

DS1 – Solutions (PCSI) + Complexes (PC) Chimie organique (PCSI)

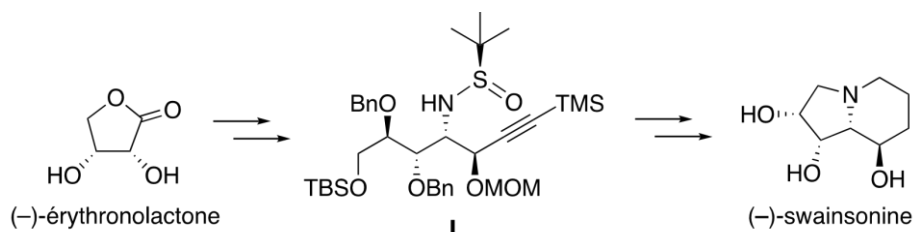


Chaque problème sera rédigé sur une copie spécifique.

PCX2 : le numéro du candidat sera clairement indiqué dans le coin supérieur de la copie.

1 – Synthèse asymétrique de la (–)-swainsonine

La (–)-swainsonine est un alcaloïde toxique présent dans plusieurs espèces de plantes à fleurs de l'ouest de l'Australie et du sud des États-Unis d'Amérique qui sont responsables de l'intoxication des bétails. De nombreux groupes de recherche à travers le monde ont mis au point des synthèses de cette espèce afin d'étudier sa bioactivité. Ce problème s'intéresse à la synthèse asymétrique de la (–)-swainsonine à partir de la (–)-érythrone commerciale *via* l'intermédiaire **I** (*Organic Letters* **2011**, 13, 6452) :



Les deux parties de ce problème sont indépendantes et le candidat est libre de les traiter dans l'ordre qu'il souhaite. Pour l'écriture des mécanismes réactionnels, chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules lui permettant de se concentrer uniquement sur les groupes caractéristiques concernés.

Données

Abréviations

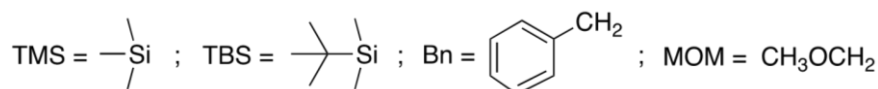


Table de nombres d'ondes caractéristiques en spectroscopie d'absorption IR :

Liaison	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité
O – H	3200 - 3700	Intense et large
≡C – H (carbone digonal)	2800 - 3100	Intense
C – H (carbone tétragonal)	1700 - 1740	Moyenne
C≡C	1640 - 1680	Faible

Déplacements chimiques caractéristiques en spectroscopie de RMN ^1H

H	Déplacement chimique δ
$-\text{O}-\text{H}$ (alcool)	0,7 – 5,5
$-\text{CH}-\text{O}$	3,5 – 4,8
$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	4,5 – 6,0

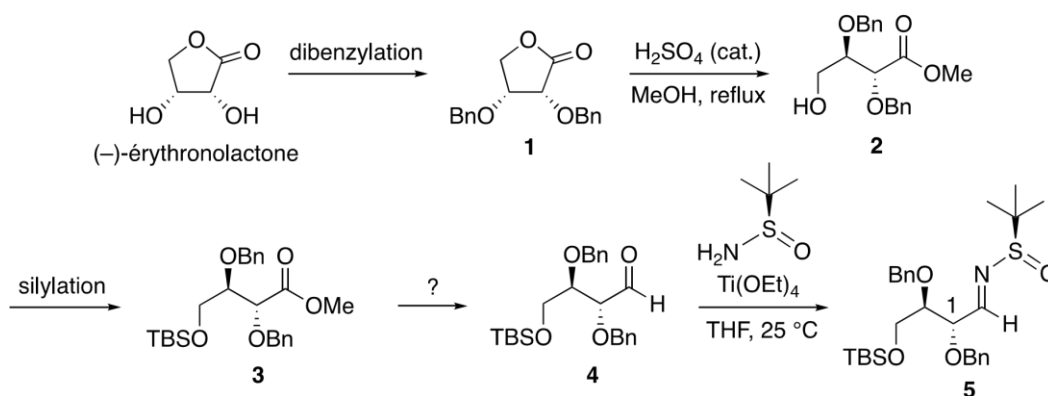
Ordre de grandeurs de constantes d'acidité K_a extrapolées dans l'eau

Couple acide-base	$\text{p}K_a$
ammonium Et_3NH^+ / amine Et_3N	10
alcool propargylique $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$ / ion propargylate $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}^-$	14
alcool $\text{R}-\text{OH}$ / ion alcoolate $\text{R}-\text{O}^-$	16
aldéhyde ou cétone $\text{R}^1\text{R}^2\text{CH}-\text{CO}-\text{R}^3$ / ion énolate $[\text{R}^1\text{R}^2\text{C}-\text{CO}-\text{R}^3]^-$	22
alcyne vrai $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ / ion alcynure $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$	23
$\text{R}_1-\text{SO}-\text{NH}-\text{R}_2$ / $\text{R}_1-\text{SO}-\text{N}^--\text{R}_2$	25
dihydrogène H_2 / ion hydruure H^-	35
amine R_2NH / ion amidure R_2N^-	36
alcane $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$ / carbanion $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2^-$ (ou organométallique $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{MgX}$)	40

Partie I - Synthèse de l'intermédiaire I

I.1 - Synthèse de la *N*-*tert*butylsulfinylimine **5**

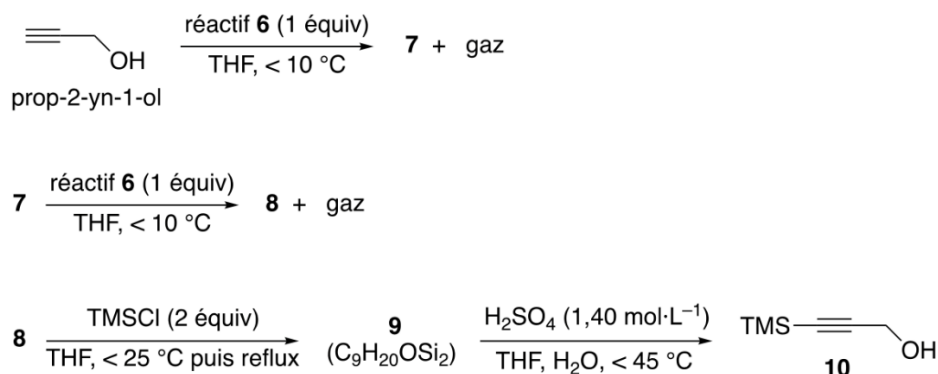
La synthèse de l'intermédiaire I nécessite la préparation de la *N*-*tert*butylsulfinylimine **5** qui peut être obtenue à partir de la (-)-érythronolactone par la séquence réactionnelle suivante :



1. Proposer des conditions expérimentales et un mécanisme réactionnel pour la formation de l'espèce **1**.
2. Montrer que la transformation **3** $\rightarrow$ **4** constitue une réduction de l'espèce **3**.
3. Attribuer un stéréodescripteur à l'atome de carbone d'indice de position 1 sur la structure de l'espèce **5**.
4. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation **4** $\rightarrow$ **5**. Proposer un mécanisme réactionnel en modélisant l'action du catalyseur, acide de Lewis, $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ par celle d'un ion hydrogène H^+ .

