74.02B

SESSION 2007

Filière BCPST

CHIMIE

Épreuve commune aux ENS de Paris, Lyon et Cachan

Durée : 4 heures

L'usage de calculatrices électroniques de poche à alimentation autonome, non imprimantes et sans documents d'accompagnement, est seul autorisé. Une seule calculatrice à la fois est admise sur la table ou le poste de travail et aucun échange n'est autorisé entre les candidats.

Cette épreuve est constituée de deux parties indépendantes. Les réponses devront être justifiées avec soin et concision en respectant la numérotation des questions.

Première partie : l'hémoglobine

L'hémoglobine, protéine allostérique responsable de la fixation et du transport du dioxygène, fut la première protéine dont on détermina la masse molaire et la structure tertiaire par cristallographie (prix Nobel de médecine accordé à Max Perutz en 1962). De nombreuses études sur son mécanisme de fixation du dioxygène permirent d'établir la coopérativité de ses sites actifs.

Dans un premier temps, on se propose d'étudier la structure des unités constitutives de l'hémoglobine (paragraphe 1). Puis, on montrera comment les modifications de pH engendrées par la fixation ou le relargage du dioxygène peuvent être régulées par la protéine (paragraphes 2 et 3). Enfin, on abordera le rôle coopératif des sites actifs de l'hémoglobine dans la fixation du dioxygène grâce à un suivi spectrophotométrique (paragraphe 4).

1- Analyse structurale de l'hémoglobine

1-1 L'hémoglobine est un tétramère résultant de l'association de quatre chaînes polypeptidiques (deux sous-unités α et deux sous-unités β). Chacune de ces chaînes provient de la condensation d'acides α-aminés naturels et est liée à un site actif appelé hème, responsable de la fixation du dioxygène.

1-1-1 Représenter en projection de Fischer la structure générale d'un acide α-aminé naturel de formule générale $H_2N\text{-}CHR\text{-}CO_2H$. Le groupe R désigne un groupe alkyle ou aryle.

1-1-2 Indiquer la nomenclature selon Fischer de ces acides α-aminés naturels.

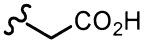
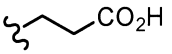
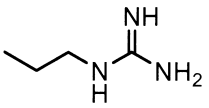
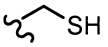
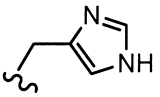
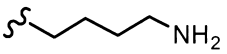
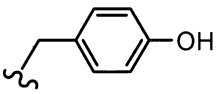
1-2 Chaque acide α-aminé est caractérisé par des valeurs de pKa et de pI (point isoélectrique).

1-2-1 Pour un acide α-aminé tel que la phénylalanine ($R= -CH_2C_6H_5$) où le groupe R ne contient pas d'unité ionisable, il existe deux couples acido-basiques de $pKa_1 = 1,83$ et $pKa_2 = 9,19$ respectivement. Identifier et nommer les fonctions chimiques responsables de l'acido-basicité de chaque couple.

1-2-2 Les acides α-aminés ionisables AA_i (c'est-à-dire lorsque R possède une fonction acide ou basique) constituant l'hémoglobine sont indiqués ci-dessous (Table 1) avec n_i représentant le nombre d'acides α-aminés AA_i présents dans l'hémoglobine. Grâce à leurs propriétés tampons, ces acides α-aminés aminés contribuent à réguler le pH sanguin entre 7,38 à 7,44 lors de phénomènes de fixation ou de relargage du dioxygène.

Pour ces études, on s'intéressera à l'hémoglobine bovine et on se limitera à un domaine de pH de 5,5 à 9,0.

Table 1 : Liste d'acides α-aminés ionisables constituant l'hémoglobine.

Acide aminé AA_i	Nombre unités n_i	Groupe R	pKa
acide aspartique (Asp)	34		2,1 ; 3,9 ; 9,8
acide glutamique (Glu)	26		2,1 ; 4,1 ; 9,5
arginine (Arg)	14		2,0 ; 9,0 ; 12,5
cystéine (Cys)	2		2,0 ; 8,0 ; 10,2
histidine (His)	32		1,8 ; 6,1 ; 9,2
lysine (Lys)	48		2,2 ; 9,0 ; 10,5
tyrosine (Tyr)	10		2,2 ; 9,1 ; 10,1

1-2-2-1 Rappeler la définition d'une solution tampon.

1-2-2-2 Parmi les trois pKa caractérisant les acides α-aminés Glu, Arg et Tyr de la Table 1, indiquer celui qui correspond au couple acido-basique du groupe R en le justifiant.

1-2-2-3 Donner la structure des couples acido-basiques correspondants.

1-2-3 Soit pI le point isoélectrique d'un acide α-aminé.

1-2-3-1 Définir le point isoélectrique pI d'un acide α-aminé.

1-2-3-2 Evaluer le pI de l'histidine.

2- Pouvoir tampon d'une solution modèle de dihydrogénophosphate de potassium

2-1 Avant de déterminer le pouvoir tampon de l'hémoglobine, on souhaite évaluer celui d'une solution modèle de dihydrogénophosphate de potassium KH_2PO_4. Pour ce faire, on part d'une solution de

phosphate de potassium K_3PO_4 qui sera acidifiée jusqu'à un pH de 2,4 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique HCl. On note :

- C_0 la concentration de la solution aqueuse de phosphate de potassium ($C_0 = 0{,}120$ mol.L^{-1}).
- V_0 le volume de la solution aqueuse de phosphate de potassium ($V_0 = 50{,}0$ mL).
- C_{HCl} la concentration de la solution d'acide chlorhydrique HCl ($C_{HCl} = 1{,}000$ mol.L^{-1}).
- V_{HCl} le volume versé de la solution d'acide chlorhydrique HCl à déterminer.

Déterminer le pH de la solution initiale de phosphate de potassium. On rappelle ci-dessous les valeurs des constantes des couples acide-base correspondants.

- couple H_3PO_4 / $H_2PO_4^-$: $pKa_1 = 2{,}2$;
- couple $H_2PO_4^-$ / HPO_4^{2-} : $pKa_2 = 7{,}2$;
- couple HPO_4^{2-} / PO_4^{3-} : $pKa_3 = 12{,}3$.

2-2 On cherche à déterminer le volume d'acide chlorhydrique V_{HCl} à ajouter pour abaisser le pH de la solution à 2,4.

2-2-1 Indiquer les trois réactions (1), (2) et (3) qui se produisent successivement lors de l'ajout d'acide chlorhydrique. Préciser et justifier si elles sont quantitatives. On notera n_1, n_2 et n_3 le nombre de moles d'acide chlorhydrique ajoutées pour chacune des réactions.

2-2-2 On note :

- n_0 le nombre total de moles en espèces phosphorées de la solution.
- n_0' le nombre de moles de phosphate de potassium initialement présentes dans cette solution.

Calculer n_0' et n_0.

2-2-3 Exprimer n_1, n_2 en fonction respectivement de n_0' et n_0.

2-2-4 Montrer que n_3 peut s'exprimer en fonction de n_0, Ka_1 et h, concentration finale en H_3O^+. On supposera négligeable la réaction de dissociation de H_3PO_4, suffisamment concentré.

2-2-5 Calculer n_3.

2-2-6 En s'aidant des réponses aux questions précédentes, calculer le volume total V_{HCl} de la solution d'acide chlorhydrique versé.

2-3 Indiquer la nature des espèces prépondérantes pour la solution à pH 2,4.

