

SESSION 2024

**AGRÉGATION
CONCOURS EXTERNE**

**Section : PHYSIQUE-CHIMIE
Option : CHIMIE**

PROBLÈME DE CHIMIE

Durée : 6 heures

Calculatrice autorisée selon les modalités de la circulaire du 17 juin 2021 publiée au BOEN du 29 juillet 2021.

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

Il appartient au candidat de vérifier qu'il a reçu un sujet complet et correspondant à l'épreuve à laquelle il se présente.

Si vous repérez ce qui vous semble être une erreur d'énoncé, vous devez le signaler très lisiblement sur votre copie, en proposer la correction et poursuivre l'épreuve en conséquence. De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, vous devez la (ou les) mentionner explicitement.

NB : Conformément au principe d'anonymat, votre copie ne doit comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé consiste notamment en la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de la signer ou de l'identifier.

Le fait de rendre une copie blanche est éliminatoire

Tournez la page S.V.P.

A

INFORMATION AUX CANDIDATS

Vous trouverez ci-après les codes nécessaires vous permettant de compléter les rubriques figurant en en-tête de votre copie.

Ces codes doivent être reportés sur chacune des copies que vous remettrez.

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EAE	1500B	103	2709

La chimie des chromophores organiques

La lumière est une source d'énergie omniprésente qui permet de déclencher de nombreux phénomènes à distance. Au niveau moléculaire, les composés capables d'absorber les rayonnements lumineux contiennent des chromophores qui peuvent être de nature inorganique, organique ou organométallique. Ces composés peuvent alors dissiper l'énergie absorbée en émettant de la lumière, en transférant de l'énergie ou en subissant des réactions photochimiques par exemple. Dans la Nature, il existe de nombreux exemples de composés photoactifs (tels que les protéines fluorescentes) et de processus impliquant une photoactivation (tels que la photosynthèse ou la vision). Le développement de systèmes fluorescents ou photoactifs suscite également un très fort intérêt en recherche académique et industrielle dans le domaine de la chimie des matériaux et en biologie.

Ce sujet propose d'étudier la chimie des chromophores organiques tant du point de vue de leur synthèse que de leurs propriétés. Après être revenu sur les principes fondamentaux des interactions lumière-matière, ce sujet abordera différents aspects des sondes fluorescentes pour l'imagerie en biologie puis portera sur la chimie des photochromes.

Table des matières

La chimie des chromophores organiques	1
Partie I : Interactions lumière-matière et principes fondamentaux	2
A. Le phénomène d'absorption	2
B. Le devenir de l'état excité	3
Partie II : Sondes fluorescentes pour l'imagerie	4
A. Sondes de polarité	4
B. Sondes de pH	10
Partie III : Photochromes	13

Annexes

A1. Données générales	17
A2. Données RMN ¹ H	17
A3. Structures de ligands phosphine et étude des propriétés stéréoélectroniques	18
A4. Interactions métal-ligand carbonyle	19
A5. Activation de la fonction acide carboxylique en synthèse peptidique	20
A6. Echelle empirique de polarité des solvants E _T (30) définie par C. Reichardt	21
A7. Liste d'abréviations	21

Des questions considérées comme relevant d'un socle fondamental de connaissances et de compétences sont repérées par un astérisque (*).

Plusieurs questions nécessitent une prise d'initiative du candidat. Toute proposition cohérente et argumentée, même non aboutie, sera valorisée dans le barème.

Le candidat attachera une grande importance à la clarté, la précision et la concision des réponses qui devront être justifiées avec soin. L'écriture symbolique et la schématisation seront réalisées elles aussi avec la plus grande rigueur.

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

Partie I : Interactions lumière-matière et principes fondamentaux

A. Le phénomène d'absorption

Une transition électronique moléculaire induite par absorption de photons correspond au passage de la molécule d'un état électronique inférieur, généralement le plus faible en énergie (état fondamental), à un état d'énergie plus élevée (état excité). Les transitions électroniques se produisent dans les régions spectrales UV (10 nm – 390 nm), visible (390 nm – 770 nm) et proche infrarouge (770 nm – 1 μm).

- 1) (*) Tracer le spectre électromagnétique représentant les domaines UV, visible et proche infrarouge en fonction de l'énergie des photons associés, exprimée en électron-volt.
- 2) (*) Définir l'absorbance lors du passage de la lumière à travers un milieu absorbant en notant respectivement I_0 et I les intensités lumineuses entrante et sortante de l'échantillon.
- 3) (*) Exprimer et nommer la loi empirique reliant l'atténuation d'un faisceau de lumière aux propriétés du milieu qu'il traverse et à l'épaisseur traversée. Préciser le terme spécifique à l'espèce absorbante, son unité couramment utilisée, ainsi que les facteurs l'influençant le cas échéant.

A l'échelle moléculaire, l'impact d'un photon sur la surface physique d'une molécule Σ ne mène à son absorption qu'avec une faible probabilité. On définit ainsi σ , la section efficace d'absorption moléculaire avec $\sigma \ll \Sigma$ (exprimée en cm^2), qui quantifie la surface moléculaire menant effectivement à l'absorption d'un photon. On considère un faisceau lumineux cylindrique (section S , intensité incidente I_0 , exprimée en nombre de photons par unité de surface et de temps) impactant perpendiculairement une cuve (épaisseur l) contenant une solution diluée de molécule absorbante (concentration en quantité de matière C en $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

- 4) Exprimer la variation du flux de photons incidents, $\frac{dI}{I}$, due à l'absorption lumineuse par une fine couche de la solution de longueur dl .
- 5) En déduire l'expression de $\ln(I_0/I)$ en fonction de σ , C et l .
- 6) Déterminer la relation entre la section efficace d'absorption moléculaire σ et le coefficient d'absorption molaire ε . Calculer la valeur de σ dans le cas d'une molécule ayant un coefficient d'absorption molaire de l'ordre de 10^4 avec les unités couramment utilisées (comme c'est le cas pour l'anthracène ou l'acridine par exemple).

7) Calculer la surface physique Σ d'une molécule de 2 nm de long en l'assimilant à un disque de rayon de la longueur de la molécule. Comparer σ et Σ .

B. Le devenir de l'état excité

Une fois excitée par absorption d'un photon, une molécule peut retourner à l'état fondamental selon des processus variés : émission de lumière, divers transferts (d'énergie, d'électron, de proton), changements conformationnels, interactions à l'état excité avec d'autres molécules. Le diagramme de Perrin-Jablonski (Figure 1) est utilisé pour décrire les processus consécutifs à l'absorption de la lumière par une molécule.¹

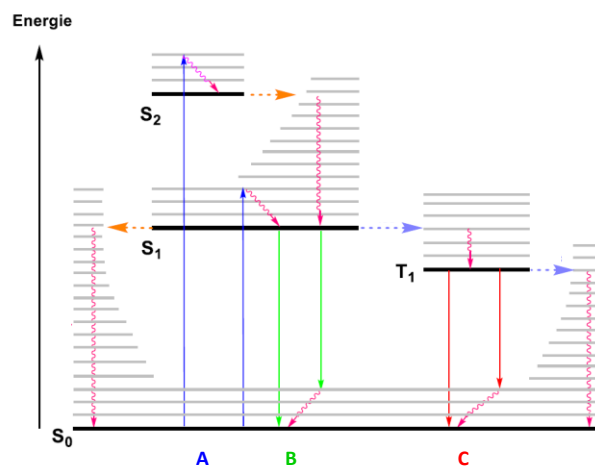


Figure 1. Diagramme de Perrin-Jablonski

8) (*) Indiquer à quoi correspondent les traits horizontaux noir (en gras) et gris sur le diagramme de la Figure 1. Donner la signification de S et T dans les notations S₀, S₁, S₂ et T₁.

9) (*) Indiquer les phénomènes associés aux transitions notées A, B et C sur le diagramme de la Figure 1.

10) (*) Expliquer pourquoi les phénomènes d'émission interviennent à plus grandes longueurs d'onde que les phénomènes d'absorption des photons correspondants (loi de Stokes).

Une solution diluée de la molécule fluorescente (fluorophore) M est soumise à l'impulsion de très courte durée d'un faisceau lumineux. On considère que les molécules passées à l'état excité (notées M*) relaxent vers l'état fondamental par émission de fluorescence et désexcitation non radiative respectivement associées aux constantes de vitesse k_r et k_{nr} .

11) Exprimer la loi d'évolution de la concentration en quantité de matière de M* en fonction du temps, de la concentration en quantité de matière initiale en fluorophore excité notée $[M^*]_0$ et du temps de vie $\tau = \frac{1}{k_r + k_{nr}}$. Préciser ce que représente τ .