I.2 - Synthèse du 3-triméthylsilylprop-2-yn-1-ol **10**

La synthèse de l'intermédiaire **1** nécessite la préparation de l'espèce **10** à partir du prop-2-yn-1-ol commercial selon la séquence réactionnelle suivante :



Le protocole de la synthèse du 3-triméthylsilylprop-2-yn-1-ol **10** est donné ci-après.

Sous atmosphère inerte, 48,7 g (2,0 mol) de copeaux de magnésium et 1 L de tétrahydrofurane anhydre sont introduits dans un ballon tricol de 3 L équipé d'un agitateur mécanique, d'une ampoule de coulée isobare, d'un réfrigérant (tous passés à l'étuve pendant une nuit) et d'un thermomètre.

À la suspension ainsi obtenue, 149,5 mL de bromoéthane (2,0 mol) sont additionnés goutte-à-goutte sur une période de 3 h en maintenant la température inférieure à 50 °C. À la fin de l'addition, la solution, de couleur gris-vert, est chauffée à 50 °C pendant 1 h, puis refroidie à 5 °C avec un bain de glace. Un échantillon de la solution obtenue est dosée en retour par le diiode (I₂) ce qui permet de déterminer un rendement de 73 %.

En maintenant la température inférieure à 10 °C, 41,6 mL (0,72 mol) de prop-2-yn-1-ol dans 42 mL de tétrahydrofurane anhydre sont additionnés goutte-à-goutte en 2 h à la solution précédente. L'ampoule d'addition est rincée avec 25 mL de tétrahydrofurane anhydre, puis le milieu est agité toute la nuit.

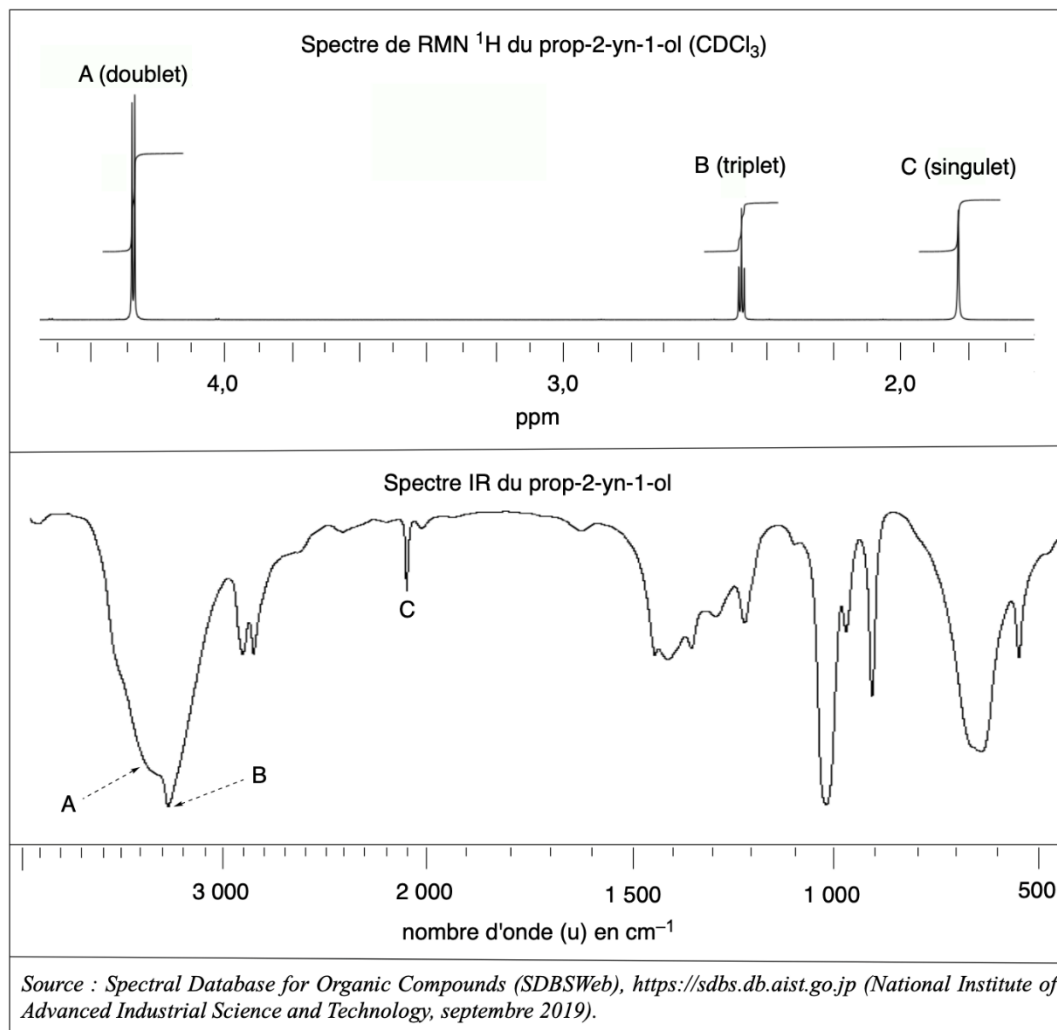
La solution résultante est refroidie à 5 °C avec un bain de glace et 184 mL (1,45 mol) de chlorotriméthylsilane (TMSCl) sont introduits dans l'ampoule de coulée et additionnés goutte-à-goutte sur 1 h en maintenant la température inférieure à 25 °C. À la fin de l'addition, le milieu est chauffé à reflux pendant 2 h.

La suspension est ensuite refroidie à 20 °C et 800 mL d'acide sulfurique aqueux (1,40 mol·L⁻¹) sont additionnés avec précaution en 45 min de façon à maintenir la température en dessous de 45 °C.