2-4 En déduire la valeur des concentrations des deux espèces acido-basiques prédominantes à la fin de l'ajout d'acide chlorhydrique.

2-5 À partir de cette solution, on souhaite déterminer le pouvoir tampon S_{exp} du dihydrogénophosphate de potassium KH_2PO_4 sur la gamme de pH [5,5-9,0]. Pour ce faire, on alcalinise progressivement la solution acide précédente à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium NaOH jusqu'à pH 9,0.

2-5-1 Tracer approximativement l'évolution du pH de la solution acide obtenue en 2-1 en fonction du nombre d'équivalents x d'hydroxyde de sodium versés. On définit x = nombre de moles de NaOH versées / nombre total de moles en espèces phosphorées. On précisera les pH pertinents aux équivalences et demi-équivalences ainsi que les valeurs de x correspondantes.

2-5-2 Expérimentalement, on relie le pouvoir tampon d'une substance au nombre de sites tampons S_{exp} qu'elle contient. On définit S_{exp} par le rapport suivant :

$$S_{exp} = (n_T - n_R)/n_{tampon}$$

n_T désigne le nombre de moles d'hydroxyde de sodium réagissant au cours du dosage avec tous les acides présents dans le milieu.

n_R représente le nombre de moles d'hydroxyde de sodium réagissant au cours du dosage uniquement avec les ions H_3O^+ présents dans le milieu.

n_{tampon} représente le nombre total de moles d'espèces tampons présentes dans le milieu.

2-5-2-1 Indiquer la réaction de dosage qui prédomine sur chacun des domaines de pH [2,4-5,5] et [5,5-9,0].

2-5-2-2 Calculer le nombre total n_T de moles d'hydroxyde de sodium versées sur le domaine de pH [5,5-9,0]. On note :

- C_{NaOH} la concentration de la solution d'hydroxyde de sodium ($C_{NaOH} = 0{,}300$ mol.L^{-1})
- V^1_{NaOH} le volume de la solution d'hydroxyde de sodium ajouté pour atteindre un pH égal à 5,5 ($V_{NaOH} = 8{,}0$ mL) ;
- V_{NaOH} le volume total de la solution d'hydroxyde de sodium ajouté pour atteindre un pH égal à 9 ($V_{NaOH} = 28$ mL).

2-5-2-3 Déterminer le nombre de moles en H_3O^+ de la solution à pH = 5,5 et pH = 9,0.

2-5-2-4 En déduire le nombre de moles n_R d'hydroxyde de sodium ayant réagi sur le domaine de pH [5,5-9,0].

2-5-2-5 Calculer le nombre de moles n_{tampon} d'espèces tampon présentes dans la solution à pH = 5,5.

2-6 Calculer la valeur du pouvoir tampon S_{exp}. Commenter.

3- Pouvoir tampon d'une solution d'hémoglobine

On souhaite comparer le pouvoir tampon de l'hémoglobine à celui du dihydrogénophosphate de potassium. On réitère le protocole précédent :

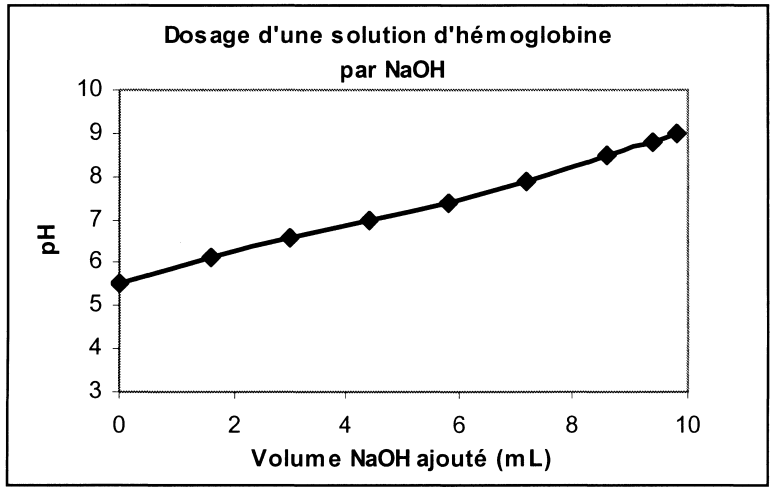
- une solution de 2,0 g d'hémoglobine bovine et de 4,0 g de chlorure de sodium NaCl dans un volume V_0 d'eau est d'abord acidifiée jusqu'à pH = 5,5 par ajout d'un volume V_{HCl} d'acide chlorhydrique de concentration 1,0 $mol.L^{-1}$.
- on ajoute un volume V_{NaOH} d'une solution d'hydroxyde de sodium de concentration C_{NaOH} pour atteindre un pH de 9,0. On obtient la courbe de dosage suivante sur le domaine de pH 5,5 à 9,0 (Graphe 1).

On donne : $V_0 = 100,0$ mL

$C_{HCl} = 1,000$ $mol.L^{-1}$ et $V_{HCl} = 0,4$ mL.

$C_{NaOH} = 0,1$ $mol.L^{-1}$ et $V_{NaOH} = 9,8$ mL.

Masse molaire de l'hémoglobine bovine $M_{Hb} = 64\ 500$ $g.mol^{-1}$.



Graphe 1 : Courbe de dosage basique d'une solution d'hémoglobine

3-1 Quel rôle peut jouer le chlorure de sodium ?

3-2 D'après le Graphe 1, que peut-on dire du pouvoir tampon de l'hémoglobine ?

3-3 En déduire de la même façon qu'à la question 2, le pouvoir tampon de l'hémoglobine S_{exp} sur le domaine de pH [5,5-9,0]. On précisera tour à tour, les valeurs de n_T, n_R et n_{tampon}.

3-4 Que conclure quant aux pouvoirs tampons relatifs du dihydrogénophosphate et de l'hémoglobine ?

3-5 En réalité, les acides aminés ionisables regroupés dans la Table 1 ne participent pas de manière équivalente au pouvoir tampon de l'hémoglobine sur le domaine de pH [5,5-9,0]. Le nombre théorique de sites tampons jouant véritablement leur rôle dans ces conditions est défini par :

$$S_{th} = \sum_i (n_i \times \Delta\rho_i)$$

avec $\Delta\rho_i = \rho_i(pH_2) - \rho_i(pH_1)$; ici $pH_1 = 5,5$ et $pH_2 = 9,0$.

$\rho_i(pH)$: fraction d'acides α-aminés AA_i ionisés pour un pH donné.

n_i : nombre d'acides α-aminés AA_i présents dans l'hémoglobine (voir Table 1).

3-5-1 Montrer que sur le domaine de pH [5,5-9,0], la fraction $\rho_i(pH)$ d'acide α-aminé AA_i ionisé peut s'exprimer en fonction du pKa du groupe R et du pH de la solution selon :

$$\rho_i(pH) = \frac{10^{pH-pKa}}{1+10^{pH-pKa}}$$

3-5-2 On cherche à calculer la valeur de $\Delta\rho_i$ pour l'histidine sur le domaine de pH [5,5-9,0].

3-5-2-1 Déterminer les valeurs $\rho_i(pH)$ pour l'histidine pour les pH 5,5 et 9,0.

3-5-2-2 En déduire la valeur $\Delta\rho_i$ de l'histidine ionisée sur le domaine de pH [5,5-9,0].

3-5-2-3 Calculer le nombre d'unités ionisées d'histidine dans l'hémoglobine sur ce domaine de pH.

