Concours Centrale-Supélec, France

Session 2022, filière PC

Chimie

Durée : 4 heures

Ce que traite le sujet

- Partie I : comparaison des excitations mono et biphotonique
- Partie II : photolibération d'un alcool protégé sous forme d'ester cinnamique
- Partie III : photolibération d'un alcool protégé à partir d'une oxazolone
- Partie IV : conclusion

Sujet reproduit sans retouche à partir de la page suivante.

Résumé des parties, chapitres de cours liés et autres années :
prepahelp.com/annales/centrale/pc/2022/chimie

Prepa Help ne revendique aucun droit sur le sujet, propriété de l'organisateur du concours.

CONCOURS CENTRALE•SUPÉLEC

Chimie

PC

2022

4 heures

Calculatrice autorisée

Seringues optiques pour la photolibération localisée de principes actifs

Les entités chimiques biologiquement actives utilisées comme principes actifs dans les médicaments sont traditionnellement introduites dans l'organisme par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire. Ces méthodes présentent une résolution spatiale très faible. Des techniques de micro-injections permettent de mieux cibler la zone d'action du produit, mais elles sont invasives, car elles induisent une altération des tissus traversés.

Ce sujet propose d'étudier des systèmes qualifiés de « seringue optique » développés récemment dont le fonctionnement est décrit ci-après.[1]

Un principe actif est rendu biologiquement inerte en bloquant son site d'interaction spécifique au moyen d'un **groupement protecteur photoactivable**. Le principe actif ainsi protégé est introduit dans un organisme par pénétration directe au travers des membranes cellulaires. Une **excitation biphotonique** délivrée par un laser pulsé permet de déprotéger le principe actif *in vivo* avec une résolution spatiale subcellulaire.

Ce type de système permet de délivrer un principe actif à l'échelle d'une unique cellule voire d'un organite cellulaire et cela sans altération des tissus.

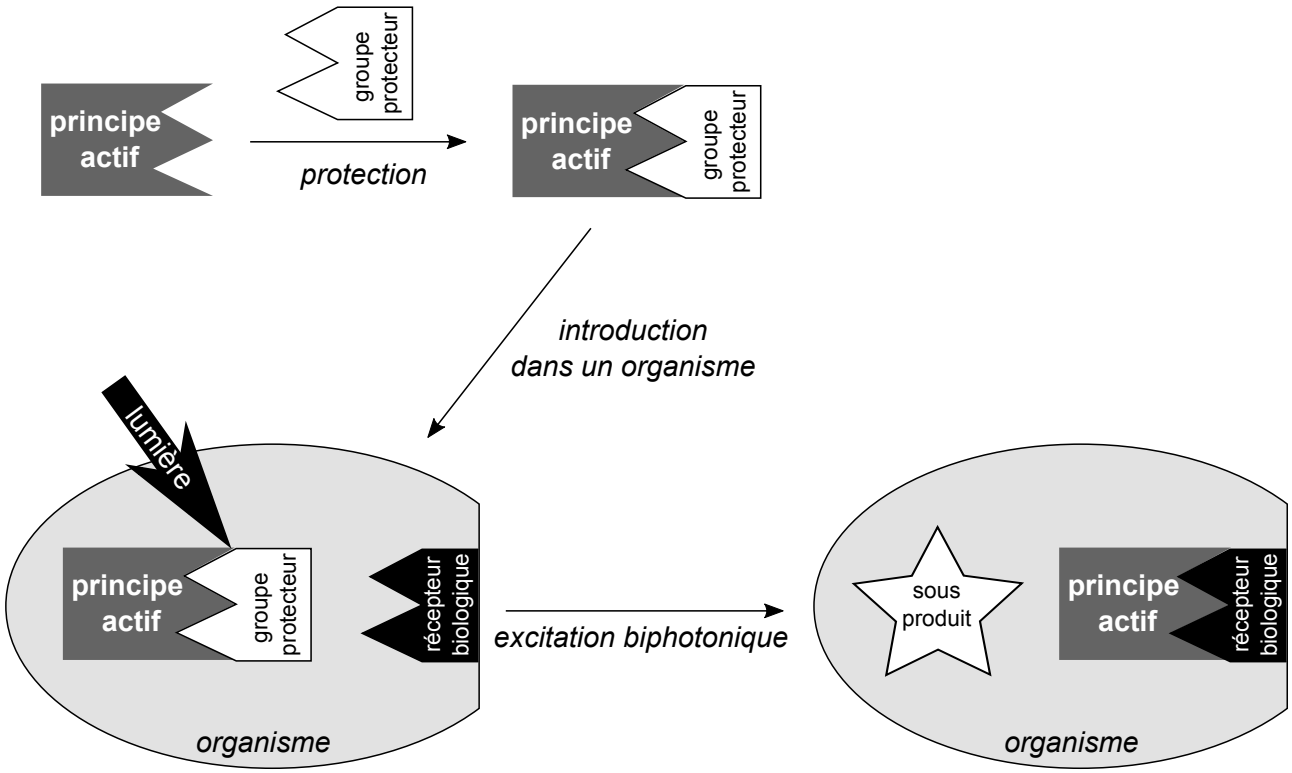


Figure 1 Schéma de la libération d'un principe actif dans un organisme par une seringue optique

Ce sujet se compose de quatre parties. La première compare l'excitation monophotonique classique et l'excitation biphotonique. Les deux suivantes étudient deux types de groupements protecteurs photoactivables utilisés pour protéger des alcools. La quatrième conclut l'étude proposée.

Certaines données utiles sont regroupées en fin d'énoncé. Ce sujet est accompagné d'un document réponse à rendre avec la copie, même s'il n'a pas été utilisé. Ce document réponse contient le tableau périodique des éléments.

[1] Quelques publications sur le sujet :

— *Angewandte Chemie - International Edition*, **46** (*14*), p. 2467–2469, **2007**.
— *Org. Lett.*, **10** (*12*), p. 2341–2344, **2008**.
— *Zebrafish*, **7** (*2*), p. 199–204, **2010**.

BY-NC-SA

I Comparaison des excitations mono et biphotonique

L'excellente résolution spatiale des seringues optiques est basée sur l'excitation biphotonique des entités chimiques protégées. Cette partie étudie les points communs et les différences entre les excitations monophotonique et biphotonique.

I.A – Excitation monophotonique

L'excitation monophotonique d'une entité chimique correspond à l'absorption d'un photon d'énergie adaptée qui fait passer l'entité de son état fondamental à un état excité.

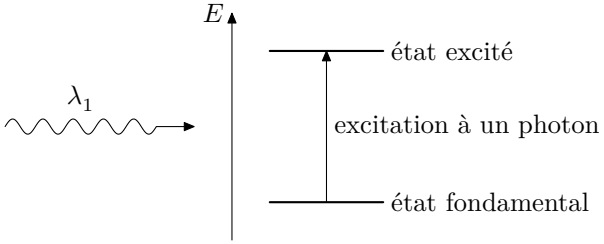


Figure 2 Diagramme énergétique rendant compte du processus d'excitation d'une entité chimique par absorption d'un photon de longueur d'onde λ_1 (en considérant seulement deux états possibles)

Q 1. Relier la différence d'énergie entre les deux états de l'entité à la longueur d'onde λ_1.

Pour mettre en évidence ce phénomène, le spectre d'absorption de l'ion hexaaquatitane (III) $Ti(H_2O)_{6\,(aq)}^{3+}$ a été enregistré. Pour cela, du chlorure de titane (IV) $TiCl_{4\,(s)}$ a été dissous dans de l'acide chlorhydrique de concentration égale à 1 mol·L^{-1}. Un excès de poudre de zinc a été ajouté. Après filtration, la solution obtenue a été rapidement transférée dans une cuve de 1 cm de longueur qui a ensuite été placée sous atmosphère d'argon et scellée. Le spectre UV-visible a ensuite été enregistré et est reproduit en figure 3.