Après 5 min d'agitation, la solution résultante est refroidie à température ambiante, puis 600 mL de diéthyléther sont ajoutés. Les deux phases sont agitées puis transférées dans une ampoule à décanter de 4 L et séparées. La phase aqueuse est extraite deux fois avec 400 mL de diéthyléther. Les phases organiques sont regroupées, puis lavées deux fois avec 1 L d'eau et une fois avec 800 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu jaune-brun obtenu est purifié par distillation sous pression réduite pour isoler 86 g de 3-triméthylsilylprop-2-yn-1-ol **10** sous forme de liquide incolore.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène à 400 MHz du prop-2-yn-1-ol dans le chloroforme deutéré (CDCl₃) présente trois signaux A, B et C (cf. *infra*). Le signal C disparaît lorsqu'une goutte d'eau lourde (D₂O) est ajoutée.

- Attribuer chacun de ces signaux à un ou des atomes d'hydrogène du prop-2-yn-1-ol. Le résultat sera présenté sous la forme d'un tableau.
- Écrire l'équation de la réaction responsable de la disparition du signal C par ajout d'eau lourde.



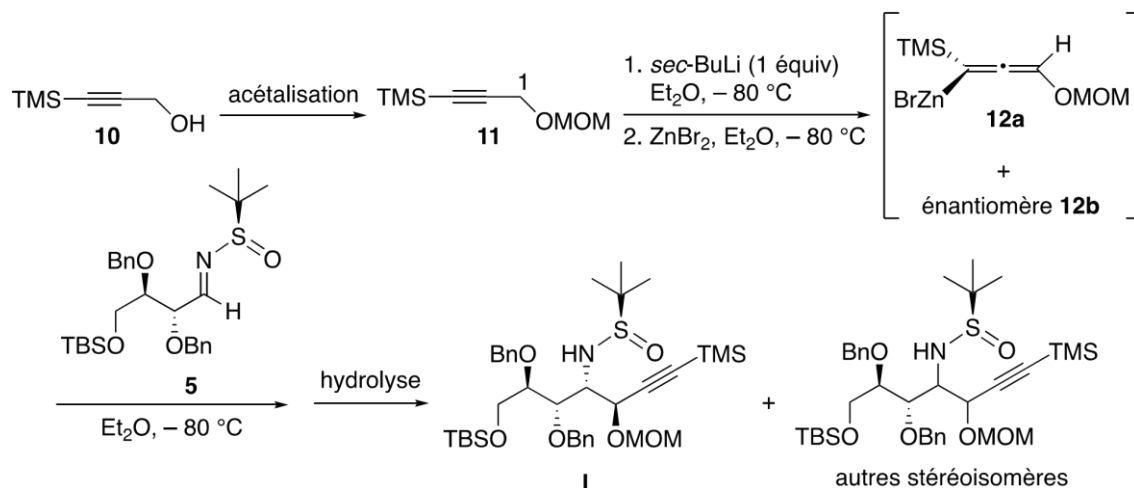
7. Proposer une attribution pour les trois bandes d'absorption A, B et C indiquées sur le spectre infrarouge (IR) du prop-2-yn-1-ol.

Dans le protocole de synthèse mis en œuvre, le réactif **6** est formé *in situ* avant de réagir avec le prop-2-yn-1-ol.

8. Représenter le réactif **6** en formule topologique.
9. Représenter les structures des intermédiaires **7** et **8** et identifier le gaz qui accompagne leur formation. Justifier le caractère favorable de ces transformations à l'aide des données thermodynamiques fournies.
10. Justifier les proportions dans lesquelles sont introduits les réactifs.
11. Proposer une structure pour l'espèce **9** sachant que le chlorotriméthylsilane (TMSCl) réagit en tant qu'électrophile.
12. Expliquer les rôles distincts d'une extraction et d'un lavage.

I.3 - Obtention de l'intermédiaire I

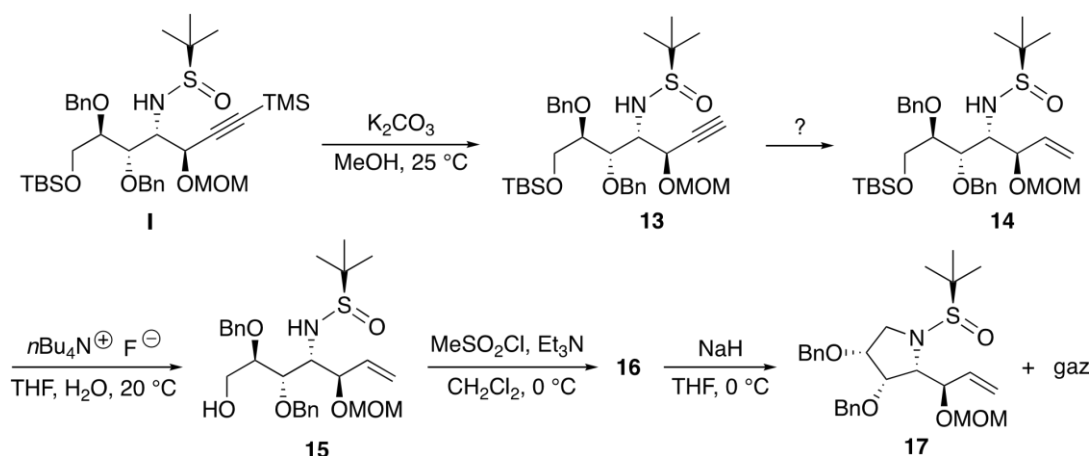
La réaction de la *N*-*tert*-butylsulfinylimine **5** avec le mélange d'allénylzincs **12a** et **12b** issu de l'espèce **11** permet finalement d'accéder majoritairement à l'intermédiaire I :



- La déprotonation de l'espèce **11** avec un équivalent de *sec*-butyllithium a lieu en position propargylique (atome de carbone d'indice de position 1 sur la structure de l'espèce **11**). Représenter l'anion formé et justifier l'acidité particulière relevée sur cet atome de carbone.
- En vous appuyant sur la représentation de Cram fournie pour l'allénylzinc **12a**, proposer une représentation de Newman des stéréoisomères **12a** et **12b**.
- (difficile) Identifier la nature de la réaction entre les espèces **12** et **5**. Écrire un mécanisme réactionnel.
- Dénombrer les autres stéréoisomères de configuration formés lors de cette transformation. Qualifier la(les) relation(s) d'isomérisie qui les lie(nt).