3-5-3 A l'aide de la Table 2 regroupant les valeurs $\Delta\rho_i$ pour les acides α-aminés AA_i de l'hémoglobine sur le domaine de pH [5,5-9,0], calculer la valeur du nombre théorique de sites tampons S_{th}.

Table 2 : Valeurs de $\Delta\rho_i$ (en %) pour les acides α-aminés AA_i sur le domaine de pH [5,5-9,0]

AA_i	**Asp**	**Glu**	**Arg**	**Cys**	**His**	**Lys**	**Tyr**
$\Delta\rho_i$ %	2,4	3,8	$3,2.10^{-2}$	91	?	3,1	7,4

3-6 Comparer et commenter la valeur de S_{th} par rapport à celle trouvée pour S_{exp}.

3-7 Quelles réactions parasites, négligées ici, pourraient être à l'origine des écarts entre résultats théoriques et expérimentaux ?

4- Analyse du mécanisme de fixation du dioxygène par spectrophotométrie d'absorption

La molécule d'hémoglobine, non oxygénée, est appelée déoxyhémoglobine. Elle peut fixer quatre molécules de dioxygène grâce à ses quatre sites actifs selon la réaction :

déoxyhémoglobine + $4O_2$ → oxyhémoglobine

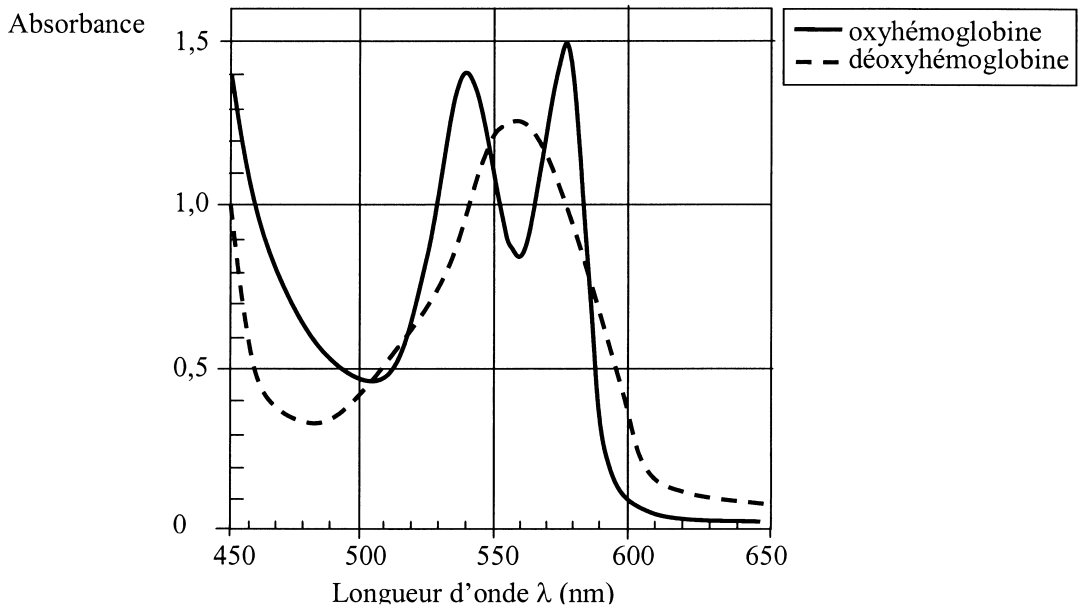
Chacun de ses sites est constitué d'un ion fer(II) coordiné entre autres à une porphyrine, ligand chélatant hétérocyclique. On notera :

- Hb la forme non oxygénée (déoxyhémoglobine).
- $Hb(O_2)_4$ la forme totalement oxygénée (oxyhémoglobine).
- $Hb(O_2)_x$ la forme partiellement oxygénée pour une pression en dioxygène donnée pO_2, avec x nombre de molécules de dioxygène fixées par molécule d'hémoglobine.

4-1 Préciser la structure électronique de l'ion fer(II) (Z = 26) présent dans l'hémoglobine.

4-2 Quelles valeurs peut prendre le coefficient x dans la formule $Hb(O_2)_x$? Expliquer.

4-3 On enregistre les spectres d'absorption visible d'une solution saline de Hb et d'une solution saline de $Hb(O_2)_4$ de concentrations 10^{-4} mol.L^{-1}. On prendra des cuves de spectrophotométrie de chemin optique ℓ = 1 cm (Graphe 2).



Graphe 2 : Spectres d'absorption visible de solutions salines de Hb et $Hb(O_2)_4$.

4-3-1 Quelle loi permet de relier l'absorbance à la concentration d'une espèce en solution ? On définira précisément chaque terme de cette loi, son unité et sa dépendance éventuelle vis-à-vis d'autres facteurs.

4-3-2 Quelles sont les limites de validité de cette loi ?

4-3-3 À l'aide du Graphe 2, montrer en quoi la spectrophotométrie d'absorption visible est appropriée pour le suivi de la réaction d'oxygénation de l'hémoglobine.

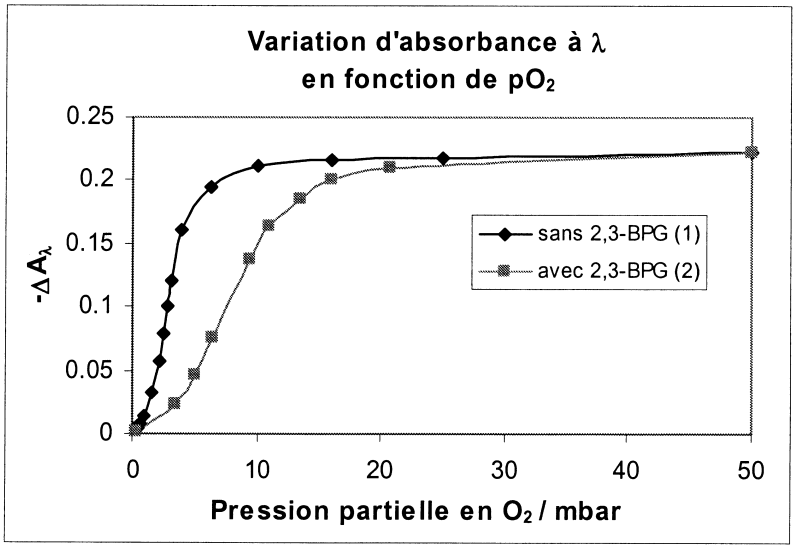
4-3-4 Quelle longueur d'onde λ apparaît la plus pertinente pour un tel suivi ?

4-3-5 À partir des deux spectres tracés, déterminer la différence $\Delta\varepsilon_\lambda = \varepsilon_\lambda' - \varepsilon_\lambda$ où ε_λ et ε_λ' désignent respectivement les coefficients d'absorption molaire de la déoxyhémoglobine et de l'oxyhémoglobine à la longueur d'onde λ déterminée à la question 4-3-4.

4-4 On étudie ici le mécanisme de fixation du dioxygène par deux solutions de déoxyhémoglobine, la première en absence de 2,3-biphosphoglycérate (2,3-BPG) (solution 1) et la seconde en présence de 2,3-BPG (solution 2). Pour toutes ces expériences, on prendra une solution de déoxyhémoglobine de concentration initiale 6.10^{-5} mol.L^{-1} et on considèrera constante la concentration en hémoglobine totale.