12) Définir le rendement quantique de fluorescence Φ_f et l'exprimer en fonction de k_r et k_{nr} . Indiquer les valeurs limites du rendement quantique de fluorescence lorsque $k_r \gg k_{nr}$ et $k_r \ll k_{nr}$.

13) Exprimer k_r et k_{nr} en fonction de Φ_f et τ .

14) Calculer les valeurs de k_r et k_{nr} pour l'anthracène sachant qu'il a un rendement quantique de fluorescence égal à 0,30 et un temps de vie de 5 secondes.

¹ *Molecular Fluorescence Principles and Applications 2nd Edition (2012)*, Ed. by B. Valeur, M.N. Berberan-Santos, Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Une des grandeurs caractéristiques d'un fluorophore est sa brillance : elle est égale au produit du coefficient d'absorption molaire par le rendement quantique de fluorescence.

15) Justifier le choix de cette grandeur pour caractériser un fluorophore.

Partie II : Sondes fluorescentes pour l'imagerie

La recherche biologique moderne met en œuvre des techniques de fluorescence, qui permettent l'étude des processus au niveau moléculaire *in situ*, avec une grande sensibilité et une forte résolution spatio-temporelle. Comme les systèmes biologiques ne fluorescent que très peu de façon endogène, ces techniques reposent sur des sondes ou des marqueurs fluorescents, souvent synthétiques et généralement à base de colorants organiques. Dans la suite de cette partie, nous examinons certaines sondes fluorescentes qui possèdent des propriétés d'émission de fluorescence (intensité, spectre) sensibles à l'environnement.²

A. Sondes de polarité

Les sondes fluorescentes solvatochromes sont des molécules ou des ions fluorescents dont les spectres et intensités d'émission dépendent de la polarité de leur environnement. Elles ont été utilisées avec succès pour mettre en évidence des domaines lipidiques dans les biomembranes et en étudier l'organisation. Le Prodan et ses dérivés (Laurdan, C-Laurdan, Pro12A ; Figure 2) sont les plus connues.³

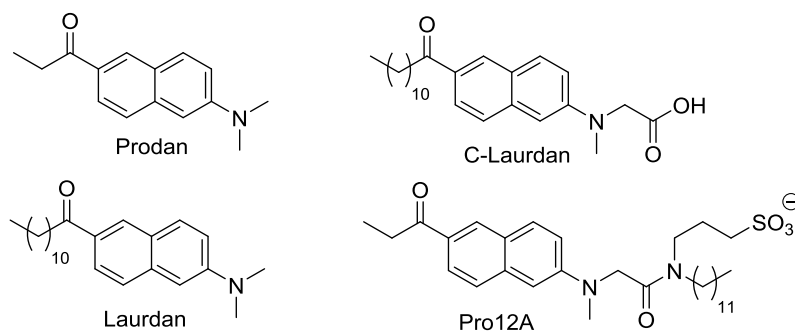


Figure 2. Structures du Prodan et de ses dérivés (Laurdan, C-Laurdan, Pro12A)

La synthèse du Pro12A est réalisée en 4 étapes à partir du 2-bromonaphthalène (Figure 3).³

² a) A.S. Klymchenko, *L'actualité Chimique*, janvier 2012, n°359, p.20 ; b) A.S. Klymchenko, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 366 ; c) Y. Niko, A.S. Klymchenko, *J. Biochem.* **2021**, *170*, 163.

³ D.I. Danylchuk, E. Sezgin, P. Chabert, A.S. Klymchenko, *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 14798.

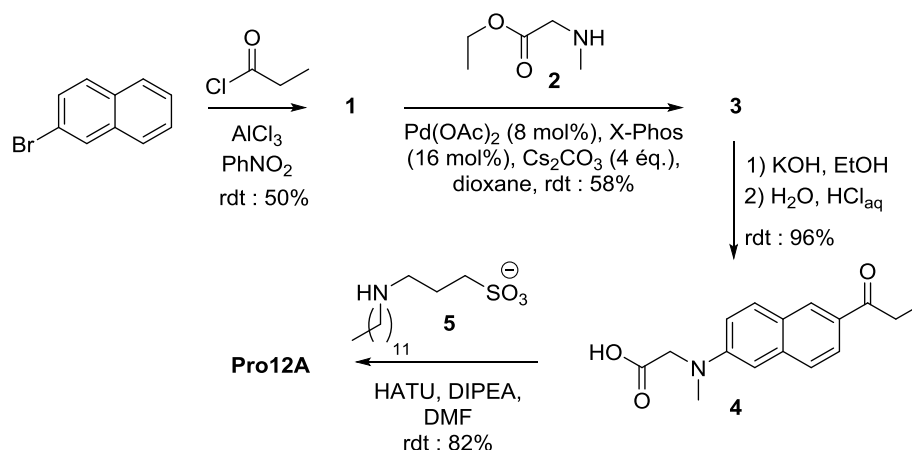


Figure 3. Synthèse multi-étapes du Pro12A

- 16) (*) Indiquer les différentes fonctions chimiques présentes dans l'ion Pro12A.
- 17) (*) Écrire la structure du composé **1** obtenu par réaction entre le 2-bromonaphthalène et le chlorure de propanoyle.
- 18) (*) Indiquer le nom de la famille de réaction à laquelle appartient la transformation du 2-bromonaphthalène en composé **1**. Écrire le mécanisme réactionnel.
- 19) Représenter la forme mésomère de plus grande délocalisation de l'intermédiaire réactionnel permettant d'expliquer la régiosélectivité de la réaction de formation du composé **1**.
- 20) (*) Préciser le rôle du chlorure d'aluminium AlCl_3 pour la formation du composé **1** et s'il peut être utilisé en quantité catalytique.
- 21) Expliquer le choix de conditions anhydres lors de la réaction de formation du composé **1** et la raison d'une hydrolyse acide lors du traitement conduisant au composé **1**.
- 22) Représenter la structure du composé **3** et donner le nom du mécanisme de la réaction permettant son obtention à partir des réactifs **1** et **2**.
- 23) (*) Décompter le nombre d'électrons de valence du précurseur catalytique $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ainsi que le nombre d'oxydation du centre métallique dans ce complexe.

Le cycle catalytique communément admis pour la transformation $\mathbf{1} + \mathbf{2} \rightarrow \mathbf{3}$ catalysée par $\text{Pd}(\text{X-Phos})_2$ (symbolisé PdL_2) généré in-situ est représenté Figure 4.⁴

⁴ R. Dorel, C.P. Grugel, A.M. Haydl, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 17276.

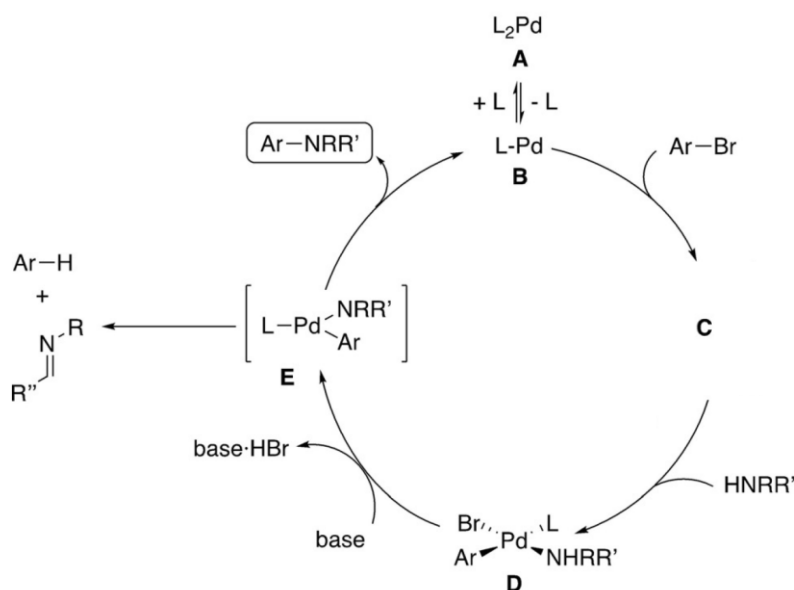


Figure 4. Représentation du cycle catalytique⁴ pour la transformation $1+2 \rightarrow 3$ et d'une voie conduisant possiblement à des produits secondaires (imine et aromatique déhalogéné)

24) (*) Représenter la structure du complexe C et indiquer les noms des étapes élémentaires $B \rightarrow C$ et $E \rightarrow B$.

Le choix du ligand L est important lors de la mise en œuvre de la transformation $1+2 \rightarrow 3$. Celle-ci est de plus en plus efficace en passant de l'utilisation du ligand PPh_3 , à celle du ligand $P(o-tol)_3$ et à celle du ligand XPhos. En effet, ces ligands possèdent des caractéristiques stéro-électroniques différentes reflétées par les données ci-dessous. Dans le tableau ci-dessous, $\delta^{31}P$ est le déplacement chimique observé en RMN du phosphore et ν_{CO} est le nombre d'onde caractéristique de la liaison CO observé en spectroscopie Infra-Rouge.