Partie II - Accès à la (-)-swainsonine

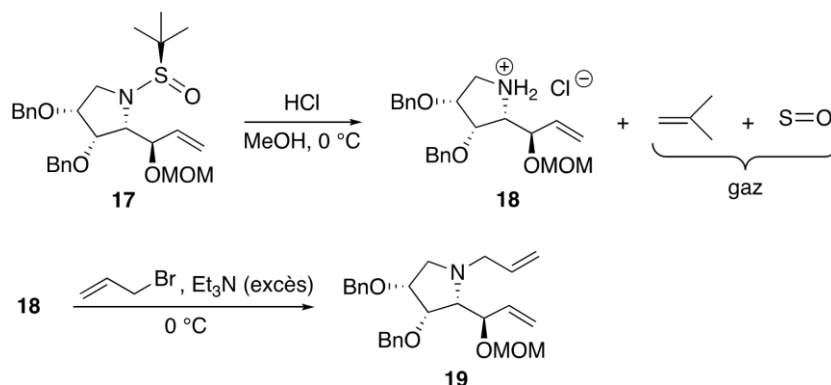
L'intermédiaire I est tout d'abord transformé en espèce cyclique **17** selon la séquence réactionnelle suivante :



- Lors de la transformation **14** → **15**, il y a création d'une liaison silicium-fluor très forte. Proposer un mécanisme d'addition nucléophile suivie d'une élimination faisant intervenir un intermédiaire réactionnel à atome de silicium hypervalent.

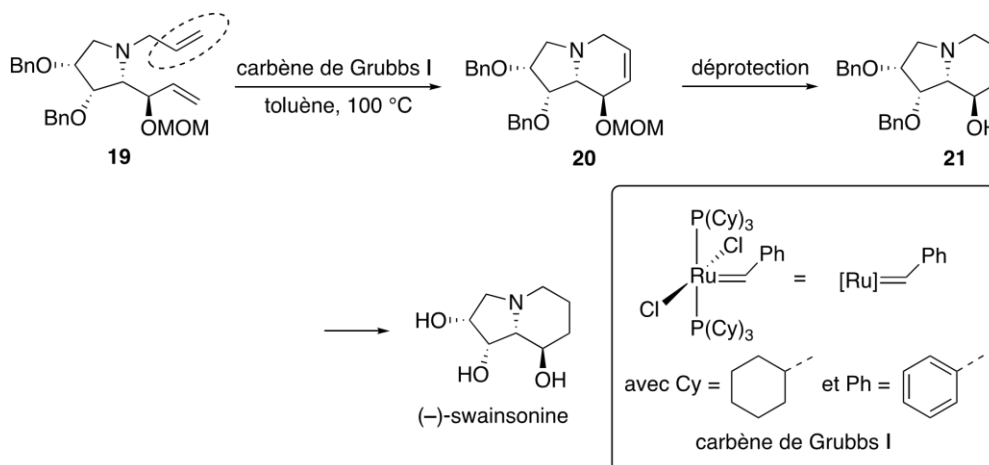
18. Donner une représentation spatiale topologique de l'espèce **16** obtenue par réaction de l'espèce **15** avec le chlorure de méthanesulfonyl, nommé aussi chlorure de mésyle (MeSO_2Cl), en présence de triéthylamine (Et_3N).
19. Expliquer l'intérêt de la triéthylamine dans cette transformation.
20. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation de l'espèce **17**.
21. Expliquer l'intérêt de la transformation **15** $\rightarrow$ **16** dans la séquence conduisant à l'espèce **17**.

La synthèse se poursuit avec la séquence de réactions suivante :

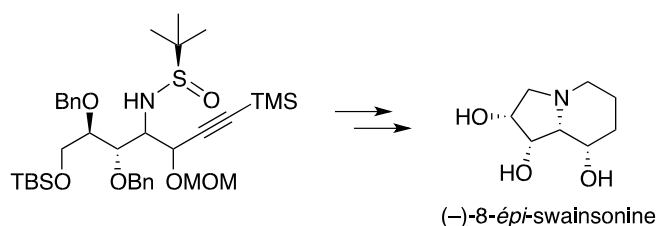


22. (**difficile**) En milieu acide, l'atome d'azote de l'espèce **17** est protoné. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du chlorure d'alkylammonium **18** à partir de l'espèce **17** en milieu acide.
23. Écrire l'équation de la réaction modélisant la formation de l'espèce **19** par réaction du chlorure d'alkylammonium **18** avec le bromure d'allyle ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$) en présence d'un excès de triéthylamine (Et_3N).

La (-)-swainsonine est enfin obtenue selon une séquence réactionnelle représentée ci-dessous et impliquant la formation de l'espèce bicyclique **20** *via* une métathèse d'alcènes catalysée par le carbène de Grubbs I :



24. Proposer des conditions opératoires et un mécanisme réactionnel pour l'étape de déprotection **20** $\rightarrow$ **21**.
25. Indiquer le stéréoisomère, obtenu lors de la réaction du mélange des énantiomères **12a** et **12b** avec la *N*-tert-butylsulfinylimine **5**, permettant de synthétiser la (-)-8-épi-swainsonine, représentée ci-après, à l'aide de la même stratégie de synthèse.



2 – Modélisation de la mise en solution d'un sel

Données

Constantes d'acidité K_a (à 298 K) (en échelle de pK_a) :

- **EDTA noté H_4Y**

Couple $H_4Y(aq)/H_3Y^-(aq)$	$pK_{a1} = 2,0$
Couple $H_3Y^-(aq)/H_2Y^{2-}(aq)$	$pK_{a2} = 2,7$
Couple $H_2Y^{2-}(aq)/HY^{3-}(aq)$	$pK_{a3} = 6,2$
Couple $HY^{3-}(aq)/Y^{4-}(aq)$	$pK_{a4} = 10,2$
- **NET noté H_3Ind**

Couple $H_3Ind(aq)/H_2Ind^-(aq)$	$pK_{a1} = 3,9$
Couple $H_2Ind^-(aq)/HInd^{2-}(aq)$	$pK_{a2} = 6,4$
Couple $HInd^{2-}(aq)/Ind^{3-}(aq)$	$pK_{a3} = 11,5$
- **Ammonium**

Couple $NH_4^+(aq)/NH_3(aq)$	$pK_a = 9,2$
------------------------------	--------------
- **Eau**

Couple $H_2O(l)/HO^-(aq)$	$pK_e = 14$
---------------------------	-------------

Constantes de formation globale de complexes à 25 °C

- Constante de formation globale du complexe calcium-EDTA

$Ca^{2+}(aq) + Y^{4-}(aq) = CaY^{2-}(aq)$	$\log(\beta) = 10,7$
---	----------------------
- Constante de formation globale du complexe magnésium-EDTA

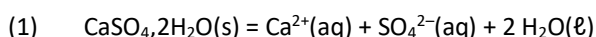
$Mg^{2+}(aq) + Y^{4-}(aq) = MgY^{2-}(aq)$	$\log(\beta) = 8,6$
---	---------------------

Couleurs des solutions aqueuses de certaines espèces chimiques

Les solutions aqueuses des espèces suivantes sont colorées :

- H_2Ind^- : rouge,
- $HInd^{2-}$: bleu,
- Ind^{3-} : orange,
- Complexes entre l'ion Mg^{2+} ou l'ion Ca^{2+} et le noir ériochrome T : violet.