Chaque solution est exposée à des pressions partielles de dioxygène pO_2 croissantes. On mesure alors la différence d'absorbance ΔA_λ entre une solution oxygénée et la solution initiale (λ désigne la longueur d'onde déterminée à la question 4-3-4).

On trace les courbes - $\Delta A_\lambda = f(pO_2)$ pour les solutions 1 et 2 (Graphe 3).



Graphe 3 : Variation d'absorbance des solutions 1 et 2 à λ en fonction de pO_2.

4-4-1 Commenter la forme des courbes obtenues.

4-4-2 L'action du 2,3-BPG catalyse-t-elle ou inhibe-t-elle la fixation du dioxygène par l'hémoglobine ? Justifier.

4-4-3 Au cours des expériences précédentes, on suppose que deux espèces seulement coexistent : la déoxyhémoglobine Hb et l'hémoglobine partiellement oxygénée $Hb(O_2)_x$ de coefficients d'absorption molaire respectifs ε_λ , ε_λ^x à la longueur d'onde d'absorption λ. On notera désormais ces espèces Hb et Hb_x.

4-4-3-1 Exprimer $[Hb_x]$ concentration en $Hb(O_2)_x$ en fonction de ΔA_λ, ε_λ , ε_λ^x et ℓ. On notera $[Hb]_0$ la concentration initiale en déoxyhémoglobine.

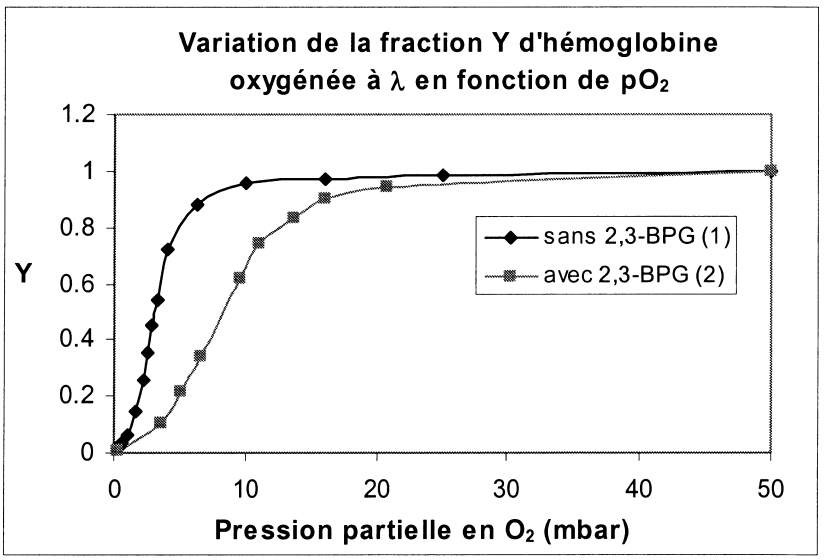
4-4-3-2 Quelle hypothèse fait-on sur les propriétés spectroscopiques des différentes espèces Hb_x pour pouvoir recourir à l'expression simplifiée ci-dessus ?

4-5 On définit Y la fraction d'hémoglobine oxygénée (ou encore fraction de saturation).

4-5-1 Exprimer Y en fonction de $[Hb_x]$.

4-5-2 En déduire une expression permettant de relier cette fraction Y à la variation d'absorbance expérimentale ΔA_λ.

4-5-3 On trace les courbes $Y = f(pO_2)$ en absence et en présence de 2,3-BPG (Graphe 4).



Graphe 4 : Variation de Y pour des solutions 1 et 2 en fonction de pO_2.

4-5-3-1 A l'aide du Graphe 4, calculer la fraction de dioxygène relargué au niveau des muscles en absence et en présence de 2,3-BPG. On supposera la pression partielle au sein des muscles égale à $pO_2 = 5$ mbar tandis qu'elle est de 50 mbar dans les poumons.

4-5-3-2 La présence de 2,3-BPG dans les cellules est-elle nécessaire ou superflue pour permettre une oxygénation suffisante des muscles ?

4-6 Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour interpréter la variation de la fonction de saturation Y en fonction de la pression partielle de dioxygène pO_2. On adopte ici le modèle empirique de Hill qui considère l'équilibre :

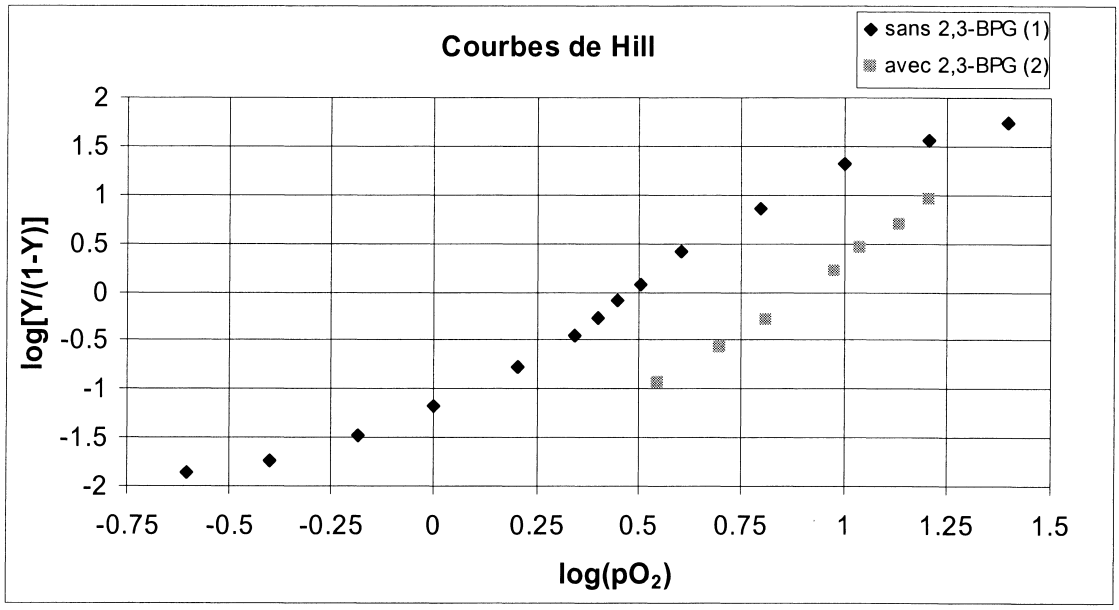
$Hb_x \leftrightarrows Hb + x\ O_2$ avec Kd constante de dissociation associée et x nombre de moles de dioxygène fixées.

4-6-1 Exprimer la fraction Y d'hémoglobine oxygénée en fonction de pO_2, Kd et p° pression standard.

4-6-2 Montrer que l'expression $\log\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = f[\log(pO_2)]$ permet de déterminer le coefficient x également nommé coefficient de Hill.

4-6-3 Pour quelle valeur de Y la courbe $f[\log(pO_2)]$ croise-t-elle l'axe des abscisses ? Interpréter cette valeur en terme de pression partielle en dioxygène.

4-6-4 On trace le graphe $\log\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = f[\log(pO_2)]$ pour les solutions 1 et 2 (Graphe 5).



Graphe 5 : Courbes de Hill pour les solutions 1 et 2.

4-6-4-1 Sur le Graphe 5, tracer pour la solution 1 les droites permettant de déterminer le coefficient de Hill pour les régions de basse (région a), moyenne (région b) et forte (région c) pression partielle en dioxygène.