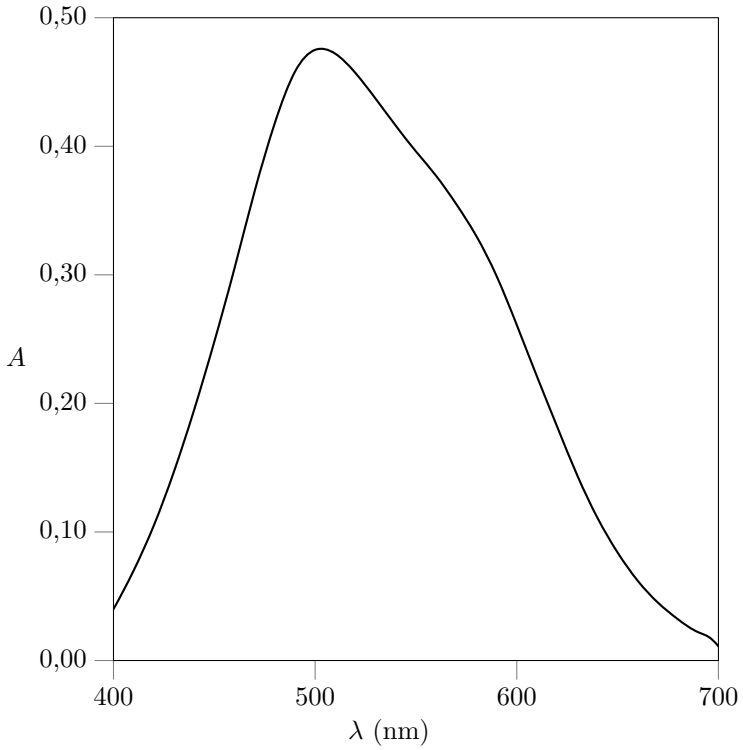


Figure 3 Spectre d'absorption d'une solution de $Ti(H_2O)_{6\,(aq)}^{3+}$ dans l'acide chlorhydrique

Q 2. Écrire l'équation de la réaction modélisant la formation du complexe $Ti(H_2O)_{6\,(aq)}^{3+}$ dans cette expérience.

Q 3. Expliquer pourquoi la solution de $Ti(H_2O)_{6\,(aq)}^{3+}$ doit être gardée sous atmosphère d'argon.

Q 4. Écrire la configuration électronique de valence de l'ion Ti^{3+} dans son état fondamental.

Q 5. La figure A du document réponse donne le diagramme d'orbitales moléculaires (OM) de $Ti(H_2O)_6^{3+}$, complexe de géométrie octaédrique. Compléter ce diagramme avec les électrons de valence du complexe dans l'état fondamental. On considèrera que l'eau est un ligand σ-donneur pur.

Q 6. Sur le diagramme d'orbitales moléculaires, représenter par une flèche la transition électronique responsable de l'absorption d'un photon dans le visible. Évaluer la valeur (en électron-volt, eV) de l'écart énergétique entre les deux orbitales moléculaires impliquées.

BY-NC-SA

I.B – Excitation biphotonique

Au début des années 1930, Maria Göppert-Mayer a proposé une théorie selon laquelle une entité chimique peut passer de son état fondamental à un état excité lorsqu'elle absorbe simultanément deux photons de même longueur d'onde notée λ_2.

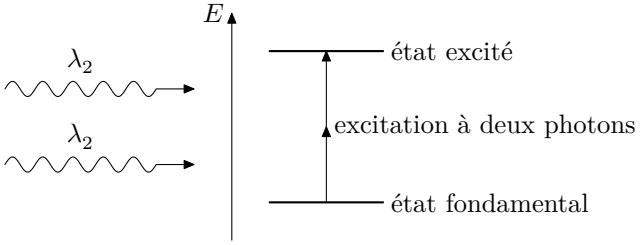


Figure 4 Diagramme énergétique rendant compte du processus d'excitation d'une entité chimique par absorption simultanée de deux photons de longueur d'onde λ_2 (en considérant seulement deux états possibles)

Q 7. Déterminer la relation entre λ_1 et λ_2. En déduire le type de rayonnement à utiliser pour irradier une solution du complexe $Ti(H_2O)_{6\,(aq)}^{3+}$ afin de provoquer son excitation biphotonique.

Une excitation biphotonique est observée lorsqu'un échantillon est irradié par un laser pulsé dont le faisceau est concentré au niveau du point focal image d'une lentille convergente. Avec le même montage optique, une excitation monophotonique aurait lieu sur tout le trajet lumineux (figure 5).

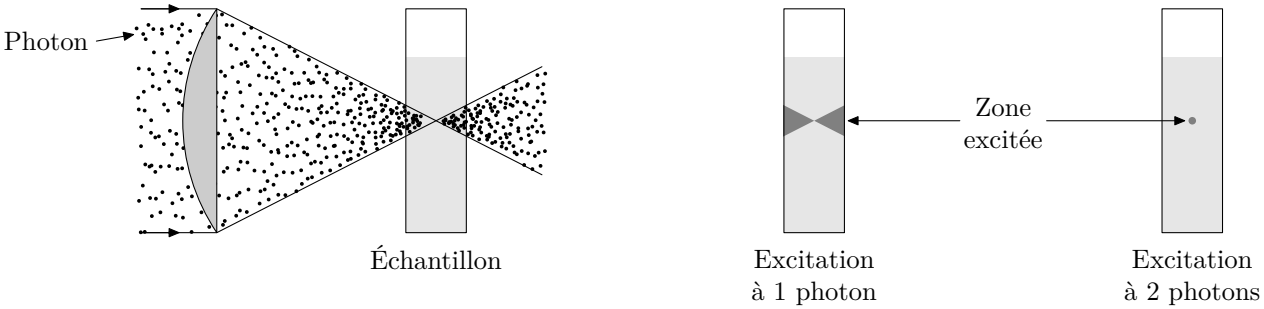


Figure 5 Comparaison des zones concernées par l'excitation monophotonique et biphotonique

Ceci est illustré par la photographie de la figure 6 qui présente une cuve spectroscopique contenant une espèce fluorescente (qui émet une lumière jaune lorsqu'elle est irradiée). En haut de la cuve, la solution est soumise à une excitation monophotonique (notée 1P) : l'émission de lumière a lieu sur toute la longueur de la cuve. En bas, la solution est soumise à une excitation biphotonique (notée 2P) : l'émission de lumière a lieu seulement au centre de la cuve (point blanc indiqué par une flèche).

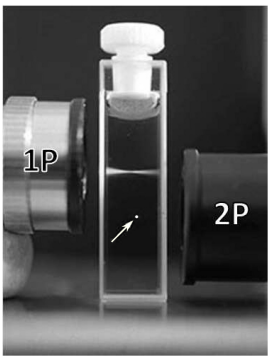


Figure 6 Crédits : W.B. Amos et M. Cipollone

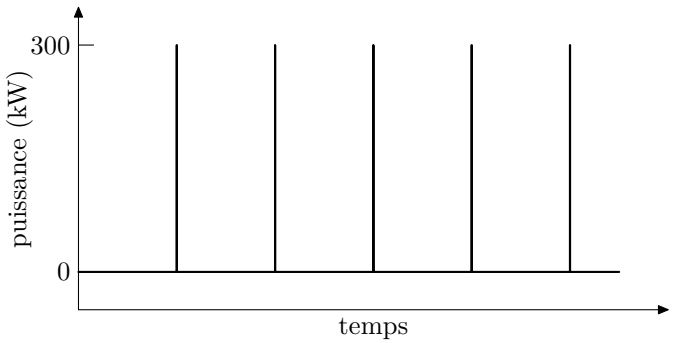
Q 8. Proposer une explication pour rendre compte du fait que l'excitation biphotonique ne peut avoir lieu qu'au niveau du point focal image d'une lentille convergente.