Ligand L	PPh_3	$P(o-tol)_3$	XPhos
$\delta^{31}P$ dans le complexe $trans-L_2PdCl_2$ (en ppm)	13,3	22,2	45,2
ν_{CO} dans le complexe $[LNi(CO)_3]$ (en cm^{-1})	2069	2067	2059

25) (*) Indiquer la nature des transitions mises en jeu en spectroscopie Infra-Rouge.

26) (*) Expliquer l'évolution du nombre d'onde associé à une liaison chimique en fonction de sa multiplicité.

27) Expliquer l'influence de la densité d'électrons du ligand L sur le nombre d'onde de la bande $\nu(CO)$ dans le complexe $[LNi(CO)_3]$.

28) Classer les ligands par ordre d'encombrement stérique croissant puis par ordre de densité électronique croissante. Justifier en utilisant les données du tableau ci-dessus.

29) Expliquer l'influence du ligand (encombrement stérique et densité électronique) sur l'étape élémentaire $B \rightarrow C$ ainsi que sur le devenir du complexe E. Expliquer pourquoi le ligand Xphos est le plus efficace.

30) (*) Nommer la transformation $3 \rightarrow 4$ présentée figure 3 et représenter son mécanisme réactionnel.

Le spectre RMN ^1H du composé **4** enregistré à 400 MHz dans CD_3OD est représenté Figure 5. Les signaux résiduels du méthanol et de l'eau qu'il contient se trouvent à 3,35 ppm et 4,80 ppm. La description détaillée des différents signaux est la suivante :

massif	déplacement chimique δ (ppm)	multiplicité	constantes de couplage J (Hz)	valeur de l'intégration
a	8,41	doublet	1,5	1 H
b	7,89	doublet de doublet	8,7 et 1,5	1 H
c	7,86	doublet	9,2	1 H
d	7,67	doublet	8,7	1 H
e	7,20	doublet de doublet	9,2 et 2,5	1 H
f	6,96	doublet	2,5	1 H
g	4,29	singulet		2 H
h	3,21	singulet		3 H
i	3,13	quadruplet	7,3	2 H
j	1,24	triplet	7,3	3 H

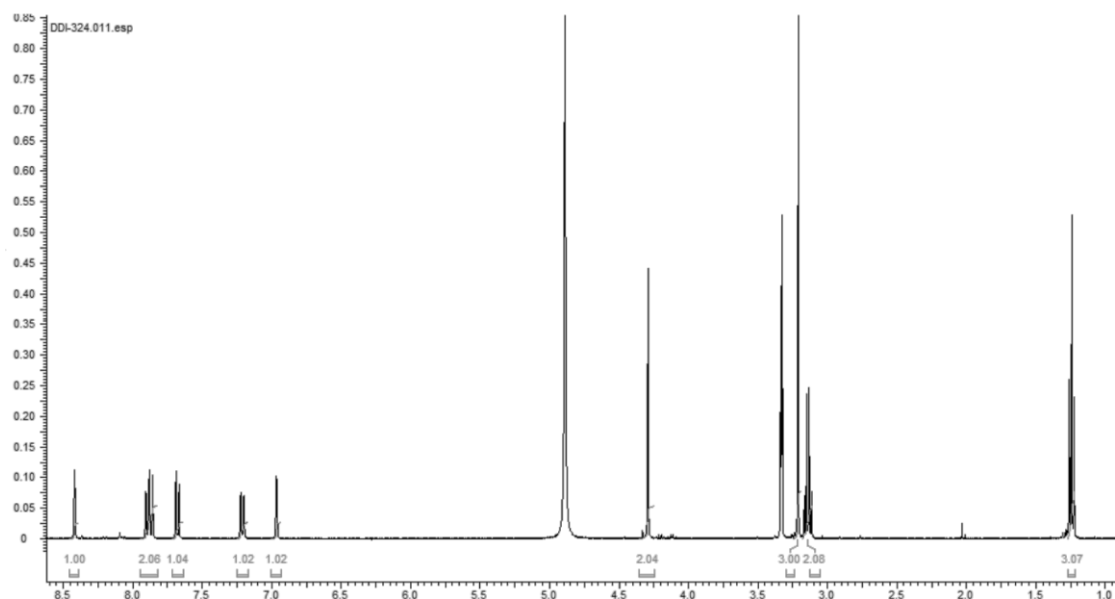


Figure 5. Spectre RMN ^1H du composé **4** enregistré dans CD_3OD

31) (*) Expliquer le choix d'utiliser un solvant deutéré pour enregistrer le spectre RMN ^1H d'une molécule en solution et indiquer à quels groupes de protons correspondent les signaux résiduels à 3,35 ppm et 4,80 ppm.

32) (*) Calculer la valeur de la norme du champ B_0 correspondant au spectromètre de fréquence 400 MHz et préciser le dispositif utilisé pour le créer.

33) (*) Indiquer la valeur de la fréquence à laquelle serait observé le signal correspondant au noyau ^{13}C avec le même spectromètre que précédemment et expliquer pourquoi le noyau ^{12}C n'est pas observable en RMN.

34) Attribuer les signaux RMN ^1H aux différents protons du composé **4** et expliquer le cas du proton de l'acide carboxylique.

35) Représenter le mécanisme réactionnel associé à la formation de l'ion **Pro12A** à partir des réactifs **4** et **5**.

La Figure 6 représente les spectres d'émission de fluorescence du Prodan dans différents solvants organiques de polarité variable.

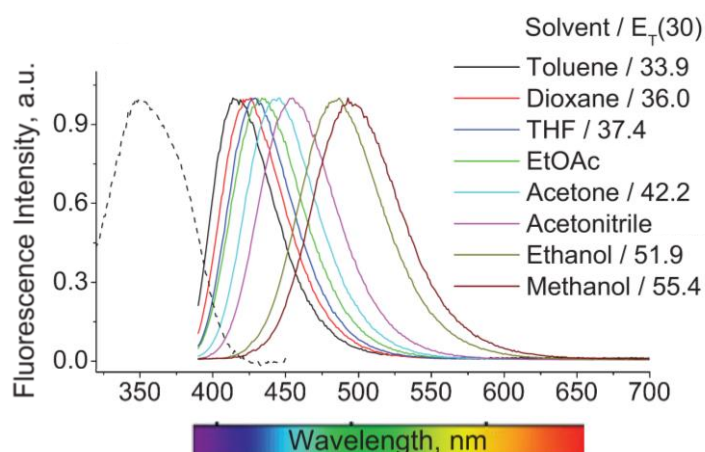


Figure 6. Spectres d'absorption (trait pointillé) et de fluorescence (traits pleins) du Prodan dans des solvants organiques de polarité variable. Le spectre d'absorption a été enregistré dans le toluène. $E_T(30)$ est un indice empirique de polarité.²

36) En utilisant les informations fournies dans l'annexe A6, exprimer l'indice de polarité $E_T(30)$ en fonction de la longueur d'onde d'absorption maximale de la bêtaïne-30 exprimée en nanomètre. Calculer les valeurs numériques, en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, pour l'acétate d'éthyle et l'acétonitrile sachant que les longueurs d'onde d'absorption maximales de la bêtaïne-30 dans ces solvants sont respectivement 750 nm et 627 nm.

37) Qualifier le type de déplacement observé pour la bande d'émission de fluorescence du Prodan lors de l'augmentation de la polarité du solvant.

La solvation influe sur la position des niveaux énergétiques de l'état fondamental et du premier état excité d'un fluorophore.

38) Expliquer pourquoi l'état fondamental et l'état excité n'ont pas forcément le même moment dipolaire.

39) Représenter schématiquement l'évolution des énergies de l'état fondamental et de l'état excité en fonction de l'augmentation de la polarité des solvants. On s'intéressera aux valeurs relatives des moments dipolaires de l'état fondamental $\mu(\text{ef})$ et du premier état excité $\mu(\text{ee})$ d'un fluorophore (deux schémas attendus).

40) Au regard de l'effet de solvatochromie observé Figure 6, indiquer si le moment dipolaire de l'état fondamental $\mu(\text{ef})$ du Prodan est supérieur ou inférieur à celui du premier état excité $\mu(\text{ee})$.

Des études complémentaires ont montré que la seule variation du moment dipolaire lors de l'excitation ne peut expliquer la remarquable solvatochromie observée pour le Prodan.⁵

41) Proposer un autre type d'interactions qui pourrait jouer un rôle tout en indiquant les groupes fonctionnels alors impliqués dans la molécule de Prodan.