4-6-4-2 La pente aux deux extrémités de la courbe en absence de 2,3-BPG est égale à 1. Estimer les constantes de dissociation Kd à ces deux extrémités.

4-6-4-3 Commenter ces deux valeurs.

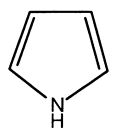
4-6-4-4 Déterminer graphiquement la valeur du coefficient de Hill pour l'hémoglobine en absence et en présence de 2,3-BPG pour la zone (b).

4-6-4-5 Cette valeur est-elle en contradiction avec le nombre maximal de molécules de O_2 que peut fixer l'hémoglobine ?

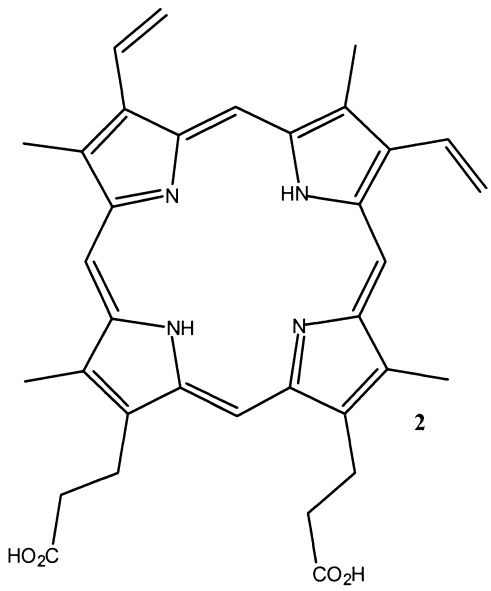
4-6-4-6 Conclure sur la coopérativité de l'hémoglobine en absence et en présence de 2,3-BPG.

Deuxième partie : le pyrrole en chimie organique

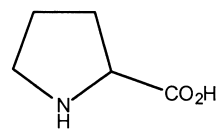
Le pyrrole **1** constitue de par sa réactivité un composé très important en chimie organique en tant qu'intermédiaire de synthèse. Ce motif pyrrole ainsi que son analogue hydrogéné la pyrrolidine, interviennent également dans la structure de nombreux composés naturels comme la porphyrine **2** de l'hémoglobine et la proline **3**.



1



2



3

On se propose d'étudier les propriétés du pyrrole **1** (paragraphes 5 et 6) ainsi que quelques voies de synthèse de pyrroles (paragraphes 7 et 8). Nous verrons ensuite son utilité en biochimie au travers des synthèses d'une porphyrine (paragraphe 9) et de la proline **3** (paragraphe 10).

5- Propriétés physico-chimiques

5-1 Le pyrrole **1** est peu stable ; il convient de le purifier avant son utilisation en synthèse. Sachant que ce composé est un liquide dans les conditions normales de pression et de température, proposer une méthode de purification du pyrrole **1**.

5-2 Aromaticité

5-2-1 Donner la définition d'un composé aromatique.

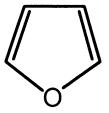
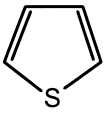
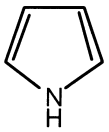
5-2-2 Proposer une méthode physico-chimique permettant de détecter l'aromaticité d'un composé.

5-2-3 Le pyrrole **1** est-il aromatique ? Justifier.

5-3 Comparaison d'aromaticité

On donne les valeurs des énergies de résonance pour les composés suivants (Table 3) :

Table 3 : Énergies de résonance pour les composés **1**, **4**, **5** et **6**.

Composé	**Énergie de résonance (kJ.mol^{-1})**	**Composé**	**Énergie de résonance (kJ.mol^{-1})**
 **4** furane	65-95	 **5** thiophène	120
 **1** pyrrole	100	**6** benzène	153

5-3-1 Donner la définition de l'énergie de résonance.

5-3-2 Quel est le composé le plus aromatique parmi les composés de la Table 3 ? Justifier.

5-3-3 Justifier le classement des énergies de résonance pour le furane **4**, le thiophène **5** et le pyrrole **1** sachant que les électronégativités dans l'échelle de Pauling des atomes d'azote, d'oxygène et de soufre sont : $\chi(N) = 3,0$; $\chi(O) = 3,4$; $\chi(S) = 2,6$.

5-4 Spectroscopie R.M.N. du pyrrole **1**

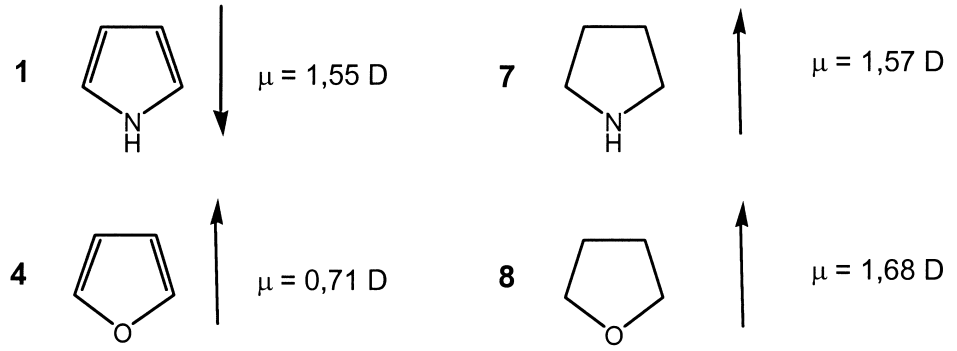
Les protons portés par les atomes de carbone du pyrrole **1** résonnent en spectroscopie R.M.N. du proton à 6,2 ppm et 6,7 ppm par rapport au tétraméthylsilane Me_4Si (noté TMS).

5-4-1 Citer deux raisons pour lesquelles on utilise le TMS comme référence en R.M.N. du proton.

5-4-2 Justifier la présence de trois signaux observés pour le spectre R.M.N. du proton du pyrrole **1**.

5-4-3 Sachant que les protons du benzène résonnent sous la forme d'un singulet à 7,2 ppm, commenter les valeurs des déplacements chimiques observés pour les protons du cycle du pyrrole **1**.

5-5 On donne ci-dessous les moments dipolaires μ du pyrrole **1**, de la pyrrolidine **7** et de leurs analogues oxygénés, le furane **4** et le tétrahydrofurane **8**.



5-5-1 Donner la définition du moment dipolaire d'une molécule.

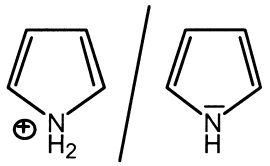
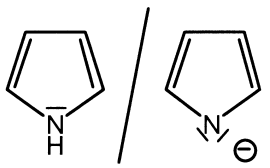
5-5-2 En vous appuyant sur des effets électroniques, justifier les valeurs relatives des moments dipolaires pour le furane **4** et le tétrahydrofurane **8**.

5-5-3 Justifier le sens inverse des moments dipolaires pour le pyrrole **1** et la pyrrolidine **7**.

6- Réactivité du pyrrole

6-1 On donne dans la Table 4 les pKa des couples acides / bases suivants (R^1 et R^2 étant des groupes alkyles) :

Table 4 : pKa de différents couples acide / base.

	Couples acide / base	**pKa**
(a)		-4
(b)	$R^1R^2NH_2^+$ / R^1R^2NH	10-11
(c)		17
(d)	R^1R^2NH / $R^1R^2N^-$	~ 30

Expliquer les différences de pKa entre les couples acide / base (a) et (b) d'une part et (c) et (d) d'autre part.