Dans l'ouvrage collectif *Photosensitive Molecules for Controlling Biological Function*, James Chambers et Richard Kramer affirment que

> L'excitation à deux photons présente principalement trois avantages par rapport aux procédés conventionnels d'excitation à un photon unique :
>
> 1. l'excitation est localisée dans un volume de l'ordre du femtolitre ($1\,fL = 1 \times 10^{-15}\,L$ qui est environ le volume d'une bactérie *E. coli*), de sorte que la photo-déprotection peut n'être limitée qu'à une cellule spécifique voire à une région cellulaire ;
> 2. il y a moins de photo-dégradation des tissus biologiques ;
> 3. la pénétration dans l'échantillon est plus profonde.

BY-NC-SA

Les caractéristiques d'un laser pulsé utilisé pour une excitation biphotonique sont données en figure 7.



— longueurs d'onde : 700 à 980 nm
— puissance de crête pendant une impulsion : 300 kW
— durée d'une impulsion : 50 fs
— fréquence de répétition : 76 MHz

Figure 7 Caractéristiques d'un laser pulsé

Q 9. Déterminer la puissance moyenne du laser pulsé et la comparer à la puissance de crête. Relier cette comparaison à un des avantages cités par James Chambers et Richard Kramer.

Q 10. En vous basant sur l'étude du spectre d'absorption des entités chimiques présentes dans une cellule animale proposé en figure 8, expliquer pourquoi l'excitation biphotonique permet une pénétration plus profonde dans une cellule animale que l'excitation monophotonique.

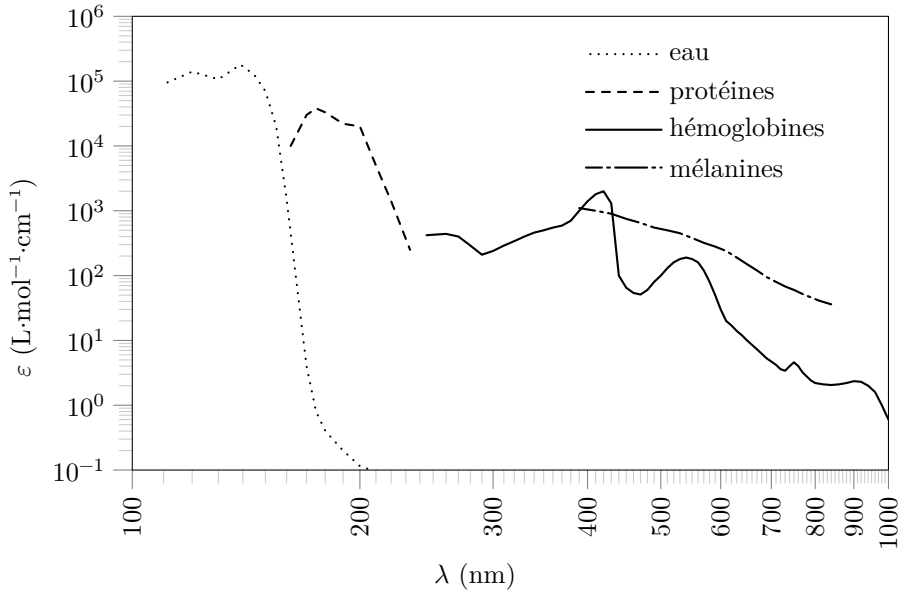
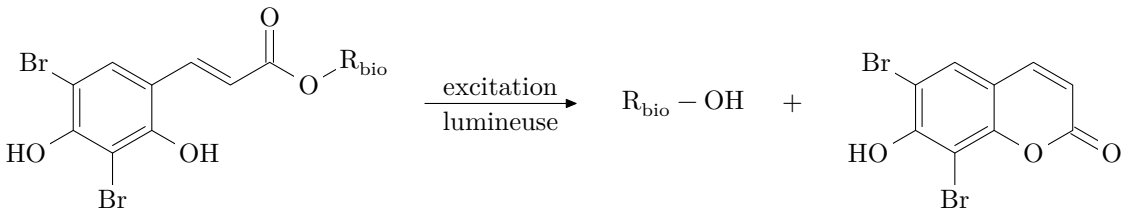


Figure 8 Spectre d'absorption des entités chimiques présentes dans une cellule animale (l'axe des ordonnées est gradué en coefficient d'absorption molaire)

II Photolibération d'un alcool protégé sous forme d'ester cinnamique

Une première méthode pour rentre inactif un alcool biologiquement actif (noté $R_{bio} - OH$ dans la figure 9) consiste à le protéger sous forme d'ester cinnamique. Sous irradiation, le principe actif est libéré de manière quantitative ainsi qu'un sous-produit qui est ici une coumarine fluorescente (voir sous-partie II.E).



principe actif protégé sous forme d'ester cinnamique

principe actif libéré

coumarine fluorescente

Figure 9

Cette partie présente la synthèse d'un ester cinnamique puis étudie la photo-déprotection de l'alcool puis enfin la fluorescence de la coumarine libérée.

BY-NC-SA

II.A – Synthèse d'un alcool protégé

Pour démontrer l'efficacité de la méthode, on étudie l'ester cinnamique E où l'alcool protégé $R_{bio} - OH$ est de l'éthanol $Et - OH$. Le schéma de synthèse correspondant est proposé en figure 10.

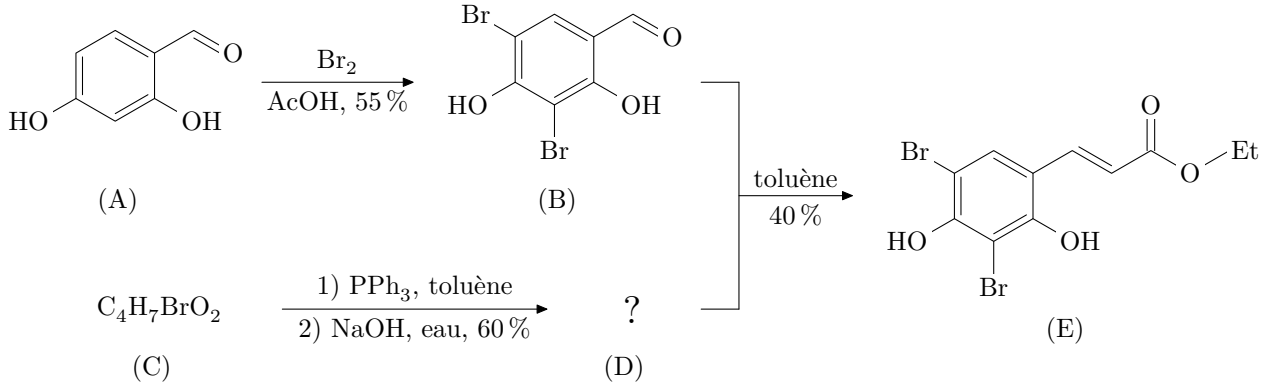


Figure 10

Q 11. Expliquer pourquoi, dans les laboratoires, le dibrome est souvent remplacé par le tribromure de pyridinium qui a la même réactivité chimique que le dibrome.

Q 12. Proposer des structures pour les espèces C et D.

Q 13. Indiquer le rôle de la soude dans la seconde étape de la transformation menant de C à D.

Avant d'entreprendre la transformation menant à E, une protection des groupes caractéristiques hydroxyle de B peut être envisagée. Plusieurs groupements protecteurs sont proposés dans le tableau 1.

Groupement protecteur	**Conditions de protection**	**Conditions de déprotection**
Bromure de benzyle	$R-OH \xrightarrow[2)\ BrCH_2Ph]{1)\ NaH} R-O-CH_2-Ph$	?
Chlorure de triméthylsilyle	$R-OH \xrightarrow[pyridine]{ClSi(CH_3)_3} R-O-Si(CH_3)_3$	Bu_4NF
Chlorométhyloxyméthane	$R-OH \xrightarrow[2)\ ClCH_2OCH_3]{1)\ NaH} R-O-CH_2-O-CH_3$	Solution aqueuse d'acide sulfurique H_2SO_4
Chlorure d'*o*-nitrobenzyle	$R-OH \xrightarrow[2)\ Cl-C_6H_4-NO_2]{1)\ NaH} R-O-CH_2-C_6H_4-NO_2$	Lumière ($\lambda \approx 300$ nm)

Tableau 1

Q 14. Expliquer pourquoi protéger B peut s'avérer nécessaire.

