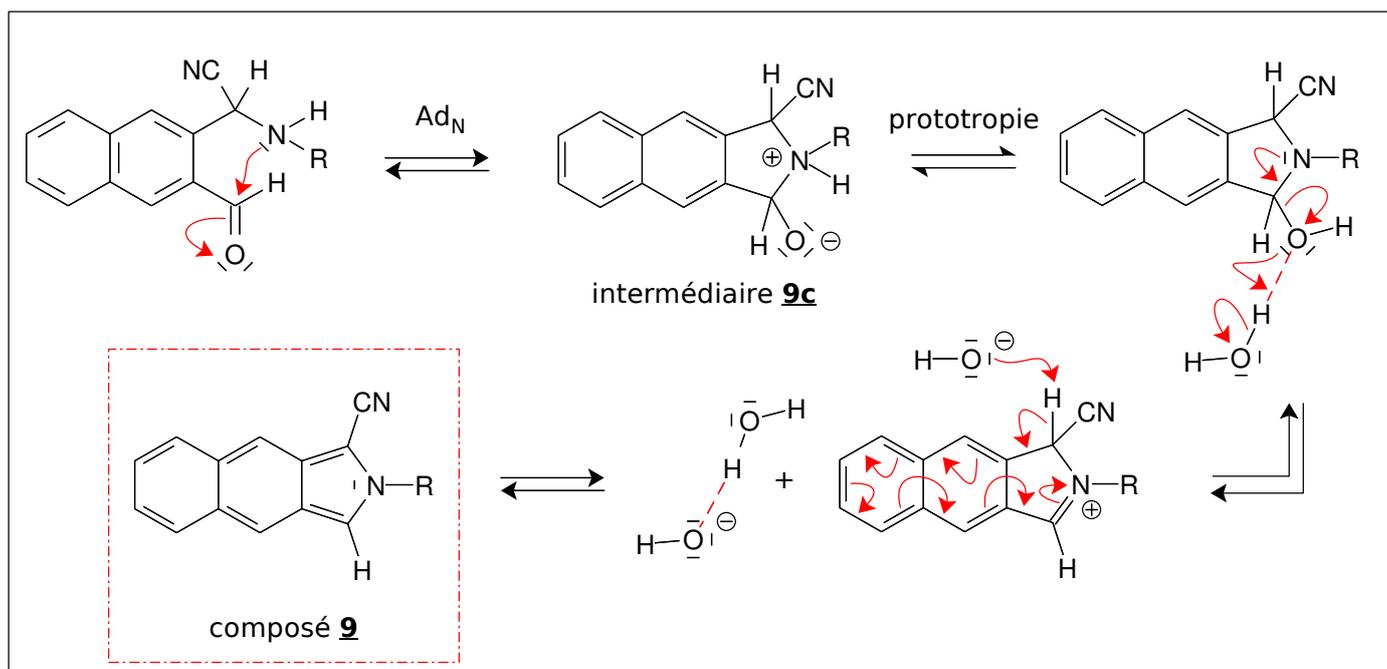
Toutes ces étapes sont rassemblées sur la figure 22.

77. La formation préalable de la cyanhydrine impliquerait une substitution nucléophile du groupe OH par le groupe amino de l'acide aminé, rendue peu probable par la très faible aptitude nucléofuge du groupe hydroxyle et le fort encombrement autour du site réactionnel.

2.2 Étude mécanistique simplifiée

78. L'équation ajustée de l'hydrolyse du *N*-méthyléthanamide $H_3CC(=O)NHCH_3$ en milieu acide aqueux s'écrit :



FIGURE 22 – Fin du mécanisme de formation du produit **9**

79. En milieu acide aqueux, l'hydrolyse débute par la protonation du groupe carbonyle, de telle sorte que son électrophilie soit suffisante. Ensuite, une séquence addition nucléophile – prototropie – élimination – réaction acidobasique conduit à l'acide carboxylique et à l'ion ammonium. Ces étapes sont indiquées sur la figure 23.