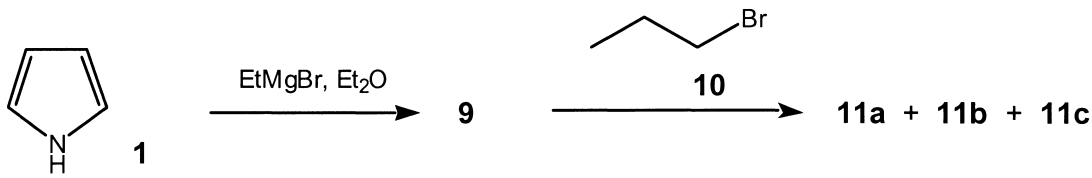
6-2 En général, les pyrroles ne réagissent pas avec les nucléophiles. Proposer une explication.

6-3 Le pyrrole **1** peut subir des substitutions électrophiles en présence d'un électrophile E^+. On obtient *a priori* deux isomères.

6-3-1 Donner la structure de ces deux isomères. Quelle est leur relation d'isomérie ?

6-3-2 Préciser l'isomère majoritaire. Justifier.

6-4 Traité par du bromure d'éthylmagnésium EtMgBr, le pyrrole **1** conduit à **9** puis, après action du 1-bromopropane **10**, à un mélange de 3 isomères **11a**, **11b** et **11c**.



6-4-1 Donner la structure de **9** ainsi que l'équation chimique de la réaction de transformation de **1** en **9**.

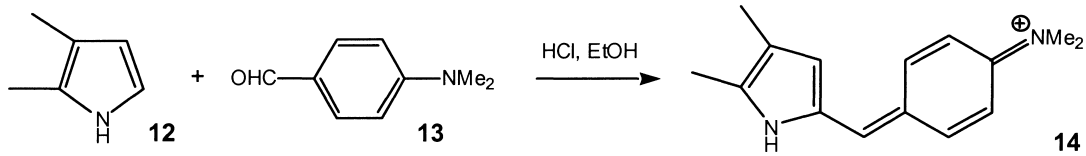
6-4-2 Préciser la nature de la réaction permettant la transformation de **9** en **11a**, **11b** et **11c**.

6-4-3 Quelle est l'utilité de cette première étape (transformation de **1** en **9**) ?

6-4-4 Quel est l'avantage d'utiliser EtMgBr plutôt qu'un autre organomagnésien tel que le bromure de phénylmagnésium PhMgBr ?

6-4-5 Donner la structure des isomères **11a**, **11b** et **11c**.

6-5 Les pyrroles non substitués en α de l'atome d'azote comme le 2,3-diméthylpyrrole **12** réagissent avec le *p*-diméthylaminobenzaldéhyde **13** en milieu acide pour conduire à un iminium de coloration rouge-violet **14**. Il s'agit du test d'Ehrlich. Cette réaction implique une addition nucléophile du pyrrole **12** sur l'aldéhyde **13**.



6-5-1 Quel est le rôle de l'acide chlorhydrique ?

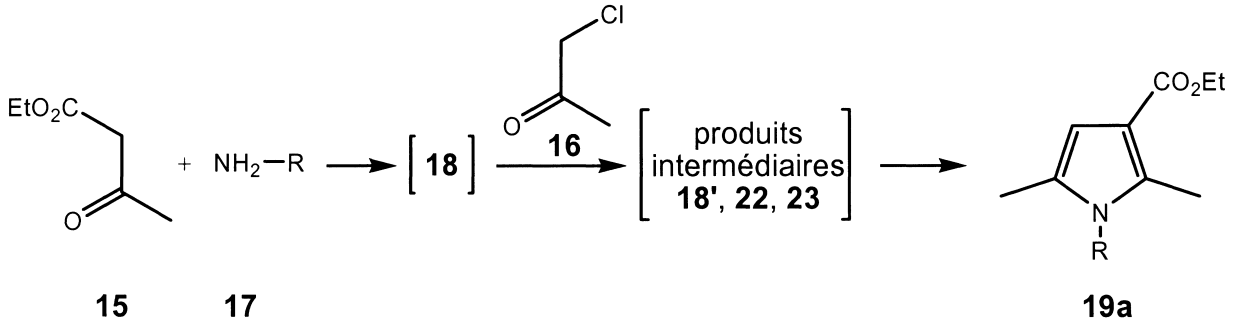
6-5-2 Proposer un mécanisme pour la formation de l'iminium **14**.

6-5-3 Pourquoi le composé **14** est-il coloré ?

7- Synthèse de pyrrole selon la méthode de Hantzsch

On se propose d'étudier ici la synthèse d'un pyrrole en utilisant les conditions de Hantzsch.

Cette synthèse consiste à faire réagir ensemble trois composés : un ester β-cétonique **15**, une α-halogénocétone **16** et une amine primaire **17**. On obtient le pyrrole **19a** après purifications usuelles.



15 **17** **19a**

Le mécanisme de cette réaction peut être décomposé en plusieurs étapes que l'on se propose d'étudier ici. La première étape communément admise fait intervenir la réaction entre l'ester β–cétonique **15** et l'amine primaire **17** pour conduire à une imine **18**. Cette dernière réagit avec l'halogénure **16** pour former au final **19a**.

7-1 Formation d'imine

La première réaction est une condensation entre une amine primaire RNH_2 **17** et un dérivé carbonylé **20** de formule générale $R_1R_2C{=}O$. Cette réaction de condensation peut se faire sous catalyse acide et conduit à une imine **21** (composé possédant une liaison C=N) ainsi qu'à la formation d'eau.

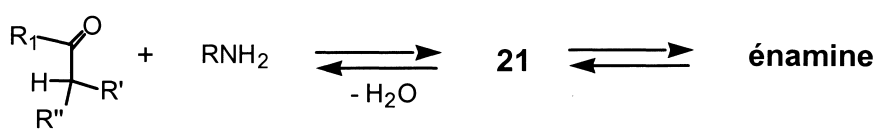
7-1-1 Donner la structure de Lewis de l'imine **21** ainsi que l'équation chimique de sa formation.

7-1-2 L'imine **21** peut exister sous la forme de deux stéréoisomères. Dessiner ces stéréoisomères.

7-1-3 Préciser le stéréoisomère majoritaire dans le cas où **17** est la 2-propylamine et **20** la 3,3-diméthylbutan-2-one.

7-2 Tautomérie imine-énamine

Lorsque le dérivé carbonylé initial possède un proton en α de la fonction carbonyle, l'imine correspondante **21** est en équilibre avec une forme tautomère appelée énamine.



20

Par analogie avec la tautomérie céto-énolique, donner la structure de l'énamine et préciser ses sites nucléophiles.

7-3 Justifier que le site le plus électrophile du composé **15** est l'atome de carbone de la fonction cétone et non celui de la fonction ester.

7-4 En vous inspirant de la question 7-1, donner la structure de l'imine intermédiaire **18**.

7-5 Lors de la réaction de Hantzsch, la seconde étape est la réaction d'un tautomère **18'** de l'imine **18** sur l'halogénure **16** pour conduire à la formation d'acide chlorhydrique et d'un intermédiaire **22** qui se cyclise pour donner le composé **23**. Ce dernier évolue de façon concertée vers la formation du pyrrole **19a**.

7-5-1 Donner la structure de **18'** et justifier sa stabilité.