Les membranes biologiques sont constituées principalement de phosphoglycérides. Un phosphoglycéride est un phospholipide constitué de deux résidus d'acides gras estérifiant un résidu glycérol lui-même estérifié par un résidu phosphate lié, à travers une liaison phosphodiester, à l'alcool d'une molécule polaire. Une des caractéristiques importantes des phosphoglycérides est leur transition de phase thermotropique appelée fusion (caractérisée par une température T_m) correspondant au passage d'une phase solide « gel » S_0 à un état cristallin liquide L qui se produit en augmentant la température de l'échantillon. L'évolution de T_m en fonction de la nature du phosphoglycéride est représentée Figure 7.⁶ A l'état gel, la diffusion latérale et la perméabilité membranaire sont nettement plus faibles qu'à l'état cristallin liquide pour lequel la bicouche lipidique est plus lâche et moins épaisse. La majorité des phosphoglycérides des membranes biologiques contiennent des acides gras avec un nombre d'atomes de carbone supérieur ou égal à 16. Les acides gras (acides carboxyliques à chaîne aliphatique) sont souvent désignés en biochimie par des numéros de la forme C:D dans laquelle C représente le nombre d'atomes de carbone de l'acide et D le nombre de doubles liaisons qu'ils contiennent.

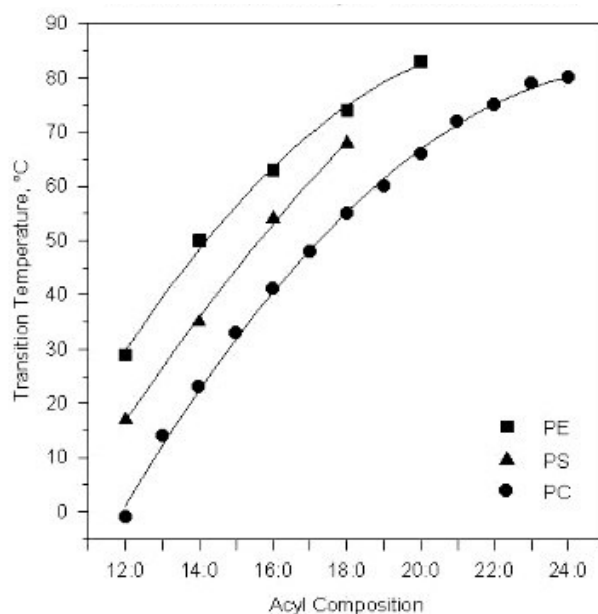


Figure 7. Graphique représentant l'évolution de la température de fusion T_m en fonction de la tête polaire et de la longueur de la chaîne grasse composant les phosphoglycérides. Les abréviations pour les phosphoglycérides diffèrent en fonction de la molécule polaire : (i) PC pour la phosphatidylcholine, (ii) PE pour la phosphatidyléthanolamine et (iii) PS pour la phosphatidylsérine.

42) (*) Expliquer pourquoi les phosphoglycérides s'agencent en bicouche lipidique et représenter une bicouche lipidique.

⁵ *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Fourth Edition (2010)*, Ed. by C. Reichardt, T. Welton, Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

⁶ *Thermotropic Phase Transitions of Pure Lipids in Model Membranes and Their Modifications by Membrane Proteins*, Dr. John R. Silvius, Lipid-Protein Interactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1982.

43) Expliquer l'évolution de la température T_m en fonction de la structure du phosphoglycéride représentée Figure 7. Sachant que T_m vaut $-36\text{ }^\circ\text{C}$ pour le composé phosphatidylcholine 16:1, expliquer l'effet de l'insaturation présente dans la chaîne grasse.

La plupart des membranes naturelles sont plus précisément un mélange complexe de différentes molécules lipidiques. Un constituant particulièrement important de nombreux systèmes à phase mixte est le cholestérol, qui peut former des complexes avec les phosphoglycérides et ainsi moduler les propriétés des membranes. La phase liquide en bicouche lipidique peut ainsi être ordonnée (L_o) ou désordonnée (L_d), la première présentant une perméabilité à l'eau plus faible que la seconde. Il a été démontré qu'il y a coexistence possible de domaines de phases L_o et L_d au niveau des membranes cellulaires plasmiques et que cela joue un rôle clé dans les processus de transduction du signal ou d'endocytose. Il apparaît ainsi important d'avoir des outils tels que le **Pro12A** pour visualiser ces domaines dans des membranes cellulaires ou dans des modèles de membranes tels que les vésicules unilamellaires géantes (GUV), sachant que le **Pro12A** a la particularité de se distribuer uniformément quel que soit l'ordre de la membrane.⁷

44) Représenter comment interagit le **Pro12A** avec une bicouche lipidique et expliquer comment il peut fournir une indication de sa perméabilité à l'eau.

Le paramètre appelé Polarisation Généralisée (GP) a été introduit par Parassi et Gratton :

$$GP = \frac{I_B - I_R}{I_B + I_R}$$

où I_B et I_R sont les intensités de fluorescence respectivement à 435 nm et 490 nm du fluorophore sous une excitation à 360 nm. La Figure 8 représente l'image de la membrane d'une GUV en présence de Pro12A obtenue dans ces conditions.

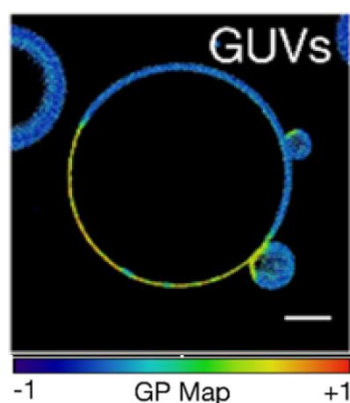


Figure 8. Image de la membrane d'une GUV en présence de Pro12A sous une excitation à 360 nm.³

45) Indiquer les zones riches en phase L_o et celles riches en phase L_d sur l'image de GUV (Figure 8). Justifier.

B. Sondes de pH

Les indicateurs de pH fluorescents offrent une bien meilleure sensibilité que les colorants classiques tels que la phénolphtaléine et le bleu de thymol, basés sur un changement de couleur. Ils sont ainsi largement utilisés en chimie analytique, chimie bioanalytique, biologie cellulaire (pour mesurer le pH intracellulaire) et en médecine (pour surveiller les valeurs de pH et de $p\text{CO}_2$ dans le sang ; $p\text{CO}_2$ est

⁷ A.S. Klymchenko, R. Kreder, *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 97.

déterminée via le couple acide carbonique CO_2 , H_2O / ion hydrogénocarbonate HCO_3^-). De plus, la microscopie de fluorescence peut fournir des informations spatiales sur le pH. Étudier le pH intracellulaire est finalement un enjeu car des valeurs anormales de pH sont associées à des dysfonctionnements cellulaires observés dans certains types de maladies courantes comme les cancers.

Les indicateurs de pH fluorescents peuvent être classés en 3 catégories en fonction des processus qui ont lieu suite à l'excitation :

- Classe A : les fluorophores qui subissent un transfert de proton photo-induit mais pas de transfert d'électron.
- Classe B : les fluorophores qui ne subissent ni transfert de proton photo-induit ni transfert d'électron photo-induit.
- Classe C : les fluorophores qui ne subissent pas de transfert de proton photo-induit mais subissent un transfert d'électron photo-induit.

Le phénol et le 2-naphtol appartiennent par exemple à la classe A. Pour ces deux molécules la valeur du pK_a de l'état excité (noté pK_a^*) est alors nettement différente de celle de l'état fondamental (noté pK_a).⁸

46) (*) Écrire l'équation de la réaction acide-base modélisant la transformation prenant place entre le 2-naphtol et l'eau.

47) (*) Indiquer des ordres de grandeurs pour les valeurs des pK_a du 2-naphtol et du cyclohexanol. Expliquer la différence.

pK_a^* peut être calculé en combinant l'utilisation du cycle de Förster (Figure 9) avec des mesures spectroscopiques.¹

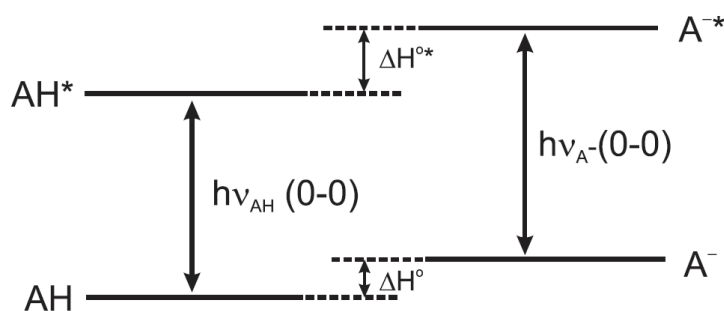


Figure 9. Diagramme d'énergie des niveaux électroniques S_0 et S_1 selon le cycle de Förster avec AH la forme acide et A⁻ la forme basique du composé, ΔH^0 et ΔH^{0*} les enthalpies molaires standard d'ionisation de AH et AH* respectivement, $h\nu_{AH}$ et $h\nu_{A^-}$ les différences d'énergie entre l'état excité et l'état fondamental de AH et A⁻ respectivement. Les transitions (0-0) sont les transitions électroniques entre les niveaux vibrationnels les plus bas des états électroniques.