Le gypse (ou sulfate de calcium dihydraté) est un sel de formule $CaSO_4 \cdot 2H_2O$. La réaction de dissociation du sel en ses ions constitutifs solvatés par l'eau a pour équation :



Cette équation de réaction est associée à la constante d'équilibre thermodynamique K_s dont la valeur tabulée à 25 °C vaut $K_s = 2,6 \cdot 10^{-5}$.

Cette partie vise à déterminer si un simple titrage complexométrique de l'ion calcium en solution aqueuse saturée suffit à retrouver cette valeur ou si la modélisation de la mise en solution de ce sel dans l'eau nécessite un modèle plus élaboré.

26. En supposant la mise en solution du gypse dans l'eau correctement modélisée par l'équation (1), calculer la solubilité attendue du gypse dans l'eau à 25 °C.

Le protocole opératoire ci-dessous (J.D. Willey, The Effect of Ionic Strength on the Solubility of an Electrolyte, *Journal of Chemical Education*, 2004, 81 (11), 1644) a été mis en œuvre pour mesurer la concentration de l'ion calcium dans la solution saturée et ainsi confronter cette valeur au modèle précédent. Ce protocole est reproduit ci-après :

Dans un becher de 250 mL contenant environ 100 mL d'eau permutée, introduire 0,40 g de gypse. Agiter le milieu pendant au moins 1 heure. Filtrer et conserver le filtrat.

Dans un becher de 100 mL, introduire :

- 1 mL d'une solution de chlorure de magnésium à 0,025 mol·L⁻¹,
- 5 mL d'une solution tampon ammoniacal à pH = 10,
- une pointe de spatule de NET
- 5 mL de filtrat.

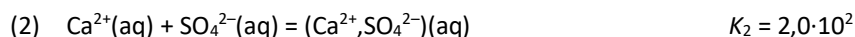
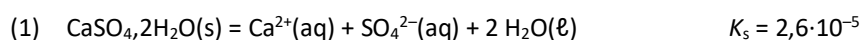
Procéder au titrage de l'ion calcium par une solution d'EDTA (sous forme disodique Na₂H₂Y) à 0,010 mol·L⁻¹ jusqu'au changement de couleur de la solution.

Reproduire le titrage en remplaçant les 5 mL de filtrat par 5 mL d'eau permutée.

Les valeurs du volume équivalent obtenues sont 7,85 mL avec le filtrat, 0,85 mL avec l'eau permutée.

27. Justifier la nécessité d'une filtration de la solution.
28. Proposer, en justifiant, des instruments de verrerie adaptés pour prélever les trois solutions : solution de chlorure de magnésium, solution tampon et filtrat.
29. Écrire les équations des réactions support du titrage de l'ion calcium et de l'ion magnésium en tenant compte de la présence du tampon ammoniacal et du pH qu'il impose. Calculer la valeur des constantes d'équilibre thermodynamiques associées et commenter.
30. Dédire des résultats du titrage la valeur de la concentration en ion calcium dans la solution saturée de gypse. Comparer la valeur déterminée expérimentalement à celle calculée à la question 9. Conclure.
31. Proposer une justification à l'utilisation d'une solution de chlorure de magnésium dans le protocole de titrage mis en œuvre. Critiquer éventuellement le choix des expérimentateurs.

Un modèle plus complexe pour la dissolution du gypse consiste à prendre en compte la formation de paires d'ions. Dans ces conditions, deux équations de réaction modélisent la dissolution du sel.



32. Analyser qualitativement l'effet d'une formation de paires d'ions sur la solubilité du gypse dans l'eau.
33. Exprimer et calculer la solubilité du gypse dans l'eau en tenant compte des deux réactions (1) et (2). Justifier que, malgré la formation de paires d'ions, le titrage précédent permet de mesurer la solubilité du gypse. Conclure quant à la pertinence de prendre en compte ce processus dans la modélisation de la dissolution du gypse.

Une expérience complémentaire a consisté à opérer la dissolution du gypse, non pas dans de l'eau permutée, mais dans une solution aqueuse de chlorure de sodium de concentration égale à 0,25 mol·L⁻¹. La valeur du volume équivalent relatif au titrage de l'ion calcium est alors mesurée à 11,5 mL en suivant le protocole précédent.

34. Définir l'effet d'ion commun et discuter de son influence éventuelle dans l'évolution constatée de la solubilité.

Le caractère non idéal de la solution saturée peut être évoqué pour justifier l'écart des mesures avec les prévisions théoriques. En effet, l'expression de l'activité d'un soluté ($a_i^{id} = C_i/C^\circ$) n'est valable que pour des solutés infiniment dilués. Lorsque la concentration d'un soluté augmente, son activité nécessite d'être corrigée par rapport au modèle idéal. À cet effet, un coefficient correcteur γ_i est introduit et l'activité s'écrit : $a_i = \gamma_i \cdot C_i/C^\circ$. Le modèle de Debye-Hückel permet d'évaluer le coefficient γ_i pour des espèces chargées. Ses principaux résultats sont présentés ci-après.

Pour les solutés neutres comme la paire d'ions ($\text{Ca}^{2+}, \text{SO}_4^{2-}$), on prendra un coefficient d'activité égal à 1.

Expression d'un coefficient d'activité dans le modèle de Debye-Hückel

Dans le modèle du soluté infiniment dilué, chaque entité de soluté n'est entourée que d'entités de solvant. Les entités de soluté sont infiniment éloignées les unes des autres. Lorsque la concentration et la charge des ions dissous augmentent, les interactions électrostatiques entre ces ions ne peuvent être négligées. Leur abondance modifie l'organisation du solvant.

Le modèle de Debye-Hückel propose de corriger l'activité d'un soluté ionique en introduisant un coefficient d'activité γ_i qui s'exprime en fonction de la *force ionique* F de la solution. La force ionique F traduit l'intensité des interactions électrostatiques dans le milieu en prenant en compte leur concentration et leur charge respectives. Elle est homogène à une concentration en quantité de matière.