7-5-2 Préciser les deux sites réactifs électrophiles pour **16** et nucléophiles pour **18'**.

7-5-3 Sachant que **23** présente en spectroscopie infrarouge une large bande de vibration centrée vers 3300 cm^{-1}, donner sa structure et son mécanisme de formation à partir de **18'**.

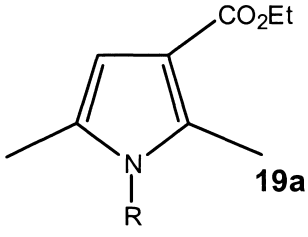
7-5-4 Formation du pyrrole **19a**.

7-5-4-1 Proposer un mécanisme de formation du pyrrole **19a** à partir de **23**.

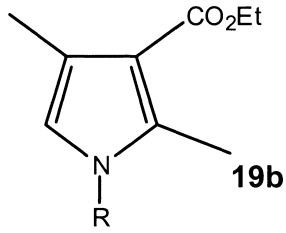
7-5-4-2 À quelle grande famille de réactions appartient la transformation de **23** en **19a** ?

7-5-4-3 Quelle en est la force motrice?

7-6 À la fin de la synthèse on isole en fait un mélange de pyrroles **19a** et **19b**.



19a



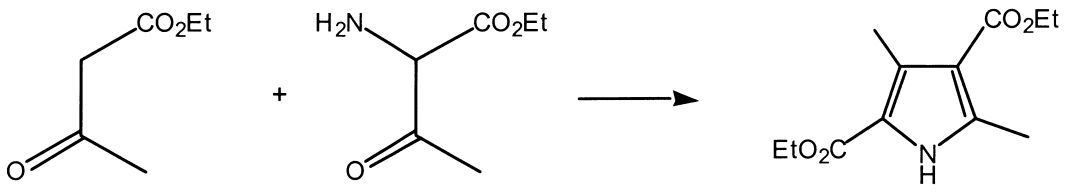
19b

Quel est le site nucléophile de **18'** réagissant avec **16** à l'origine de la formation de **19b** ?

8- Synthèse de pyrrole selon la méthode de Knorr

On souhaite étudier la synthèse de pyrrole utilisant les conditions de Knorr.

Au cours de cette synthèse un β-cétoester **15** et une α-aminocétone **24** réagissent ensemble pour conduire au pyrrole **25** :



15 **24** pyrrole de Knorr **25**

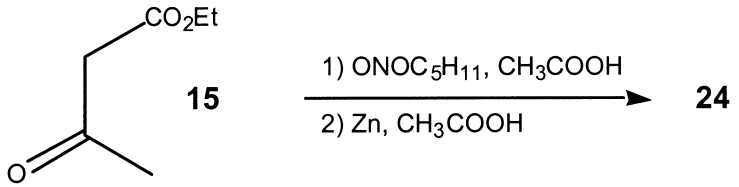
8-1 L'α-aminocétone **24** est en général conservée sous forme de sel de chlorhydrate en raison de sa facile autocondensation qui conduit à la formation de dihydropyrazine **26** (cycle à six centres comportant deux atomes d'azote) et d'eau.

8-1-1 Donner la structure de **26**.

8-1-2 Expliquer en quoi le fait d'être sous forme de sel de chlorhydrate permet d'éviter cette réaction de condensation.

8-2 Préparation de l'α-aminocétone **24**

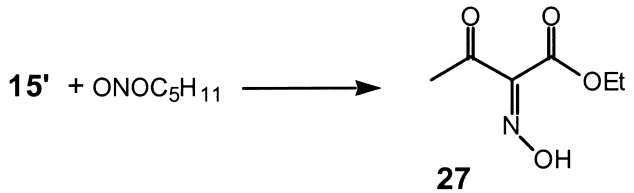
La synthèse de **24** peut être réalisée à partir de **15** en deux étapes selon le schéma réactionnel suivant :



8-2-1 Le β-cétoester **15** existe en milieu acide en équilibre avec deux formes tautomères **15'** et **15"**. Donner la structure de ces deux tautomères.

8-2-2 Écrire une structure de Lewis du 1-nitrosooxypentane $ONOC_5H_{11}$.

8-2-3 La réaction entre **15'** et $ONOC_5H_{11}$ conduit intermédiairement à un composé nitroso qui se stabilise sous forme d'une oxime **27** (formation d'une liaison $R^1R^2C{=}NOH$). Proposer un mécanisme de formation de **27**.



8-2-4 Le passage de **27** à **24** est une réaction d'oxydoréduction faisant intervenir les couples Zn^{2+}_{aq} / Zn et oxime **27** /amine **24**.

8-2-4-1 Écrire les demi-équations d'oxydoréduction correspondant à ces deux couples.

8-2-4-2 En déduire l'équation d'oxydoréduction de transformation de **27** en **24**.

8-3 L'α-aminocétone **24** réagit avec le β-cétoester **15** pour conduire au pyrrole de Knorr **3**.

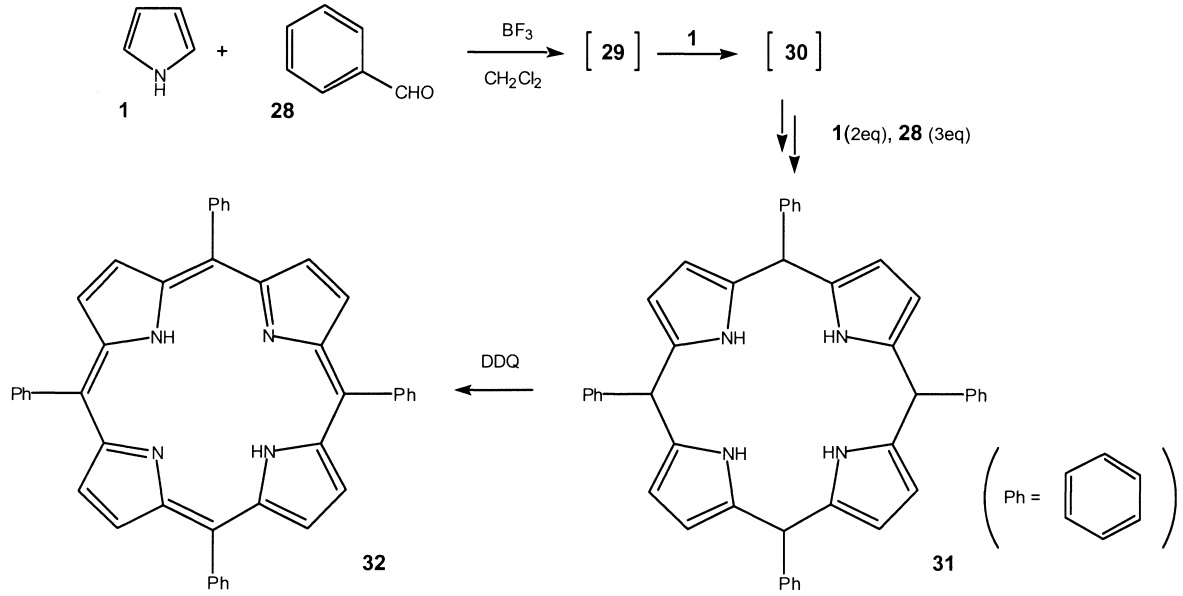
8-3-1 Le pH optimal pour réaliser cette réaction est de 5. À pH 4 ou 6, le rendement de la synthèse est extrêmement faible. Proposer une explication.