48) A partir du cycle de Förster, exprimer $\Delta H^{0*} - \Delta H^0$ en fonction de $h\nu_{AH}$ et $h\nu_{A^-}$.

49) En faisant l'hypothèse d'égalité des entropies d'ionisation ΔS^{0*} de AH* et ΔS^0 de AH, exprimer $\text{pK}_a^* - \text{pK}_a$ à 298 K en fonction de $\bar{\nu}_{AH}$ et $\bar{\nu}_{A^-}$, avec le nombre d'onde $\bar{\nu} = 1/\lambda$.

⁸ E Martinand-Lurin, R Grüber, J. Delaire, *B.U.P* 2011, 105, 343.

$\bar{\nu}_{AH}$ et $\bar{\nu}_{A^-}$, nombres d'onde correspondant aux transitions électroniques entre les niveaux vibrationnels les plus bas des états électroniques (transition 0-0), peuvent être déterminés expérimentalement. Les valeurs relevées pour les longueurs d'onde sont $\lambda_{AH} = 335$ nm et $\lambda_{A^-} = 370$ nm.

50) Déterminer la valeur du pK_a^* du 2-naphthol et conclure sur l'acidité relative de l'état excité par rapport à l'état fondamental.

Les résultats issus de la modélisation du 2-naphtholate par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT en anglais) sont représentés Figure 10.⁸

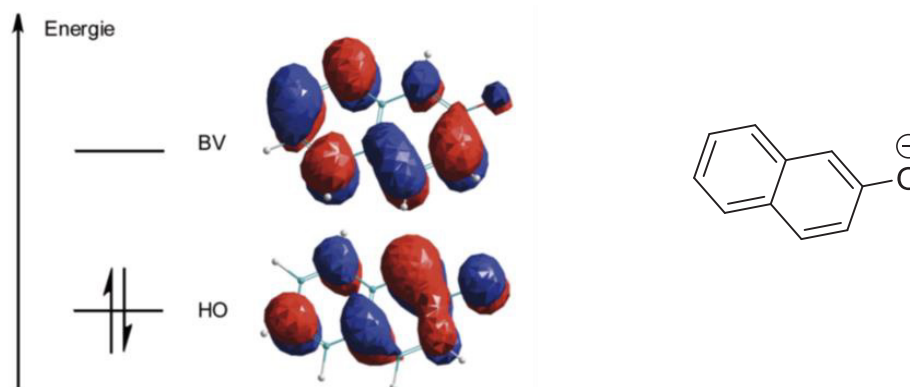


Figure 10. Modélisation des orbitales frontières du 2-naphtolate

51) Expliquer qualitativement à l'aide des résultats de la modélisation les valeurs relatives de pK_a et pK_a^* du 2-naphtolate.

La fluorescéine et ses dérivés (Figure 11) font partie de la classe B. En solution aqueuse à 298 K, trois valeurs de pK_a peuvent être mesurés pour la fluorescéine : $pK_{a1} = 2,2$; $pK_{a2} = 4,4$; $pK_{a3} = 6,4$.^{1,9}

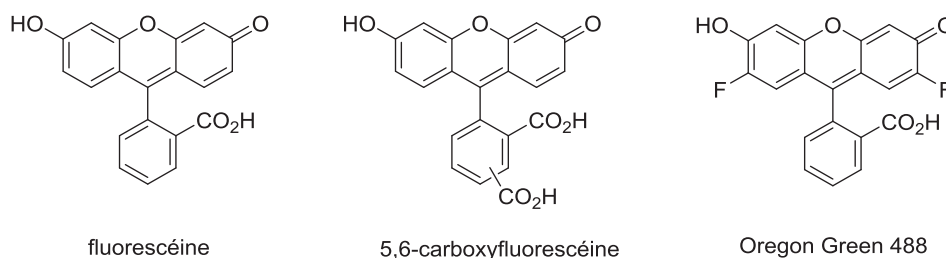


Figure 11. Structures chimiques de la fluorescéine et de deux dérivés

52) Indiquer les groupes acide ou base de Brønsted présents dans la molécule de fluorescéine.

53) Tracer sur un axe le diagramme des espèces prédominantes de la fluorescéine en fonction du pH en précisant leurs représentations topologiques.

54) Comparer les valeurs de pK_{a3} de la fluoresceine ($pK_{a3} = 6,4$) et du fluorophore Oregon Green 488 ($pK_{a3} = 4,7$)

Les propriétés d'absorption et d'émission (intensité, position de la bande) de la 5,6-carboxyfluoresceine changent en fonction du pH. Cela permet d'étudier le pH en utilisant une méthode ratiométrique basée sur une excitation à deux longueurs d'onde différentes et sur la mesure de l'intensité de fluorescence à

⁹ a) J. Han, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2709 ; b) F. Le Guern, V. Mussard A. Gaucher, M. Rottman, D. Prim, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 9217.

longueur d'onde fixe. La Figure 12 représente l'évolution du facteur $R = \frac{I_{490}}{I_{465}}$ en fonction du pH pour une solution aqueuse de 5,6-carboxyfluorescéine. I_{490} est l'intensité de fluorescence mesurée à 515 nm avec une longueur d'onde d'excitation de 490 nm et I_{465} est l'intensité de fluorescence mesurée à 515 nm avec une longueur d'onde d'excitation de 465 nm. Le comportement expérimental peut être ajusté par l'équation $R = \frac{R_{\min} + R_{\max} \times 10^{(pH - pKa)}}{1 + 10^{(pH - pKa)}}$ avec $R_{\min} = 0,943$ et $R_{\max} = 2,122$.¹⁰

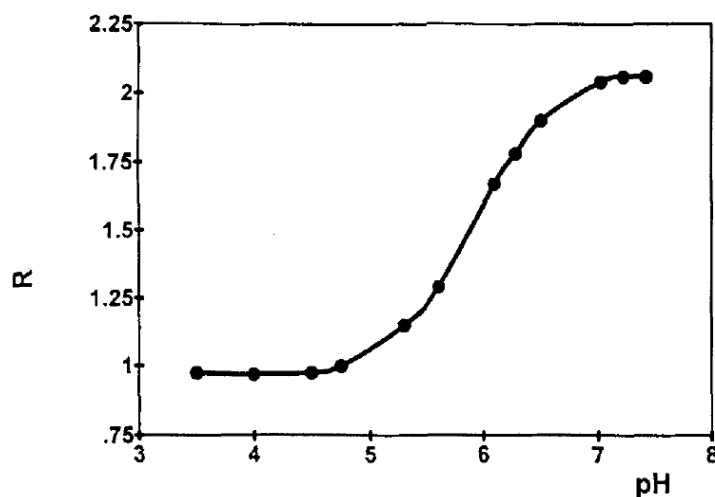


Figure 12. Courbe de calibration de l'évolution de $R = \frac{I_{490}}{I_{465}}$ en fonction du pH pour une concentration en 5,6-carboxyfluorescéine de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ en solution aqueuse

- 55) Exprimer le pKa de la 5,6-carboxyfluorescéine en fonction du pH et de R.
- 56) Proposer une méthode graphique pour déterminer la valeur de ce pKa.
- 57) Indiquer la gamme de pH qui peut être sondée avec la 5,6-carboxyfluorescéine.
- 58) *In vivo* dans des souris, $R = 2,028$ pour des tissus sains et $R = 1,717$ pour des tissus tumoraux. Déterminer les valeurs des pH correspondants.
- Avec des micro-électrodes, on trouve respectivement $\text{pH} = 7,1$ pour des tissus sains et $\text{pH} = 6,2$ pour des tissus tumoraux.
- 59) Comparer ces valeurs avec celles trouvées par la méthode de fluorescence et conclure quant à la pertinence de la méthode d'excitation duale pour l'imagerie du pH en tissu biologique. Citer un avantage de cette méthode d'excitation duale par rapport à celle utilisant des micro-électrodes.