Q 15. Proposer des conditions pour la déprotection d'un phénol protégé par le bromure de benzyle.

Q 16. Donner le mécanisme de la protection de l'alcool noté R−OH par le chlorométhyloxyméthane. Justifier l'utilisation de la solution aqueuse d'acide sulfurique H_2SO_4 pour la déprotection associée.

Q 17. Identifier le groupement protecteur le plus adapté en vue de la synthèse de E.

II.B – Mécanisme de la photo-déprotection de l'éthanol

Sous irradiation, une liaison C = C de l'entité chimique E s'isomérise, ce qui conduit à la formation de l'entité Z. Cette dernière évolue spontanément pour conduire à la libération de l'éthanol ainsi qu'à la formation de la coumarine fluorescente F (figure 11).

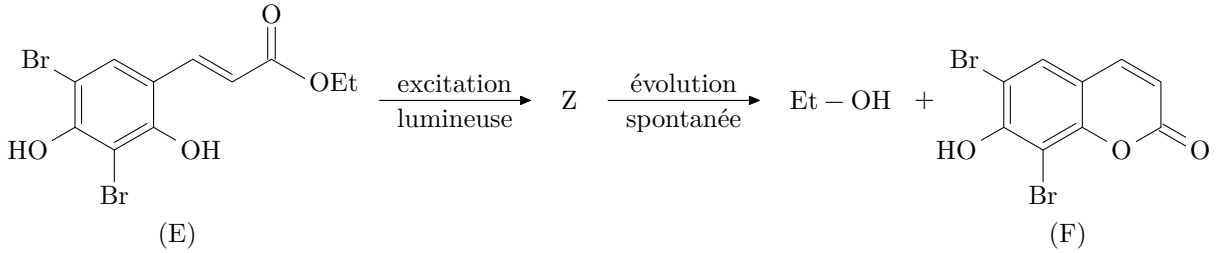


Figure 11

BY-NC-SA

Q 18. Représenter la structure de Z. Citer la relation de stéréo-isomérie qui existe entre les espèces chimiques Z et E.

Q 19. Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la libération de l'éthanol et la formation de la coumarine F à partir de Z. Expliquer pourquoi cette transformation ne peut pas avoir lieu pour l'espèce E.

II.C – Suivi de la photo-déprotection de l'alcool par spectroscopie de RMN du proton

Le spectre de RMN ^{1}H de l'ester cinnamique E dans un solvant deutéré est reproduit en figure B du document réponse.

Q 20. Attribuer chacun des signaux du spectre en complétant le tableau A du document réponse avec les lettres a, b, c, d, e ou avec le symbole ∅.

La libération de l'éthanol et de la coumarine fluorescente F a été suivie par spectroscopie de RMN ^{1}H. La figure 12 donne les spectres de RMN enregistrés à plusieurs dates lorsque la solution d'ester cinnamique E est illuminée à 350 nm. Seule la région entre 5 et 8 ppm a été reproduite.

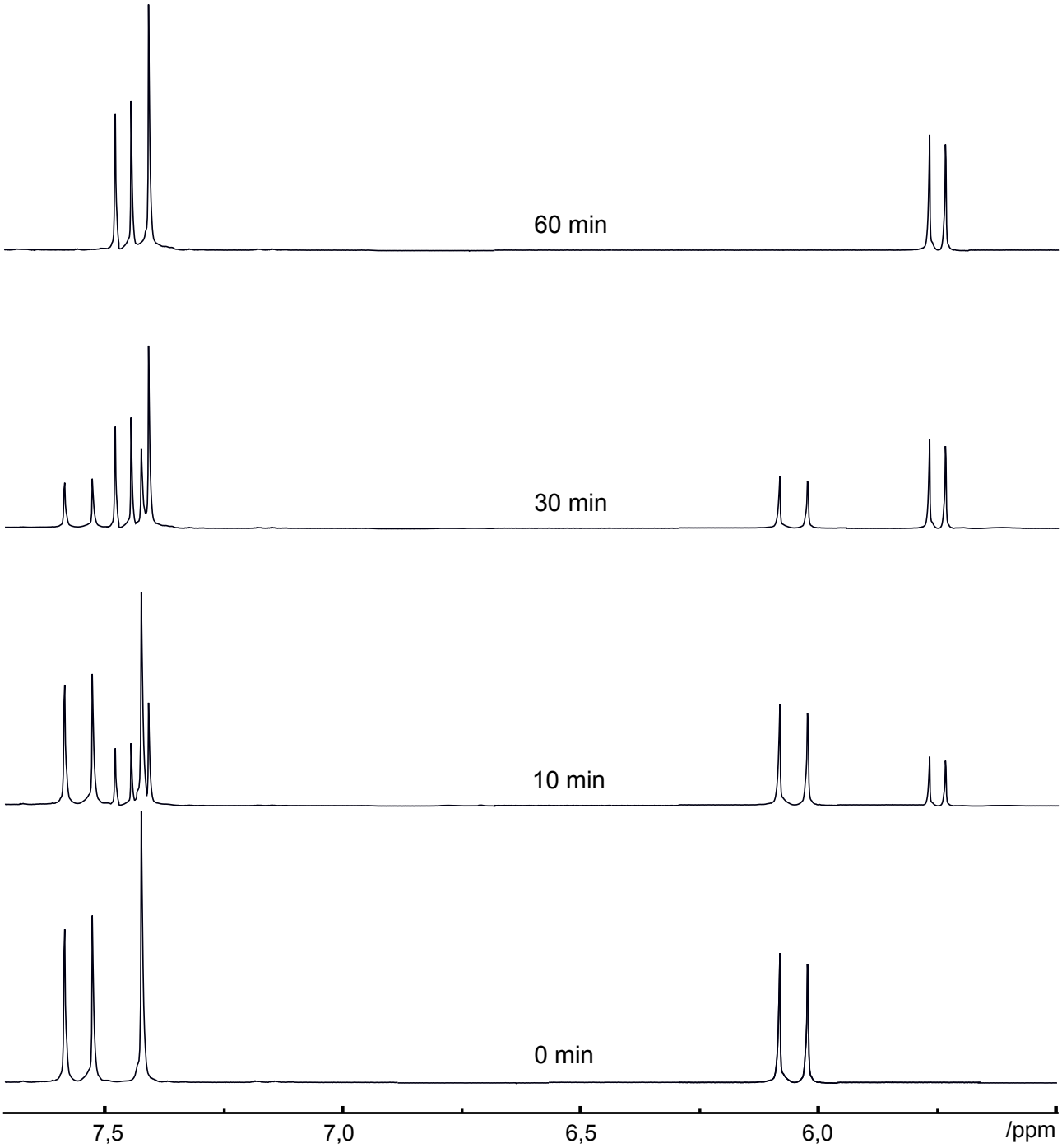


Figure 12 Spectres de RMN ^{1}H d'une solution d'ester cinnamique E ($c = 0{,}65\ \mathrm{g{\cdot}L^{-1}}$ dans le mélange D_2O/CD_3CN 1/1) soumise à une irradiation continue à 350 nm. Le spectromètre utilisé a une fréquence de 250 MHz

BY-NC-SA

Q 21. Indiquer les informations que ces données expérimentales permettent de fournir sur la conversion de l'ester cinnamique E.

Q 22. Déterminer les valeurs des constantes de couplage (en hertz) des protons responsables des doublets dans le spectre initial et dans le spectre à 60 min. Montrer que les valeurs trouvées sont en accord avec le schéma de photo-déprotection proposé.

II.D – Compromis hydrophile-lipophile de l'ester cinnamique E

Les milieux biologiques présentent des valeurs de pH comprises entre 4,5 et 7,4. Ainsi, pour une application *in vivo*, une espèce utilisée comme seringue optique doit pouvoir passer facilement d'une forme neutre soluble dans les milieux lipophiles, comme les bicouches lipidiques, à une forme chargée soluble dans l'eau. Cette nature, tantôt lipophile, tantôt hydrophile, notamment liée aux différentes formes acido-basiques de l'espèce chimique, lui permet de traverser la membrane d'une cellule.