Force ionique F (C_i : concentration et z_i nombre de charge formelle de l'ion « i ») :

$$F = \frac{1}{2} \sum_{\text{ions}} C_i z_i^2$$

Coefficient d'activité γ_i

- Pour des solutions très diluées (force ionique $F < 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) :

$$\log(\gamma_k) = -\frac{1}{2} z_k^2 \sqrt{\frac{F}{C^\circ}}$$

- Pour des solutions diluées (forces ioniques $F < 1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) :

$$\log(\gamma_k) = -\frac{1}{2} z_k^2 \cdot \left(\frac{\sqrt{\frac{F}{C^\circ}}}{1 + \sqrt{\frac{F}{C^\circ}}} - 0,3 \times \frac{F}{C^\circ} \right)$$

Exemple Pour une solution de chlorure de zinc(II) ZnCl_2 à $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$:

$$F = \frac{1}{2} (10^{-3} \times 2^2 + 2 \cdot 10^{-3} \times (-1)^2) = 6 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

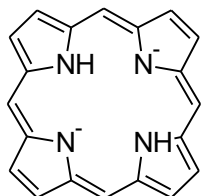
$$\log(\gamma_{\text{Zn}^{2+}}) = -\frac{1}{2} \times 2^2 \times \sqrt{6 \cdot 10^{-3}} = -0,15 \Rightarrow \gamma_{\text{Zn}^{2+}} = 0,71$$

$$\log(\gamma_{\text{Cl}^-}) = -\frac{1}{2} \times 1^2 \times \sqrt{6 \cdot 10^{-3}} = -0,039 \Rightarrow \gamma_{\text{Cl}^-} = 0,91$$

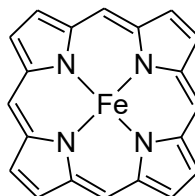
35. En considérant une concentration en ion calcium dans la solution saturée de $1,4 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (dissolution dans l'eau permutée) et de $2,1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (dissolution dans l'eau salée), évaluer la force ionique de la solution saturée et en déduire les coefficients d'activité à affecter aux ions calcium et sulfate dans chaque cas.
36. Reprendre le calcul de la solubilité du gypse dans l'eau permutée et dans l'eau salée en tenant en compte de la non-idéalité de la solution et de la formation de paires d'ions.
37. Conclure quant à la démarche de modélisation proposée.

3 – Autour de l'hémoglobine

L'hémoglobine est l'espèce chimique impliquée dans le transport du dioxygène dans le sang. Cette protéine contient quatre sous-unités globine dont le centre actif est un "hème". Un hème est constitué d'une porphyrine chélatant un ion fer(II). La porphyrine (notée PH_2^{2-}) est un macrocycle entièrement conjugué et portant divers substituants qui ne sont pas considérés dans ce problème. La porphyrine présente des propriétés acidobasiques. Le complexe formé entre un centre métallique et l'hème est qualifié de métalloporphyrine.



Porphyrine PH_2^{2-}



Métalloporphyrine

L'hémoglobine (notée Hb lorsqu'elle n'est liée à aucune molécule de dioxygène), présente dans le sang, peut fixer jusqu'à quatre molécules de dioxygène formant les complexes $\text{Hb}(\text{O}_2)$, $\text{Hb}(\text{O}_2)_2$, $\text{Hb}(\text{O}_2)_3$ et $\text{Hb}(\text{O}_2)_4$.

La molécule de myoglobine (notée Mb lorsqu'elle n'est pas liée à O_2), présente dans les muscles, ne peut fixer qu'une molécule de dioxygène pour former le complexe $\text{Mb}(\text{O}_2)$.

Dans ce problème, on se propose d'illustrer quelques propriétés de l'hémoglobine par analogie avec des complexes formés entre l'ion Fe^{2+} et des ligands azotés classiques de la chimie de coordination.

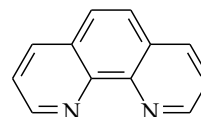
Données

Logarithmes décimaux ($\log$) des constantes globales de formation de quelques complexes

	$\log \beta_1$	$\log \beta_2$	$\log \beta_3$
$\text{M} = \text{Fe}^{2+}$ et $\text{L} = \text{en}$	4,3	7,5	9,5
$\text{M} = \text{Fe}^{2+}$ et $\text{L} = \text{phen}$	5,9	11,1	21,3

en : éthylènediamine (ou 1,2-diaminoéthane)

ophen : 1,10-phénantroline



1,10-phénantroline

La 1,10-phénantroline, notée phen, est une base faible dans l'eau. Son acide conjugué est noté phenH^+ .

La constante d'acidité du couple est : $\text{p}K_a(\text{phenH}^+(\text{aq}) / \text{phen}(\text{aq})) = 4,8$.

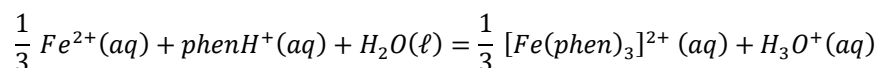
A. Influence du fer(II) sur les propriétés acido-basiques du ligand

Une solution aqueuse de phenH^+ à la concentration $C_0 = 1,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ est notée (S).

38. Calculer le pH de la solution (S) en explicitant la démarche.

39. On ajoute à 100 mL de solution S une quantité $n = 1,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$ d'ion Fe^{2+} , sans variation de volume. En admettant que le seul complexe formé est $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$, écrire l'équation de la réaction modélisant la formation du complexe. Calculer l'ordre de grandeur de la concentration résiduelle en phenH^+ et le pH de la solution.

40. On nomme constante d'acidité apparente du couple $\text{phenH}^+(\text{aq})/\text{phen}(\text{aq})$ en présence de l'ion Fe^{2+} , la constante d'équilibre thermodynamique associée à la réaction d'équation :



Déterminer la valeur du pK_a apparent du couple $\text{phenH}^+/\text{phen}$ en présence de l'ion Fe^{2+} . Commenter l'effet des ions Fe^{2+} sur le caractère acide de phenH^+ et qualifier l'acidité de phenH^+ en présence de l'ion Fe^{2+} . Analyser la valeur du pH calculée à la question 39 à l'aune de cette conclusion.

Application au cas de l'hémoglobine

Un comportement similaire est observé pour la porphyrine en présence de fer(II) .

B. Complexes successifs de l'ion fer(II) avec divers ligands

41. Tracer un diagramme de prédominance des complexes formés entre l'ion Fe^{2+} et le ligand éthylènediamine (noté *en*). En déduire la(les) espèce(s) majoritaire(s) dans une solution aqueuse de 200 mL obtenue en mélangeant 0,01 mol d'ions Fe^{2+} et 0,01 mol d'éthylènediamine. Évaluer la valeur de pH finale.
42. Tracer un diagramme de prédominance des complexes formés entre l'ion Fe^{2+} et le ligand *phen*. En déduire la(les) espèce(s) majoritaire(s) dans 200 mL d'une solution aqueuse obtenue en mélangeant 0,01 mol d'ion Fe^{2+} et 0,01 mol d'orthophénantroline.

Application au cas de l'hémoglobine

En raison d'une déformation de l'hémoglobine après fixation de dioxygène sur l'hème, les complexes intermédiaires formés entre la protéine et le dioxygène ne sont pas stables. Seul le complexe $\text{Hb}(\text{O}_2)_4$ prédomine.