Partie III : Photochromes

Le phénomène de photochromie a été décrit par Fritsche à la fin du XIX^{ème} siècle et plus d'une dizaine de classes de composés organiques photochromes sont recensées aujourd'hui. Les années 1980 ont vu émerger les premières applications grand public avec le développement d'objets, textiles et lunettes photochromes. Actuellement, ces composés suscitent un intérêt en recherche dans le cadre d'applications variées dans le domaine des matériaux ou en biologie puisqu'ils peuvent être utilisés pour modifier à distance et réversiblement de nombreuses propriétés physico-chimiques. Le principe de photochromie positive ainsi que les propriétés d'absorption associées sont représentés Figure 13.¹¹

¹⁰ S. Mordon, J.M. Devoisselle, V. Maunoury, *Photochem. Photobiol.* **1994**, 60, 274.

¹¹ R. Pardo, M. Zayat, D. Levy, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 672.

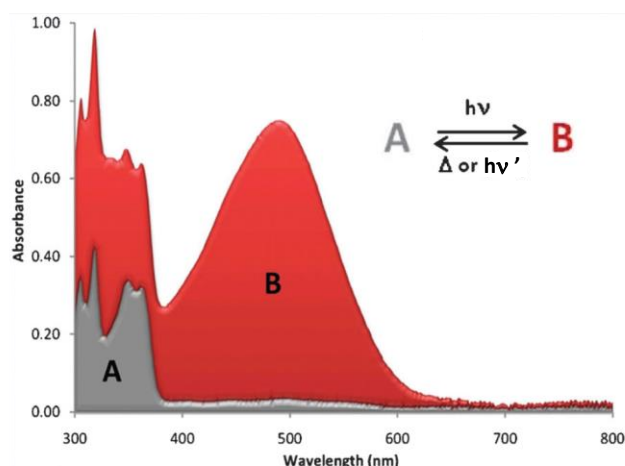


Figure 13. Spectres d'absorption UV-visible des composés A et B à photochromie positive

60) Proposer une définition du photochromisme.

61) Expliquer le principe de fonctionnement des lunettes photochromiques.

En 2014, le photochromisme d'une nouvelle classe de composés appelés adduits donneur-accepteur de Stenhouse (DASA) a été décrit dans le toluène. Leur synthèse est classiquement réalisée en deux étapes (Figure 14).¹²

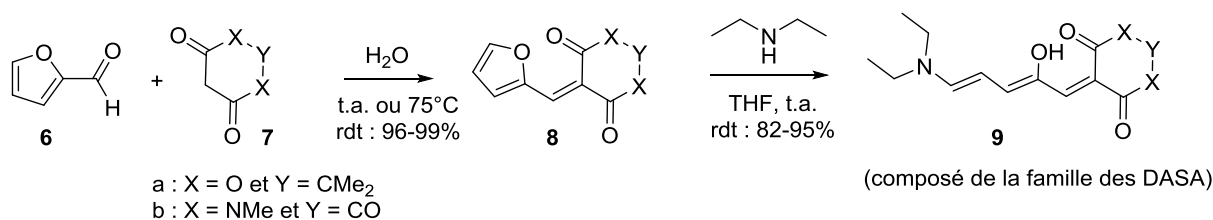


Figure 14. Synthèse des composés de la famille des DASA de première génération

62) Représenter un mécanisme réactionnel pour la transformation 6+7 → 8.

63) Représenter le mécanisme réactionnel pour la transformation 8 → 9.

Le mécanisme de photo-commutation proposé pour les DASA, sur la base de calculs théoriques et de mesures spectroscopiques, est détaillé Figure 15.¹³ L'irradiation lumineuse entraîne la photo-isomérisation d'une double liaison carbone-carbone du composé 9 pour conduire à l'intermédiaire 10a. Il a été démontré que la cyclisation de 10b en 11 suit quant à elle un processus thermique.

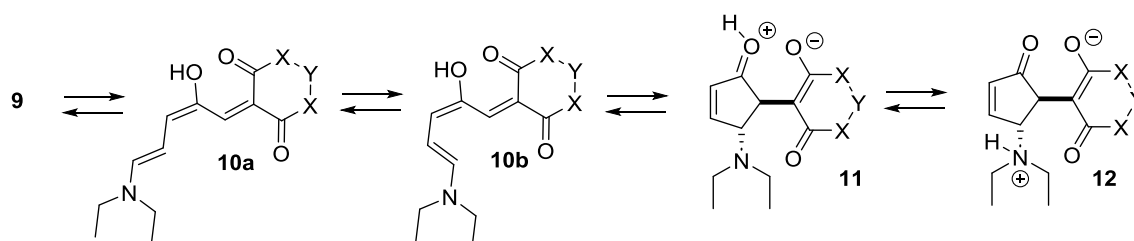


Figure 15. Mécanisme de photo-commutation proposé pour les DASA de première génération

¹² S. Helmy, F. A. Leibfarth, S. Oh, J. E. Poelma, C. J. Hawker, J. Read de Alaniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8169.

¹³ a) M.M. Lerch, W. Szymanski, B.L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1910 ; b) C.A. Roberts, S. Allen, S. Helmy, *J. Chem. Educ.* **2021**, *98*, 1736.

- 64) (*) Indiquer les centres asymétriques dans le composé **12** et préciser leur configuration absolue.
- 65) (*) Indiquer, en le justifiant, quel est le pouvoir rotatoire de la solution contenant **12** obtenue après illumination d'une solution de composé **9**.
- 66) Indiquer le nom du mécanisme de la réaction correspondant à la transformation **10b** → **11**.
- 67) En se basant sur le diagramme d'orbitales moléculaires simplifié et sur la structure limite **10b'** de l'intermédiaire **10b** représentée Figure 16, indiquer le type de rotation qui a lieu lors de la cyclisation de **10b** en **11**.

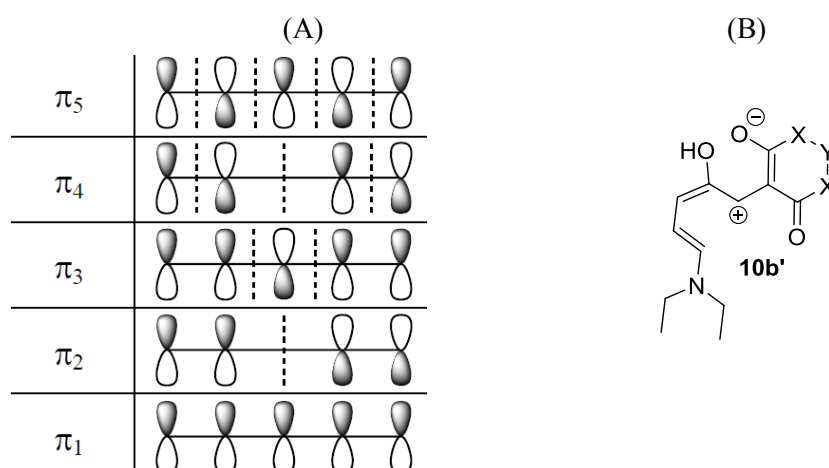


Figure 16. (A) Diagramme d'orbitales moléculaires de l'intermédiaire **10b** et (B) structure limite **10b'**

- 68) Expliquer pourquoi les DASA sont qualifiés de photochromes inverses (i.e présentent une photochromie négative).

Les DASA de première génération préparés à partir d'alkylamine, comme le composé **9**, présentent des propriétés de photochromie très dépendantes du solvant. Ainsi, le processus d'isomérisation du composé **9** en composé **12** est réversible uniquement dans des solvants apolaires tels que le toluène. La photo-commutation des DASA de deuxième génération synthétisés en faisant réagir l'intermédiaire **8** avec des amines aromatiques (en particulier la *N*-méthylaniline) est possible dans des solvants variés tels que le toluène, le THF, le dichlorométhane et l'acétonitrile.¹⁴

- 69) (*) Comparer les propriétés de nucléophilie et de basicité de la *N*-méthylaniline avec celles de la diéthylamine.
- 70) En s'aidant de la question précédente, représenter la structure de la forme cyclique obtenue suite à la photo-commutation dans le cas des DASA de deuxième génération.
- 71) Expliquer pourquoi la photo-commutation des DASA de deuxième génération est réversible pour une gamme plus large de solvants.

Une des applications récemment décrites des DASA a été de les greffer à la surface de nanoparticules d'or pour en contrôler l'auto-assemblage de façon réversible.¹⁵ Une des voies de synthèse les plus classiques de nanoparticules d'or est la méthode de Turkevich décrite ci-dessous :¹⁶

¹⁴ J. R. Hemmer, S. O. Poelma, N. Treat, Z. A. Page, N. D. Dolinski, Y. J. Diaz, W. Tomlinson, K. D. Clark, J. P. Hooper, C. Hawker and J. Read de Alaniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13960.

¹⁵ G. Sobczak, I. Misztalewska-Turkiewicz, V. Sashuk, *J. Phys. Chem. C* **2021**, *125*, 5306.