8-3-2 À l'aide des réponses aux questions 7-2, 7-3 et par analogie avec la synthèse de Hantzsch, proposer un mécanisme de formation de **25**. On précisera les intermédiaires formés ainsi que l'étape motrice de la réaction.

9- Synthèse d'une porphyrine symétrique selon la méthode de Lindsey

Les porphyrines, macrocycles tétrapyrroliques aromatiques, sont des molécules très largement représentées en biologie. Cette partie a pour objet la synthèse de la méso-tétraphénylporphyrine **32** en deux étapes selon la méthode de Lindsey.

Il s'agit de placer en solution dans du dichlorométhane anhydre des quantités stochiométriques de pyrrole **1** et de benzaldéhyde **28**. En présence d'une quantité catalytique de trifluorure de bore BF_3, il y a formation intermédiaire du porphyrinogène **31** qui donne la porphyrine **32** après oxydation par la 2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone (DDQ).



9-1 Le pyrrole **1** réagit en présence de BF_3 avec le benzaldéhyde **28** pour conduire à un iminium **29** de formule brute $C_{11}H_{10}N^+$.

9-1-1 Quel est le rôle du trifluorure de bore ?

9-1-2 En vous aidant du mécanisme pour le test d'Erhlich (6-5), donner la structure du composé **29** ainsi que le mécanisme de sa formation.

9-2 Écrire une forme mésomère de **29** faisant apparaître un carbocation. Justifier la stabilité de ce carbocation.

9-3 Le composé **29** réagit avec une deuxième molécule de pyrrole **1** pour conduire à un intermédiaire cationique. Ce dernier se transforme en composé **30** après départ d'un proton H^+.

En utilisant les résultats de la question 6-3, donner les structures du cation intermédiaire et du composé **30**.

9-4 Après additions successives de trois équivalents de benzaldéhyde et de deux équivalents de pyrrole sur **30**, on obtient selon un mécanisme similaire le macrocycle porphyrinogène **31**. Le composé **31** est oxydé par du DDQ pour donner au final la porphyrine **32**.

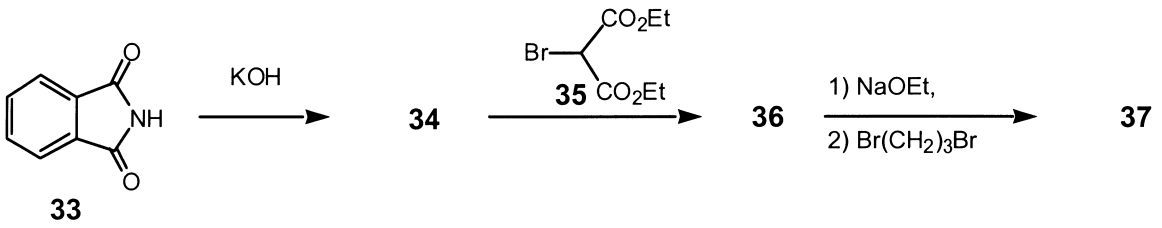
9-4-1 Écrire les demi-équations d'oxydo-réduction associées aux couples DDQ/$DDQH_2$ et **32**/**31**.

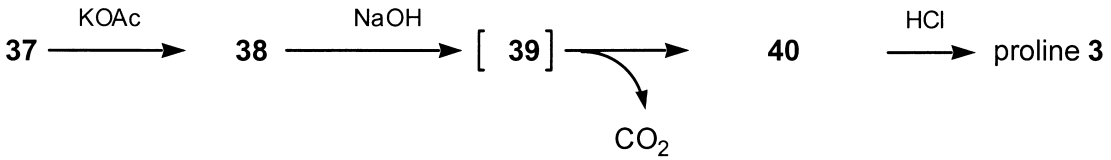
9-4-2 Donner l'équation d'oxydoréduction correspondante.

9-5 Le spectre R.M.N. du proton de la porphyrine **32** présente trois signaux situés par rapport au TMS à 8,9 ppm (singulet, 8 H), 7,0 ppm (massif, 20 H), et à –2,8 ppm (singulet, 2 H). Attribuer ces signaux.

10- Synthèse de la proline 3

La (L)-proline est le seul acide α-aminé essentiel cyclique possédant une fonction amine secondaire. On se propose ici d'étudier l'une de ses synthèses selon le schéma réactionnel suivant :





10-1 Le phtalimide **33** réagit avec l'hydroxyde de potassium selon une réaction acide-base. L'anion formé **34** réagit avec le monobromomalonate d'éthyle **35** pour former le composé **36**.

10-1-1 Donner la structure de **34** et justifier sa stabilité.

10-1-2 Quel type de mécanisme est mis en jeu lors de la formation de **36** ?

10-1-3 Donner la structure de **36**.

10-2 Le dérivé **36** est traité par l'éthylate de sodium NaOEt avant addition sur un excès de 1,3-dibromopropane. Après purification, on isole le dérivé **37** de formule brute $C_{18}H_{20}BrNO_6$.

10-2-1 Proposer une méthode pour former NaOEt.

10-2-2 Donner la structure de **37** ainsi que son mécanisme de formation.

10-2-3 Pourquoi faut-il utiliser un excès de 1,3-dibromopropane ?

10-3 Une solution dans l'acétone du composé **37** est traitée par de l'acétate de potassium pour conduire à la formation de **38** et de bromure de potassium.

10-3-1 Donner la structure de **38**.

10-3-2 Quelle est la nature de la réaction mise en jeu lors de la transformation de **37** en **38** ? Justifier l'utilisation de l'acétone comme solvant.

10-4 Une solution alcoolique d'hydroxyde de sodium et du composé **38** est chauffée à reflux pour conduire à **39** qui se transforme en **40** avec dégagement de dioxyde de carbone.

10-4-1 Quelle est l'action de l'hydroxyde de sodium sur **38** ?

10-4-2 Donner les structures des composés **39** et **40**.

10-5 Sous l'action d'acide chlorhydrique, le dérivé **40** se cyclise en formant la proline **3** et de l'eau.

10-5-1 Quelle est l'action de l'acide chlorhydrique sur le dérivé **40** ?

10-5-2 Comment favoriser la formation de la proline à partir de **40** ?

10-6 Cette synthèse de la proline est-elle énantiosélective ? Justifier.

10-7 La (L)-(−)-proline possède un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ égal à -85 $°g^{-1}.mL.dm^{-1}$.

10-7-1 Représenter la (L)-(−)-proline en perspective. Déterminer la configuration absolue de l'atome de carbone chiral.

10-7-2 Comment déterminer $[\alpha]_D$? Que signifie le signe (−) dans la notation (L)-(−)-proline ?

10-7-3 Lors d'une synthèse énantiosélective de la (L)-(−)proline on obtient en fin de synthèse un mélange des deux énantiomères avec un excès énantiomérique ee. La mesure du pouvoir rotatoire d'une solution de ce mélange dans l'eau à 200 $g.L^{-1}$ dans une cuve de 20 cm donne un angle de déviation α de -30,6 °. Préciser la loi reliant le pouvoir rotatoire d'une solution à sa concentration et indiquer l'unité pour chaque terme.

10-7-4 Pour un mélange de deux énantiomères R et S, l'excès énantiomérique ee est défini par :

$ee = |[R]-[S]| / ([R] + [S])$

où [R] et [S] représentent les concentrations de chacun des deux énantiomères.

Calculer l'excès énantiomérique ee obtenu pour cette synthèse énantiosélective.