Pour étudier l'utilisation potentielle de l'ester cinnamique E comme seringue optique, ses constantes d'acidité ont été mesurées par spectrophotométrie.

Pour cela, une solution de l'ester cinnamique E à une concentration de 5,6 µmol·L^{-1} est préparée dans une solution tampon universel contenant un mélange d'acides borique, acétique et phosphorique à 0,1 mol·L^{-1}. La température est maintenue à 20 °C.

Le pH de la solution ainsi préparée est réglé par ajout de soude ou d'acide chlorhydrique concentrée (> 5mol·L^{-1}). Pour chaque valeur de pH, un spectre d'absorption est enregistré. Les différents spectres sont reproduits sur la figure 13. Deux expériences ont été réalisées, la première en allant de pH = 6,8 à pH = 3,0 (graphe de gauche) et la seconde en allant de pH = 6,3 à pH = 9,0 (graphe de droite).

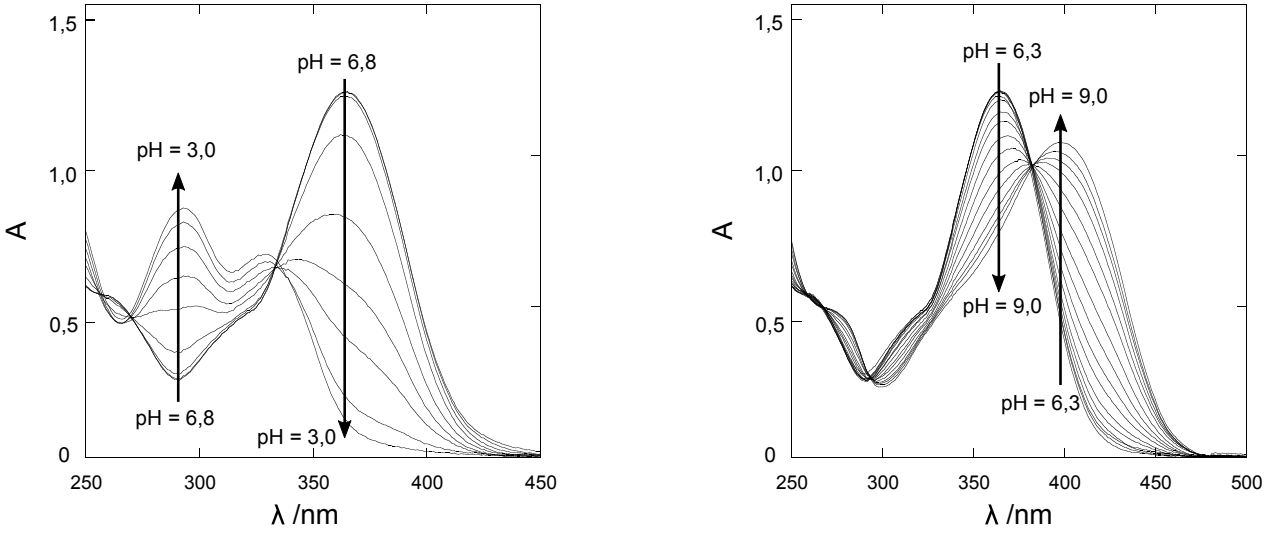


Figure 13 Gauche : spectres d'absorption pour pH = 3,0 ; 3,7 ; 4,4 ; 4,7 ; 5,2 ; 5,7 ; 6,3 ; 6,6 ; 6,8.
Droite : pour pH = 6,3 ; 6,6 ; 6.8 ; 7,0 ; 7,2 ; 7,4 ; 7,6 ; 7,8 ; 8,0 ; 8,1 ; 8,3 ; 8,5 ; 8,7 ; 8,8 ; 8,9 ; 9,0

L'étude du graphe de droite combinée à l'utilisation d'un tableur a permis de déterminer la valeur de l'un des pK_a de l'ester cinnamique E. Les résultats fournis par le tableur, en conservant toutes les décimales, sont 8,431478 pour le pK_a et 0,085329 pour l'incertitude associée à un niveau de confiance de 95 %.

Q 23. Exprimer le résultat de la mesure de ce pK_a.

Le tableau 2 correspond au relevé de l'absorbance en fonction du pH à $\lambda = 365$ nm pour le graphe de gauche.

pH	3,0	3,7	4,4	4,7	5,2	5,7	6,3	6,8
Absorbance (365)	0,13	0,21	0,42	0,60	0,87	1,11	1,24	1,25

Tableau 2

Q 24. Associer, en justifiant, une structure moléculaire à chaque forme acido-basique de l'ester cinnamique E notées AH_2, AH^- et A^{2-}.

Q 25. Déterminer, à l'aide des données du tableau 2, la valeur de l'autre pK_a de l'ester cinnamique E. Pour cela, on pourra d'abord démontrer que

$$[H_3O^+_{(aq)}](A - A_{pH=3,0}) = K_a(A_{pH=6,8} - A).$$

Q 26. Conclure quant à l'utilisation potentielle *in vivo* de l'ester cinnamique E en tant que seringue optique.

BY-NC-SA

II.E – Application de la fluorescence moléculaire au suivi de la photo-déprotection

Une entité est dite fluorescente lorsqu'après avoir été excitée par absorption d'un ou de deux photons, elle revient à l'état fondamental en émettant un nouveau photon (désexcitation radiative).

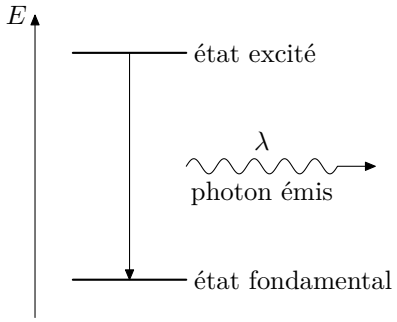


Figure 14 Diagramme énergétique rendant compte du processus de désexcitation radiative d'une entité chimique qui a été préalablement excitée par absorption d'un ou de deux photons (en considérant seulement deux états possibles)

L'intensité de la lumière émise par un échantillon contenant une entité fluorescente est appelée intensité de fluorescence. Elle peut être mesurée par un fluorimètre. Pour cela, une cuve spectroscopique de longueur ℓ reçoit un rayonnement incident d'intensité I_0 qui excite les entités chimiques présentes. L'entité fluorescente se désexcite en émettant de la lumière dont un photo-récepteur mesure l'intensité I_F (exprimée en unité arbitraire u.a.).

Dans la suite, on considère *qu'une seule espèce chimique* absorbe la lumière à la longueur d'onde de l'étude.

Q 27. Rappeler l'expression de l'absorbance A en fonction de l'intensité du rayonnement incident I_0 et de l'intensité du rayonnement transmis I_t.

On note Φ_F le rendement quantique de fluorescence qui est défini comme le rapport du nombre de photons émis par fluorescence sur le nombre de photons absorbés par la molécule.

Q 28. Relier I_F à I_0, A et Φ_F.

En se plaçant à haute dilution, on peut faire le développement limité $10^{-A} \approx 1 - 2{,}3A$.

Q 29. Dans cette hypothèse, montrer que l'intensité de fluorescence s'écrit

$$I_F = K I_0 c$$

où K une constante dont on donnera l'expression en fonction de Φ_F, de ℓ, du coefficient d'absorption molaire de l'espèce chimique qui absorbe la lumière (noté ε).

Lors de la photo-déprotection d'un principe actif protégé sous forme d'ester cinnamique, la coumarine fluorescente F est libérée. Comme ni l'ester cinnamique ni le principe actif ne sont fluorescents, la quantité de coumarine libérée (et donc l'avancement de la photo-déprotection) peut être suivi en mesurant l'intensité de fluorescence de la solution au cours du temps.