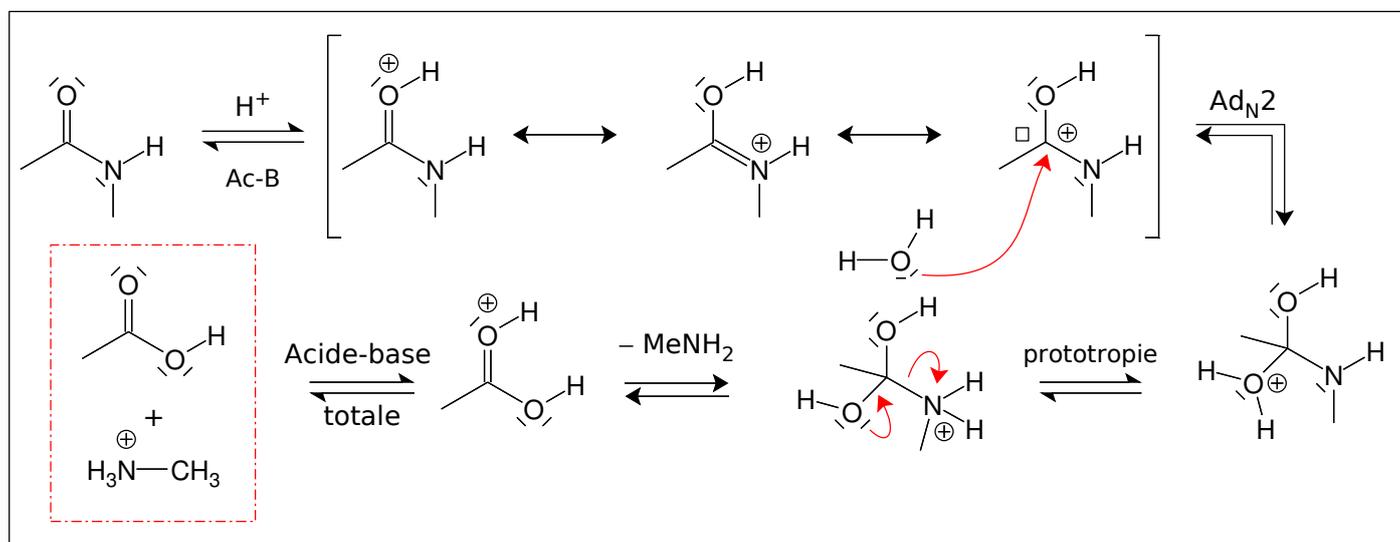


FIGURE 23 – Mécanisme schématique de l'hydrolyse acide d'un amide

Comme dans le cas de l'estérification, le milieu acide a deux intérêts :

- augmentation de l'électrophilie du groupe carbonyle par protonation de celui-ci ;
- augmentation de l'aptitude nucléofuge du groupe amidure par protonation.

80. Le type VSEPR de l'atome d'azote du *N,N*-diméthylméthanamide est AX₃E. On attend donc un environnement tétraédrique et une structure géométrique pyramidale à base triangulaire, donc non plane.
81. Le modèle VSEPR ne donne des résultats corrects que si la molécule n'est décrite correctement que par une seule formule de LEWIS à électrons localisés. Ce n'est donc pas le cas pour l'amide étudié qui doit par conséquent être décrit par une seconde formule de LEWIS représentée figure 24.
82. L'écriture de la formule mésomère de gauche traduit le caractère donneur de l'atome d'azote, donc la diminution importante du caractère électrophile de l'amide par rapport à un composé comme une cétone ou un aldéhyde. Un autre facteur entrant en ligne de compte est la faible aptitude nucléofuge du groupe partant, notamment pour une hydrolyse réalisée en milieu basique : il s'agit là A PRIORI d'un ion amidure, espèce très basique donc ayant une

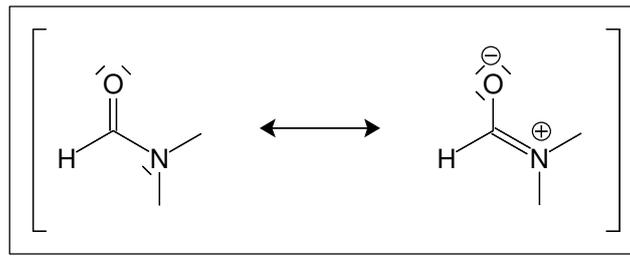


FIGURE 24 – Formules mésomères d'un amide

très mauvaise aptitude nucléofuge. En milieu acide, le groupe partant est une amine, moins basique, donc moins mauvais nucléofuge.

83. Du fait de la structure géométrique de la molécule, le doublet de l'atome d'azote ne peut être conjugué avec la double liaison du groupe carbonyle et la quinolidone peut être considérée comme constituée de deux groupes indépendants : un groupe carbonyle cétonique et un groupe amino. La molécule se protone donc sur l'atome d'azote, comme toute amine, ce qui rend le groupe carbonyle encore plus électrophile du fait du fort caractère inductif attracteur du groupe ammonium.
84. Il en est exactement de même pour le groupe « amido » intracyclique : contrairement au groupe amido extracyclique qui lui, peut être plan et donc avoir des électrons délocalisés, il est constitué d'un groupe amino et d'un groupe carbonyle et s'hydrolyse sous l'effet de l'enzyme beaucoup plus vite que l'autre groupe. Le cycle à quatre chaînons est donc rompu sous l'effet de l'enzyme et il se forme le dérivé représenté figure 25.