¹⁶ J. Polte, T.T. Ahner, F. Delissen, S. Sokolov, F. Emmerling, A.F. Thünemann, R. Kraehnert, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1296.

« In a standard experiment, gold nanoparticles were synthesized according to the procedure described by Turkevich et al., that is chemical reduction of the gold precursor HAuCl_4 by dissolved trisodium citrate at 75°C from aqueous solutions containing 0.25 and 2.5 mmol/L of gold precursor and citrate, respectively. Prior to each experiment, 35 mL aqueous (Millipore) solution of gold precursor (7 mg $\text{HAuCl}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$, Aldrich) and 35 mL aqueous solution of trisodium citrate (51.45 mg $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \times 2\text{H}_2\text{O}$, Aldrich) were prepared and preheated to the reaction temperature. The synthesis was carried out under stirring in a flask immersed in a temperature-controlled water bath, adding the citrate solution to the gold solution. »

72) Écrire les deux demi-équations électroniques associées aux deux couples oxydant-réducteur mis en jeu. Écrire l'équation de la réaction modélisant le processus de formation des nanoparticules.

73) Indiquer un autre rôle joué par les ions citrate dans la formation des nanoparticules d'or.

Des nanoparticules d'or de 6 nm de diamètre moyen ont été fonctionnalisées par un mélange de ligand 18-thio-*N*-DASA et 1-octanethiol (Figure 17). Une solution de ces nanoparticules a été irradiée dans le toluène par de la lumière visible puis remise à l'obscurité. A chaque étape un échantillon de la solution a été analysé par microscopie électronique à transmission (Figure 18).

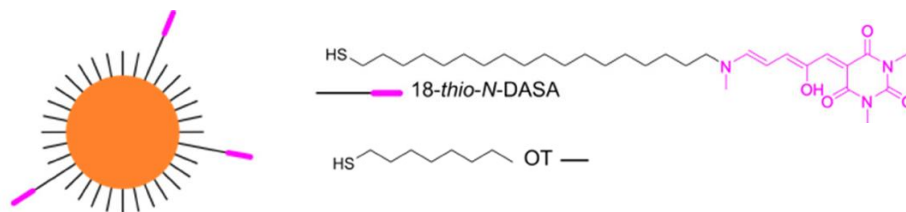


Figure 17. Représentation schématique des nanoparticules d'or fonctionnalisées par le DASA

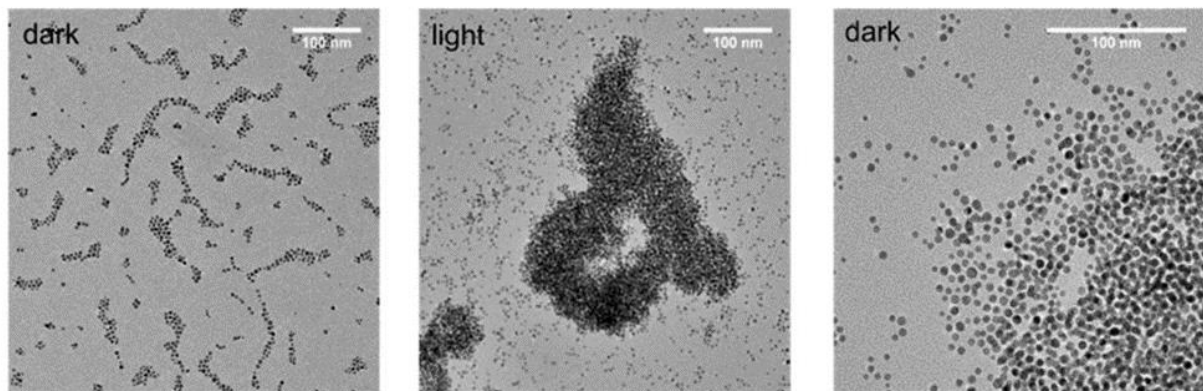


Figure 18. Images obtenues par microscopie électronique à transmission lors de l'analyse des solutions dans le toluène de nanoparticules fonctionnalisées avec le DASA : (gauche) avant irradiation ; (milieu) juste après irradiation ; (droite) après relaxation à l'obscurité

74) Décrire ce qui est observé sur les trois images de la Figure 18.

75) Expliquer le phénomène observé.

76) Indiquer la conséquence macroscopique observée lors de cet auto-assemblage microscopique.

FIN

ANNEXES

A1. Données générales :

Numéro atomique du Palladium : $Z(\text{Pd}) = 46$

1 cal = 4,184 J

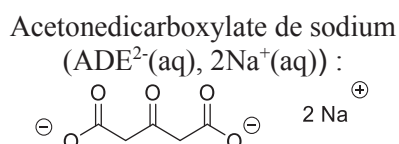
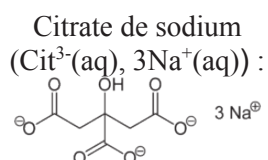
La constante d'Avogadro : $N_A = 6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

La constante de Planck : $h = 6,626 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$

La célérité de la lumière : $c = 3,00 \times 10^8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$

L'électron volt : $1 \text{ eV} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$

La constante des gaz parfaits : $R = 8,314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$

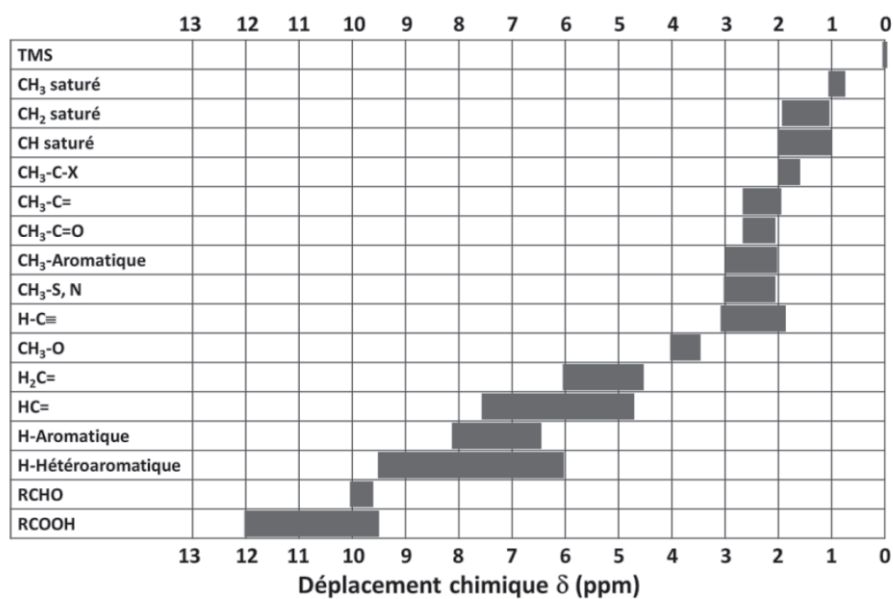


Le couple redox associé est : $\text{ADE}^{2-}(\text{aq}), \text{CO}_2(\text{aq})/\text{Cit}^{3-}(\text{aq})$

Rapports gyromagnétiques : $\gamma_{\text{H}} = 26,752 \times 10^7 \text{ rad}\cdot\text{T}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ et $\gamma_{\text{C}} = 6,728 \times 10^7 \text{ rad}\cdot\text{T}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$

A2. Données RMN ^1H :

➤ Tables de déplacements chimiques en RMN ^1H :

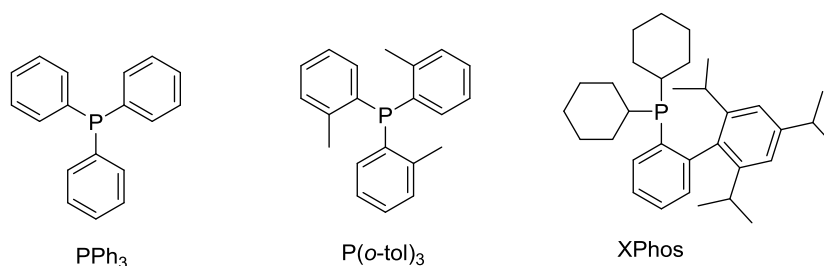


- Table de constantes de couplage proton-proton en RMN ^1H :

Protons couplés							
J/Hz	6 – 8	8 – 12	13 – 18	0 – 3	1 – 3	3 – 11	2 – 4

A3. Structures de ligands phosphine et étude des propriétés stéréoélectroniques :

- Structures de PPh_3 , $\text{P}(o\text{-tol})_3$ et XPhos :



- Évaluations du paramètre d'encombrement stérique

L'angle de Tolman (θ) est une mesure des propriétés stériques. C'est l'angle de cône défini par le métal complexé par la phosphine (le sommet) et les tangentes aux trois groupements portés par la phosphine (Figure A1).