Dans l'expérience présentée ci-après, une solution de l'ester cinnamique E (à la concentration $c_0 = 5{,}7\,\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ dans un mélange d'acétonitrile (CH_3CN) et de tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane fixé à pH = 7) a été irradié à 350 nm avec une intensité lumineuse[2] $I_0 = 12{,}9 \times 10^{-8}\,\text{E}\cdot\text{min}^{-1}$. L'intensité de fluorescence à 450 nm a été mesurée au cours du temps et la courbe obtenue est présentée en figure 15 (u.a. signifie « unité arbitraire »).

Pour rendre compte des résultats expérimentaux, une modélisation microscopique a été proposée avec le mécanisme suivant

$$\text{E} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \text{Z} \qquad \text{réactions photochimiques}$$

$$\text{Z} \xrightarrow{k_2} \text{EtOH} + \text{F} \qquad \text{réaction non photochimique}$$

Les valeurs numériques de k_1, k_{-1} et k_2 ont pu être mesurées et sont fournies dans le tableau 3

Q 30. Établir, d'après ce modèle, les trois équations différentielles auxquelles obéissent les concentrations des espèces E, Z et F.

Dans un premier temps, on se place dans l'hypothèse où la transformation de E en Z conduit à un équilibre rapide du système, la réaction ayant une constante thermodynamique d'équilibre K°.

[2] L'intensité de la lumière excitatrice est donnée en $\text{E}\cdot\text{min}^{-1}$ (einstein par minute) où un einstein correspond à l'énergie lumineuse absorbée par une mole de réactif.

BY-NC-SA

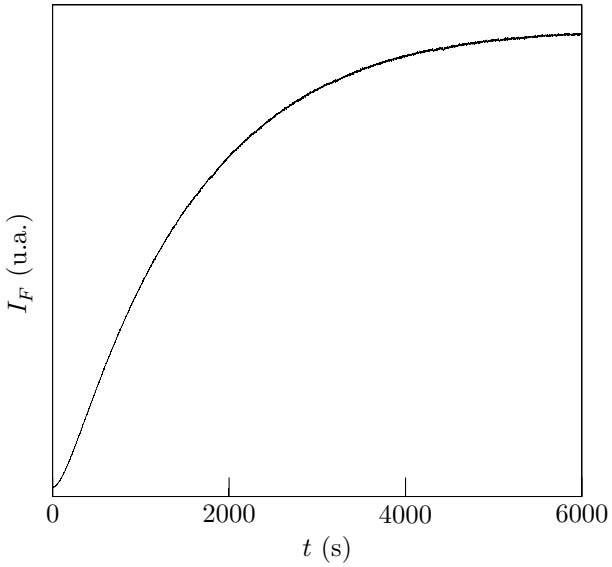


Figure 15

k_1	k_{-1}	k_2
$1{,}8 \times 10^{-3}\,\mathrm{s}^{-1}$	$3{,}2 \times 10^{-3}\,\mathrm{s}^{-1}$	$2{,}2 \times 10^{-3}\,\mathrm{s}^{-1}$

Tableau 3

Q 31. Montrer que la concentration en coumarine F vérifie alors une équation différentielle du type

$$\frac{\mathrm{d[F]}}{\mathrm{d}t} + \alpha[\mathrm{F}] = \alpha c_0.$$

Exprimer la constante α en fonction de k_2 et K°.

Q 32. En déduire l'expression de l'évolution temporelle de la concentration en coumarine F en fonction du temps.

Q 33. À l'aide du résultat de la question 29, déterminer l'expression de l'intensité de fluorescence I_F en fonction du temps en supposant que seule la coumarine F contribue à la fluorescence. Identifier la ou les caractéristiques de la courbe expérimentale qui valident le modèle obtenu et celles qui l'invalident.

Pour améliorer le modèle, l'hypothèse d'un équilibre entre E et Z est abandonnée. Le programme Python de la figure C du document réponse a été écrit pour résoudre le système des trois équations différentielles établies à la question 30 puis pour tracer l'intensité de fluorescence en fonction du temps.

Q 34. Dans le programme proposé en figure C du document réponse, certaines lignes sont incomplètes. Compléter les parties manquantes.

Q 35. Le graphe obtenu lors de la mise en œuvre de ce programme est reproduit en figure 16. Expliquer en quoi ce modèle est plus fidèle aux résultats expérimentaux que le premier modèle.

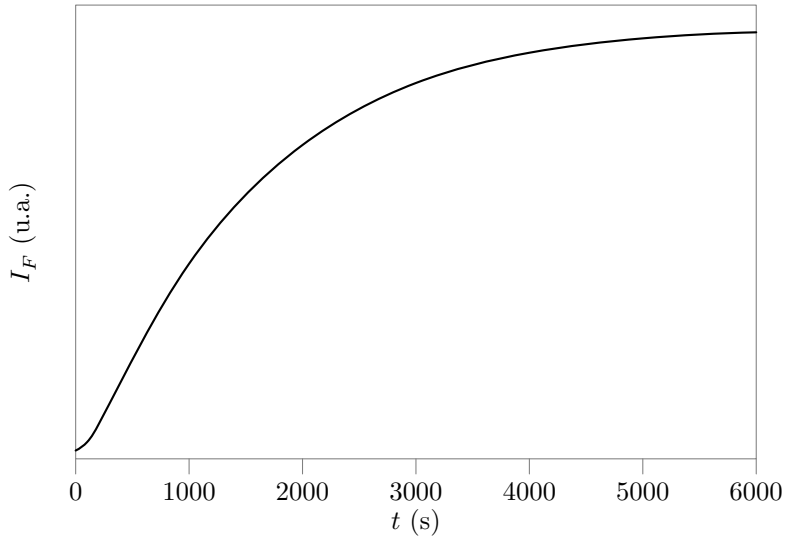
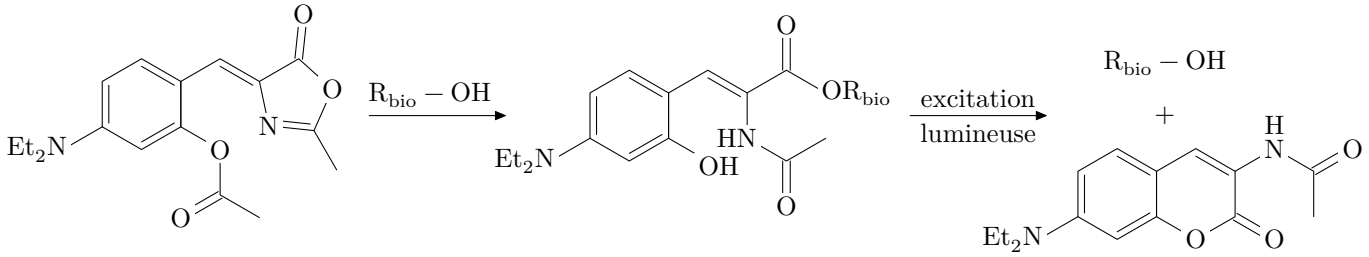


Figure 16

BY-NC-SA

III Photolibération d'un alcool protégé à partir d'une oxazolone

Le remplacement de l'éthanol protégé sous forme d'ester cinnamique E par un alcool biologiquement actif s'est révélé difficile. Une autre approche a donc été envisagée à partir d'une oxazolone Oxa dont la réaction avec un alcool biologiquement actif $R_{bio} - OH$ conduit à un dérivé de l'ester cinnamique E'. Sous irradiation, ce dérivé libère l'alcool $R_{bio} - OH$ et une coumarine fluorescente F' de manière analogue à ce qui a été étudié précédemment (figure 17).



Oxazolone (Oxa) Dérivé d'ester cinnamique (E') Coumarine fluorescente (F')

Figure 17

III.A – Synthèse de la coumarine F'

Avant de procéder à la synthèse de l'oxazolone Oxa, les auteurs ont synthétisé la coumarine F' de sorte à vérifier que son rendement quantique de fluorescence était suffisamment élevé. La séquence réactionnelle proposée pour la synthèse de la coumarine F' est précisée en figure 18.