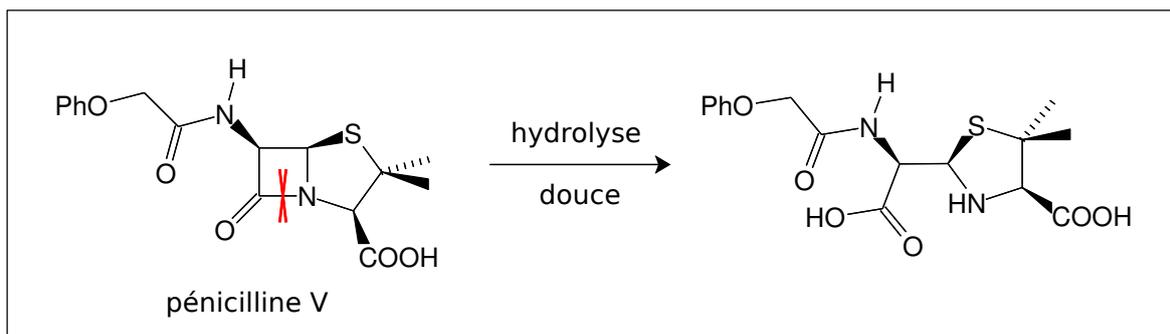


FIGURE 25 – Produit de l'hydrolyse limitée de la pénicilline

2.3 Étude cinétique de l'hydrolyse enzymatique

85. L'hypothèse de l'état quasi stationnaire traduit l'égalité des vitesses d'apparition et de disparition de l'espèce **ES** :

$$k_1 [E] [S] = (k_2 + k_{-1}) [ES] \quad (16)$$

86. Cette hypothèse s'applique si l'intermédiaire ne s'accumule pas, c'est-à-dire si les étapes de formation de l'intermédiaire sont difficiles et celles de sa consommation faciles, au delà d'une période d'induction au cours de laquelle la vitesse de disparition de l'intermédiaire ne peut compenser sa vitesse de formation (du fait d'une trop faible concentration en intermédiaire, pas apporté évidemment !) et pas en toute fin de transformation où la vitesse d'apparition de l'intermédiaire ne peut compenser sa vitesse de disparition du fait d'une trop faible concentration en réactif encore présent.
87. Il vaudrait mieux répondre aux deux sous-questions dans l'ordre inverse, la notion de « vitesse de réaction » ne pouvant se concevoir que si la vitesse de disparition des réactifs est égale à la vitesse d'apparition des produits ! La conservation de la matière permet d'écrire la relation, pour l'espèce **S** :

$$[S] + [P] + [ES] = [S]_0$$

En dérivant cette relation par rapport au temps il vient immédiatement :

$$\frac{d[S]}{dt} + \frac{d[P]}{dt} + \frac{d[ES]}{dt} = 0$$

Or l'équation (16) traduit justement la nullité de la dérivée temporelle de la concentration molaire de l'espèce **ES**, ce qui permet d'écrire :

$$-\frac{d[S]}{dt} = \frac{d[P]}{dt} \quad (17)$$

équation qui traduit l'égalité des vitesses de disparition de **S** et d'apparition de **P**.

Ainsi devient-il possible de définir la vitesse de la réaction, égale à l'une ou l'autre des deux vitesses précédentes (et à la vitesse d'apparition de **Q**).

88. L'équation (16) conduit à la relation :

$$[ES] = \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}} [E] [S] \quad (18)$$

La vitesse de réaction s'écrit :

$$r = \frac{d[P]}{dt} = k_2 [ES] \quad \text{soit} \quad r = k_2 \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}} [E] [S] \quad (19)$$

La conservation de l'enzyme s'écrit :

$$[E] + [ES] = [E]_0 \quad \text{soit} \quad [E] = \frac{[E]_0}{1 + \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}} [S]} \quad (20)$$

ce qui permet d'écrire la vitesse de la réaction sous la forme :

$$r = k_2 \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}} \frac{[E]_0 [S]}{1 + \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}} [S]} \quad (21)$$

Posons comme il est d'usage : $V_m = k_2 [E]_0$ et $K_m = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1}$. Il vient immédiatement :

$$r = V_m \frac{[S]}{K_m + [S]} \quad (22)$$

89. On peut tout simplement tracer la courbe $r_0/\text{unité} = f([S]_0/\text{mol L}^{-1})$ et déterminer la valeur de l'asymptote, ce qui donne la valeur de V_m . Pour $r = V_m/2$ on remarque que $[S]_0 = K_m$.

On peut aussi, et c'est (apparemment !) plus précis, tracer la courbe linéarisée, selon la méthode de LINEWEAVER-BURK :

$$\frac{1}{r_0/\text{unité}} = g\left(\frac{1}{[S]_0/\text{mol L}^{-1}}\right)$$

L'ordonnée à l'origine donne la valeur de V_m et la droite coupe l'axe des abscisses pour $\frac{1}{[S]_0} = -\frac{1}{K_m}$.

90. La première méthode est très maladroite car la détermination de la position de l'asymptote est très imprécise. La seconde méthode semble bien meilleure en termes de précision, mais l'analyse numérique montre qu'en fait la position précise de la droite repose souvent sur un seul point, celui correspondant à l'expérience réalisée avec la plus petite valeur de la concentration initiale en substrat. Selon les statisticiens, il convient donc, en pratique, de réaliser non pas une régression linéaire selon la méthode de LINEWEAVER-BURK mais une régression non linéaire à deux paramètres en utilisant l'expression analytique de la fonction $r([S]_0)$.

*
* *