C. Transfert du dioxygène du compartiment sanguin vers les muscles

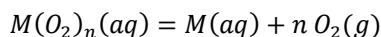
43. Écrire l'équation de la réaction modélisant le transfert du dioxygène de l'hémoglobine vers la myoglobine. Déduire du caractère favorable de ce transfert une inégalité entre la constante de formation globale du complexe $\text{Hb}(\text{O}_2)_4$ et celle du complexe $\text{Mb}(\text{O}_2)$.

Le raisonnement mené à la question précédente est, à certains égards, contestable puisqu'il assimile sens d'évolution du système et sens favorable. Or, le sens direct est favorable si $K^\circ > 1$ alors que le système évolue dans le sens direct si $K^\circ > Q_r$. Un raisonnement plus rigoureux nécessite de faire intervenir la pression partielle du gaz. Cette partie aborde le modèle de Hill, introduit empiriquement en 1910 pour relier le taux de saturation du transporteur en dioxygène, c'est-à-dire la fraction de protéine liée au dioxygène, à la pression partielle de ce gaz.

$$\tau = \frac{\left(\frac{P_{\text{O}_2}}{P^\circ}\right)^{n_H}}{K_d + \left(\frac{P_{\text{O}_2}}{P^\circ}\right)^{n_H}}$$

n_H est appelé coefficient de Hill ou indice de coopérativité.

44. La constante d'équilibre thermodynamique associée à l'équation de réaction de dissociation du complexe $\text{M}(\text{O}_2)_n$ est notée K_d .

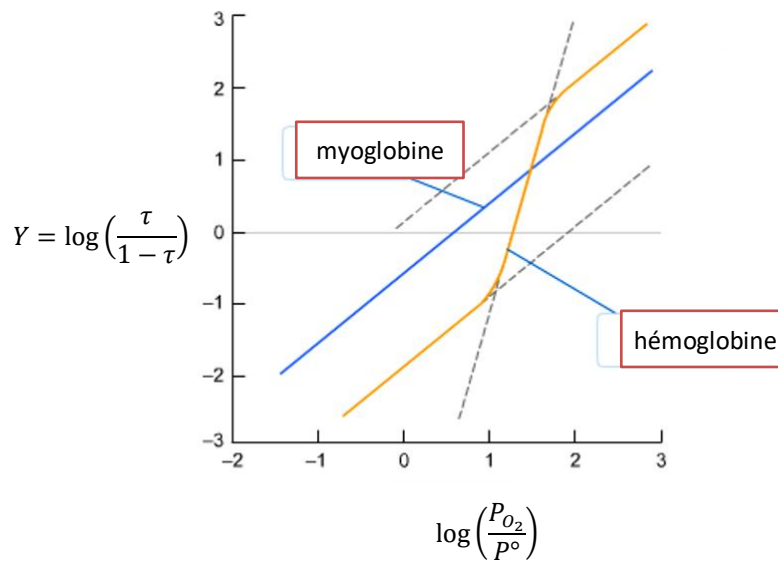


En notant C la concentration totale de la protéine M , libre ou liée au dioxygène, et x la concentration de la protéine liée au dioxygène, exprimer τ en fonction de C et x . En déduire la relation de Hill dans ce cas.

Si, sur le plan théorique, la valeur du paramètre n_H s'identifie à l'indice de coordination n , les valeurs expérimentales font apparaître des écarts entre n_H et n . La suite du problème utilise donc l'équation de Hill faisant intervenir la constante n_H .

45. Montrer que le tracé de la fonction $Y = \log\left(\frac{\tau}{1-\tau}\right)$ en fonction de $\log\left(\frac{P_{O_2}}{P^o}\right)$ peut permettre de déterminer la valeur expérimentale de n_H .

Les diagrammes de Hill de la myoglobine et de l'hémoglobine sont représentés ci-dessous.



46. Caractériser la situation pour laquelle $Y = 0$. En déduire quelle espèce, myoglobine ou hémoglobine, fixe le plus favorablement le dioxygène.
47. En raisonnant sur l'abscisse du diagramme, attribuer à chacune des espèces des couples $Hb(O_2)_4/Hb$ et $Mb(O_2)/Mb$, un domaine de prédominance.
48. Dans les muscles, la pression partielle en dioxygène est plus faible que dans le sang. Déduire de l'étude des diagrammes de prédominance, le sens du transfert du dioxygène dans les muscles. Proposer une équation de réaction pour modéliser ce transfert.

D. Étude expérimentale de l'influence d'un autre ligand sur la fixation du dioxygène par l'hémoglobine

En réalité, l'hémoglobine peut fixer, outre le dioxygène, de nombreuses espèces : monoxyde de carbone, ion cyanure, ion chlorure, etc. L'étude qui suit se focalise sur la fixation du 2-3 biphosphoglycérate (BPG) qui constitue un métabolite essentiel dans la régulation du transport du dioxygène dans le sang, en stabilisant la forme désoxygénée de l'hémoglobine, facilitant la libération du dioxygène à proximité des tissus utilisateurs.

Par la suite, on utilisera les appellations suivantes :

- hémoglobine : forme quelconque de la protéine (qu'elle soit totalement, partiellement ou non oxygénée) ;
- déoxyhémoglobine = Hb : forme non oxygénée.
- oxyhémoglobine = $Hb(O_2)_4$: forme totalement oxygénée.

Etude de la fixation du BPG sur la déoxyhémoglobine

La fixation du BPG sur l'hémoglobine est étudiée par une technique de dialyse à l'équilibre. Six cellules de dialyse, constituées chacune de deux compartiments A et B, de même volume (500 μL) sont séparées par une membrane semi-perméable permettant le transfert de BPG entre les compartiments.

À l'état initial, chaque cellule est remplie de la manière suivante :

- dans le compartiment A, une solution de concentration $[BPG]_0$, variable d'une expérience à l'autre,
- dans le compartiment B, une solution d'hémoglobine de concentration $[Hb]_0 = 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

La concentration totale en BPG (libre et lié) dans un compartiment est évaluée grâce à une technique exploitant la radioactivité de molécules marquées de BPG (^{32}P -BPG). Les cellules de dialyse sont placées à 4°C et agitées doucement jusqu'à ce que l'équilibre de dialyse soit atteint. Le contenu de chacun des deux compartiments des six cellules est alors analysé.