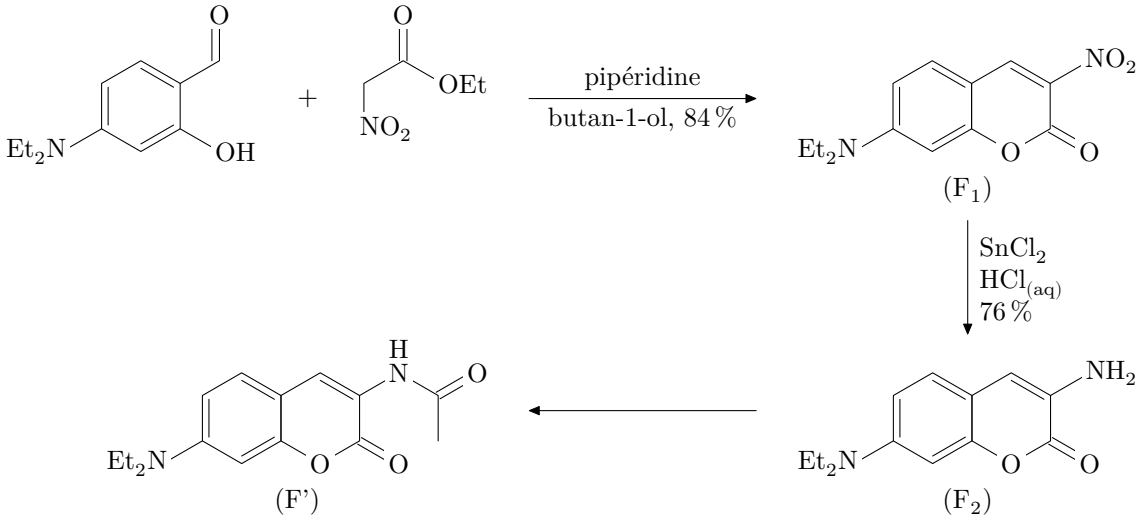


Figure 18

Q 36. Le nitroacétate d'éthyle $O_2N-CH_2-CO_2Et$ est un acide faible de valeur de pK_a égale à 5,8. Identifier le proton acide en justifiant.

Q 37. Indiquer pourquoi il a été préférable d'utiliser de la pipéridine plutôt que de la soude dans la première étape.

Q 38. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de F_1.

Q 39. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation de F_1 en F_2 par l'action du chlorure d'étain (II) en milieu acide.

Q 40. Proposer des conditions opératoires permettant de passer de F_2 à F'.

III.B – Introduction du substrat alcool

Une preuve de principe de l'adaptabilité du squelette oxazolone vis-à-vis de l'introduction d'un alcool biologiquement actif a été obtenue en étudiant la protection du butan-1-ol.

Ainsi, l'oxazolone Oxa a été synthétisée à partir du 4-diéthylaminosalicyladéhyde lors d'une séquence qui ne sera pas étudiée. Oxa a ensuite été mis en présence du butan-1-olate de sodium formé *in situ* à partir du butan-1-ol pour donner E' (figure 19).

BY-NC-SA

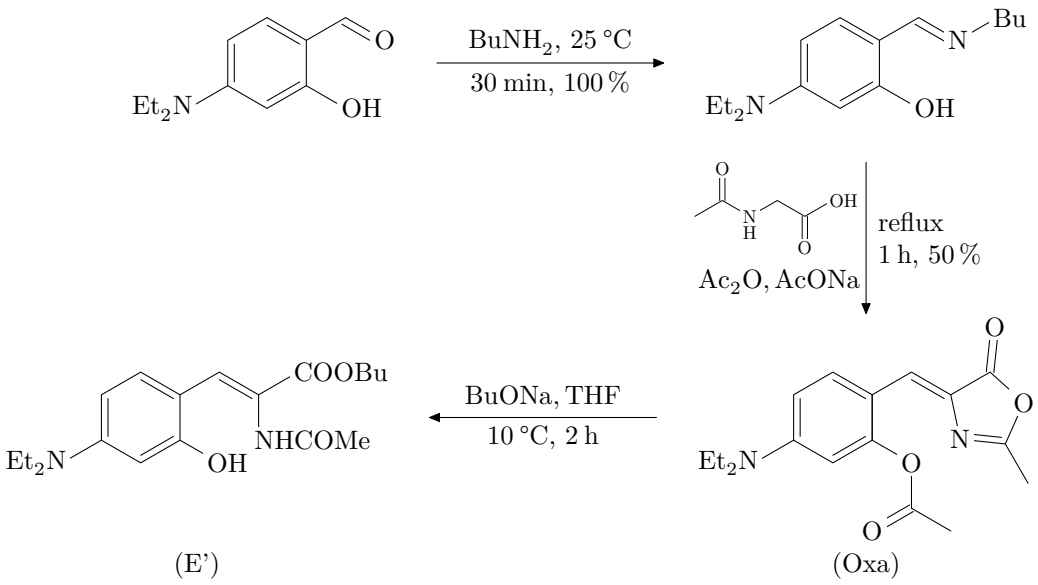


Figure 19

III.B.1) Étude du protocole expérimental de la dernière étape

On donne le protocole de synthèse de l'ester E' à partir de l'oxazolone Oxa.

> Sodium hydride (200 mg) was washed with cyclohexane and suspended in freshly distilled tetrahydrofurane (10 mL) at 0 °C. Butan-1-ol (500 µL) was slowly added at 0 °C and the mixture was stirred[3] at room temperature for 2 h. Then Oxa (853 mg) was carefully added at 0 °C. The mixture was stirred for another 2 h at 10 °C. Water (5 mL) was added and the solution was neutralized with 1 mol·L^{-1} HCl. The mixture was extracted with dichloromethane and the organic layer[4] was washed with saturated NaCl, dried[5] over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*[6] to an orange oil. The oil was triturated[7] in cyclohexane to give a pale yellow powder which was filtered and dried *in vacuo*. The product was recrystallized in dichloroethane. 695 mg of E' were isolated.

Q 41. Indiquer le rôle de l'hydrure de sodium NaH dans ce protocole.

Q 42. Justifier le choix des quantités de matière des espèces chimiques introduites.

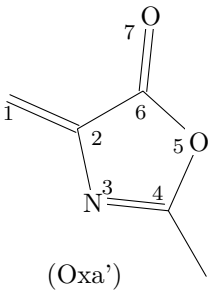
Q 43. Lister les entités chimiques présentes d'une part dans la phase aqueuse et d'autre part dans la phase organique à la suite de l'extraction liquide-liquide.

Q 44. Commenter le choix du dichlorométhane comme solvant d'extraction. Plusieurs caractéristiques du solvant seront à prendre en compte dans la réponse.

Q 45. Déterminer le rendement de la synthèse de l'ester E'.

III.B.2) Mécanisme d'ouverture du cycle à 5 chainons

Oxa', représentée figure 20, a été utilisée pour modéliser l'ouverture du cycle à 5 chainons de l'oxazolone Oxa par l'ion butan-1-olate.