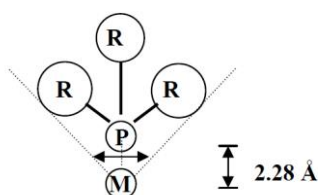


Figure A1. Représentation schématique de l'angle de Tolman

L'équipe de Bartik a étudié en 1985 de nombreux complexes organométalliques $\text{trans-L}_2\text{PdCl}_2$ (L : phosphine tertiaire) en RMN du phosphore. Une corrélation entre le déplacement chimique de l'atome de phosphore dans ces complexes et le facteur stérique des phosphines a été mis en évidence (Figure A2).¹⁷

¹⁷ T. Himmler, T. Bartik, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 293, 343.

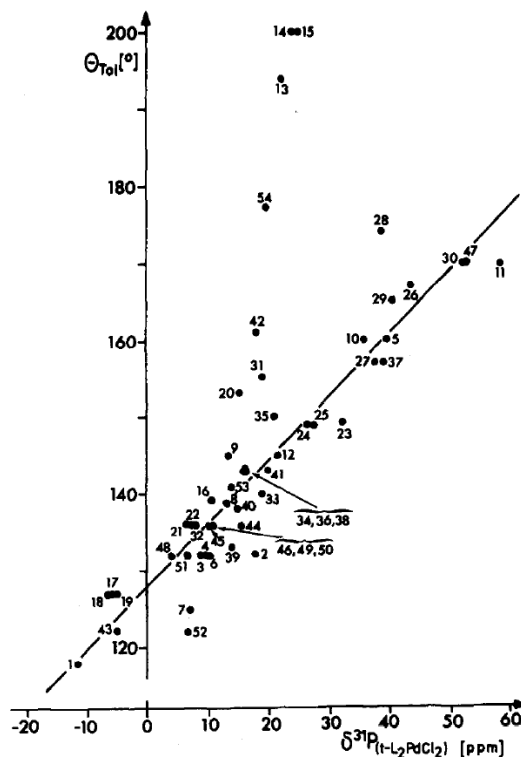


Figure A2. Corrélation entre le déplacement chimique de l'atome de phosphore dans les complexes $trans\text{-}L_2PdCl_2$ et le facteur stérique des phosphines

➤ Évaluations des effets électroniques

Les effets électroniques ont été quantifiés par C.A. Tolman à partir de la variation des fréquences de vibration CO observées en spectroscopie Infra-Rouge dans la série de complexes $[LNi(CO)_3]$. La mesure du pouvoir donneur des ligands est faite en considérant le nombre d'onde de la bande symétrique d'élongation (A_1) du CO dans ces complexes. En effet, plus le ligand L est riche en électrons et plus le nombre d'onde de la bande $\nu(CO)$ dans le complexe diminue.¹⁸

A4. Interactions métal-ligand carbonyle :

La liaison métal - carbonyle comporte deux composantes (Figure A3) :

- (i) Une interaction σ par recouvrement entre la HOMO de CO et une orbitale du métal vacante et de symétrie appropriée. Il y a transfert électronique (donation) du ligand vers le métal.
- (ii) Une interaction π par recouvrement entre la LUMO de CO et une orbitale du métal occupée et de symétrie appropriée (rétrodonation) du métal vers le ligand.

¹⁸ a) Robert H. Crabtree (2005). "Carbonyls, Phosphine Complexes, and Ligand Substitution Reactions". The Organometallic Chemistry of the Transition Metals. pp. 87–124 ; b) M. Marín, J.J. Moreno, C. Navarro-Gilabert, E. Álvarez, C. Maya, R. Peloso, C. Nicasio, E. Carmona, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 260.

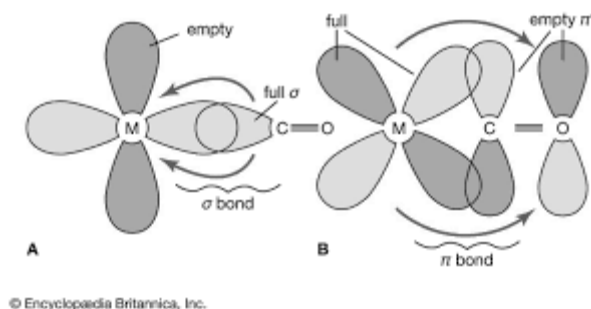


Figure A3. Représentation des interactions σ et π dans la liaison métal - carbonyle

A5. Activation de la fonction acide carboxylique en synthèse peptidique¹⁹

Les réactifs de couplage peptidique disponibles sur le marché sont nombreux et variés, mais ils partagent un principe chimique fondamental : la synthèse d'un ester hautement activé. Beaucoup de réactifs de couplage peptidique sont spécialement destinés à la synthèse peptidique automatisée en phase solide ou en solution, mais les mêmes stratégies de synthèse peuvent être utilisées en principe pour la synthèse de n'importe quel amide. Les réactifs les plus courants représentés ci-dessous appartiennent à deux grands groupes (Figure A4) :

- Activation au carbodiimide : un des réactifs les plus courants pour ce groupe est le dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Il réagit avec les acides carboxyliques pour former une O-acylisourée hautement réactive qui peut être convertie en amide à travers une réaction avec une amine. Cependant, les O-acylisourées sont susceptibles d'évoluer spontanément en N-acylurées non réactives. Ainsi, l'activation de l'acide carboxylique en synthèse peptidique est généralement effectuée en présence d'additifs d'hydroxybenzotriazole qui réagissent rapidement avec l'ester activé. Cette deuxième étape de réaction génère un autre ester activé qui ne s'isomérisse pas et qui conserve un niveau d'activation suffisant pour un couplage peptidique efficace. Dans ce cas, l'étape d'activation est décrite comme étant une activation en deux temps au DCC/hydroxybenzotriazole. Les triazoles les plus courants pour cette application sont le 1-hydroxy-benzotriazole (HOBt) et le 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole (HOAt).
- Activation aux sels d'uronium : Afin d'éviter l'activation en deux temps au DCC/hydroxybenzotriazole tout en conservant le principe de fonctionnement, des réactifs « hybrides » ont été développés. L'un des plus courants est l'hexafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (HATU). La réaction directe entre l'acide carboxylique et l'HATU se produit en présence d'une base (généralement du DIPEA, diisopropyléthylamine) dans des solvants organiques aprotiques polaires, comme le DMF ou l'acétonitrile.

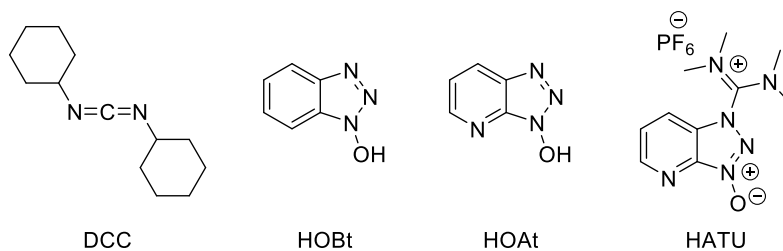


Figure A4. Les structures chimiques des réactifs de couplage peptidique DCC, HOBt, HOAt et HATU

¹⁹ <https://fishersci.fr/>

A6. Échelle empirique de polarité des solvants $E_T(30)$ définie par C. Reichardt⁵

Une échelle régulièrement utilisée pour définir la polarité d'un solvant est l'échelle $E_T(30)$ qui est dérivée de mesures spectroscopiques empiriques des propriétés d'absorption de la bétaine-30 dans des solvants de polarité variée.⁵ Un remarquable effet de solvatochromie négative est observé lors de l'augmentation de la polarité du solvant. La valeur $E_T(30)$ est alors définie comme l'énergie de transition de la bande d'absorption Visible/Proche Infra-Rouge de plus grande longueur d'onde en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Des valeurs de $E_T(30)$ élevées correspondent à des solvants de polarité élevée.

Un tableau de valeurs des longueurs d'onde d'absorption maximum de la bétaine-30 dans différents solvants et des valeurs correspondantes de $E_T(30)$ est présenté ci-dessous.

	Toluène	Dioxane	THF	Acétone	Ethanol	Méthanol
λ_{max} (nm)	843	794	764	677	551	515
$E_T(30)$ ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)	33,9	36,0	37,4	42,2	51,9	55,4

A7. Liste d'abréviations :

OAc : acétate (ou éthanoate)

DIPEA : diisopropyléthylamine

HATU : hexafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

DMF : *N,N*-diméthylformamide

EtOAc : acétate d'éthyle

t.a : température ambiante

THF : tétrahydrofurane

rdt : rendement