Les valeurs des concentrations finales en BPG total dans chaque compartiment sont les suivantes :

Cellule de dialyse	1	2	3	4	5	6
$[\text{BPG}]_A \text{ (}\mu\text{mol.L}^{-1}\text{)}$	2,45	4,14	8,50	17,6	36,9	96,0
$[\text{BPG}]_{\text{tot,B}} \text{ (}\mu\text{mol.L}^{-1}\text{)}$	3,56	5,85	11,5	22,3	43,5	104

49. Justifier qu'à l'état final, $[\text{BPG}]_{\text{libre,B}} = [\text{BPG}]_A$ (**uniquement 5/2**). En déduire l'expression permettant de calculer la concentration $[\text{BPG}]_{\text{lié,B}}$ du BPG fixé par l'hémoglobine (**tout le monde**).

50. On note K la constante d'équilibre thermodynamique associée à la réaction de dissociation du complexe formé entre l'hémoglobine et le BPG :



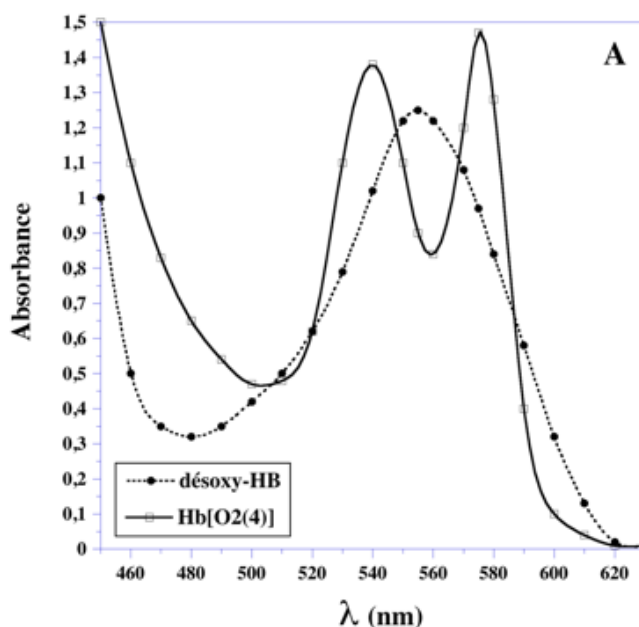
Montrer qu'à l'équilibre chimique dans le compartiment B, si $n = 1$, les concentrations en BPG libre et en BPG lié vérifient la relation :

$$\frac{[\text{BPG}]_{\text{lié}}}{[\text{BPG}]_{\text{libre}}} = \frac{1}{K} \cdot \frac{[\text{Hb}]_0}{C^\circ} - \frac{1}{K} \cdot \frac{[\text{BPG}]_{\text{lié}}}{C^\circ}$$

51. Par une construction graphique, vérifier si l'hypothèse d'une stœchiométrie 1 :1 pour le complexe hémoglobine-BPG est valide. Déterminer la valeur de la constante de dissociation K du complexe $\text{Hb}(\text{BPG})$. Commenter.

Effet du BPG sur la fixation du dioxygène sur l'hémoglobine

La figure ci-dessous reproduit les spectres d'absorption de solutions contenant respectivement de la déoxyhémoglobine Hb et de l'oxyhémoglobine $\text{Hb}(\text{O}_2)_4$, à la concentration $C = 1 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$.



52. À 560 nm, on note ϵ le coefficient d'absorption molaire de Hb et ϵ' celui de $\text{Hb}(\text{O}_2)_4$. En exploitant les spectres fournis, calculer la différence entre ces deux coefficients, $\Delta\epsilon_{560} = \epsilon - \epsilon'$, sachant que le trajet optique vaut $\ell = 1 \text{ cm}$.

La fixation du dioxygène sur l'hémoglobine est étudiée expérimentalement, dans deux situations expérimentales :

- l'une en l'absence de BPG (expérience 1),
- l'autre en présence de BPG (expérience 2).

Une valeur de pression partielle en dioxygène est imposée au système. Lorsque l'équilibre chimique entre Hb et $Hb(O_2)_4$ est établi, l'absorbance A_{560} de la solution est mesurée à 560 nm, puis comparée à celle d'une solution de désoxyhémoglobine Hb servant de référence (A_{ref}).

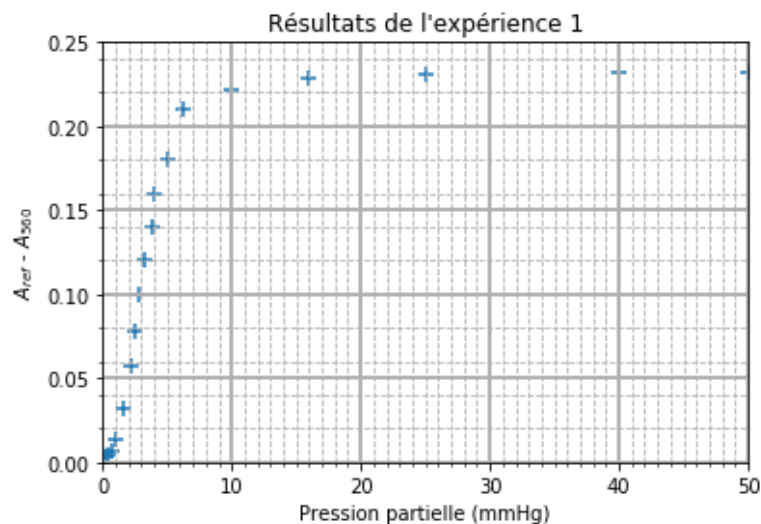
Pour toutes les expériences, la concentration totale d'hémoglobine est $C_{tot} = 6.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. Cette valeur est également celle de la solution de désoxyhémoglobine servant de référence.

En l'absence de BPG :

P_{O_2} (mm Hg)	0,25	0,4	0,65	1	1,6	2,2	2,5	2,8	3,2
$A_{ref} - A_{560}$	0,003	0,004	0,007	0,014	0,032	0,057	0,078	0,100	0,120
P_{O_2} (mm Hg)	3,8	4	5	6,3	10	16	25	40	50
$A_{ref} - A_{560}$	0,140	0,160	0,180	0,210	0,222	0,228	0,231	0,232	0,232

En présence de BPG :

P_{O_2} (mm Hg)	3,5	5	6,5	7,5	8,5	9,5	11	13,6	16	18,5	50
$A_{ref} - A_{560}$	0,023	0,047	0,076	0,097	0,127	0,137	0,164	0,190	0,207	0,221	0,232



53. Montrer que $A_{ref} - A_{560} = \Delta \varepsilon \cdot \ell \cdot [Hb(O_2)_4]$. Commenter l'intérêt de cette relation.

54. Superposer au graphique de l'expérience 1, la courbe $A_{ref} - A_{560} = f(P_{O_2})$ relative à l'expérience 2. Reproduire l'allure des deux courbes superposées sur votre copie. Conclure quant au rôle physiologique du BPG mis en évidence par ces résultats.