(Oxa')

Figure 20

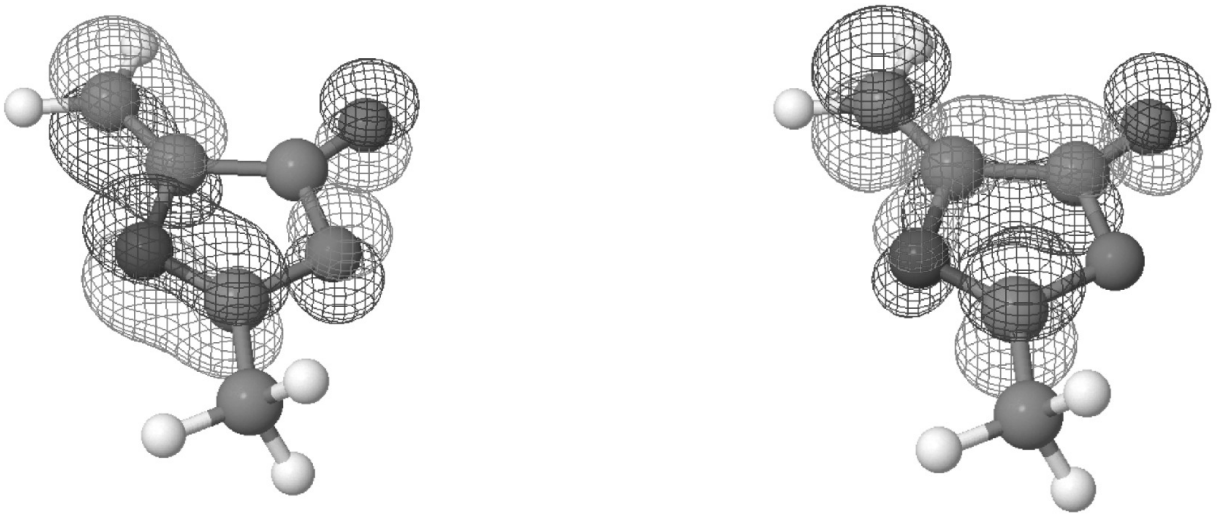
Q 46. Localiser les sites électrophiles de la molécule Oxa' en justifiant.

---

[3] *to stir* : agiter
[4] *organic layer* : phase organique
[5] *to dry* : sécher
[6] *to concentrated a solvent* in vacuo : distiller un solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif
[7] *to triturate* : gratter

BY-NC-SA

Les surfaces d'isodensité des orbitales moléculaires frontalières de la molécule Oxa' sont reproduites en figure 21. Le tableau 4 précise les coefficients portés par chaque atome dans la HO (plus haute orbitale moléculaire occupée) et dans la BV (plus basse orbitale moléculaire vacante) ainsi que les charges électroniques partielles de chaque atome.



HO BV

Figure 21

Atome	1	2	3	4	5	6	7
Coefficient dans la HO	−0,46	−0,31	0,49	0,36	−0,41	0,05	0,34
Coefficient dans la BV	0,64	−0,39	−0,26	0,46	−0,03	−0,38	0,45
Charge partielle	−0,10	0,04	−0,28	0,24	−0,25	0,30	−0,22

Tableau 4 Valeurs calculées à l'aide du site MolCalc

Q 47. Interpréter la régiosélectivité de l'ouverture du cycle à 5 chainons de la molécule Oxa par l'ion butan-1-olate.

Q 48. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette ouverture de cycle. On pourra l'écrire sur la molécule Oxa'.

On aurait pu imaginer la formation de l'espèce E'' au lieu de la formation de E' (figure 22).

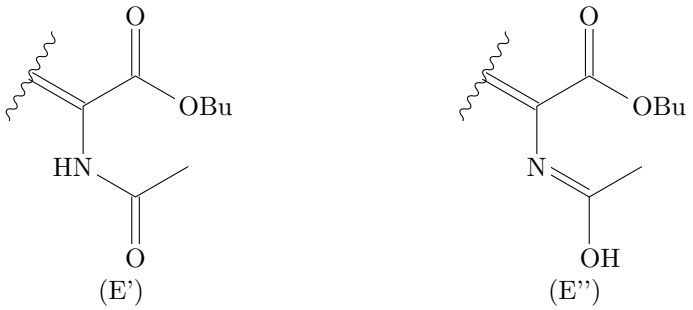


Figure 22

Q 49. Estimer la valeur de l'enthalpie standard de la réaction E' = E''. Commenter.

Q 50. En supposant que les entropies molaires standard des formes E' et E'' sont égales, montrer que l'équilibre entre E' et E'' est fortement en faveur de E' à 10 °C.

Q 51. Indiquer s'il faut augmenter ou diminuer la température pour augmenter la proportion de E'. Démontrer ce résultat. Commenter alors la valeur de température choisie.

IV Conclusion

Q 52. À la lumière de ce qui a été étudié dans ce sujet, citer des propriétés d'une seringue optique adaptée à la photo-déprotection d'un principe actif *in vivo*.

BY-NC-SA

Données

Données relatives à certaines espèces chimiques[8]

Dibrome	
Formule brute	Br_2
Masse molaire	$159{,}81\ g{\cdot}mol^{-1}$
Propriétés physiques	
Température de fusion	$-7{,}2\ °C$
Température d'ébullition	$58{,}8\ °C$
Pression de vapeur saturante à 20 °C	$23{,}3\ kPa$[9]
Mentions de danger	
	H314 Provoque de graves brulures de la peau et de graves lésion des yeux H330 Mortel par inhalation H400 Très toxique pour les organismes aquatiques

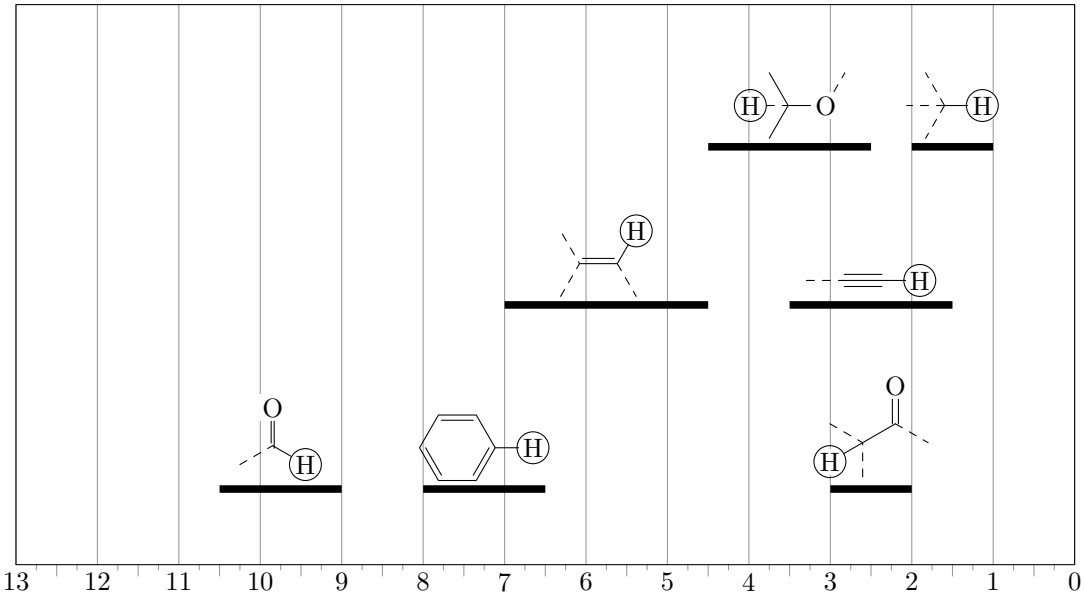
Tribromure de pyridium	
Formule brute	$C_5H_5NH^+, Br_3^-$
Masse molaire	$319{,}82\ g{\cdot}mol^{-1}$
Propriétés physiques	
Température de fusion	132–134 °C
Mentions de danger	
	H314 Provoque de graves brulures de la peau et de graves lésion des yeux H335 Peut irriter les voies respiratoires

Dichlorométhane	
Formule brute	CH_2Cl_2
Masse molaire	$83{,}933\ g{\cdot}mol^{-1}$
Propriétés physiques	
Température de fusion	$-95{,}1\ °C$
Température d'ébullition	$40{,}0\ °C$
Mentions de danger	
	H315 Provoque une irritation cutanée H319 Provoque une sévère irritation des yeux H336 Peut provoquer une somnolence ou des vertiges H351 Susceptible de provoquer le cancer

[8] Extraites du site du fournisseur de produits chimiques Sigma-Aldrich.
[9] Pour l'eau à la même température, Wikipedia donne 23,4 mbar.

BY-NC-SA

Table de déplacements chimiques en spectroscopie de RMN du proton

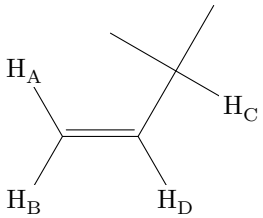


Relation entre la constante de couplage et écart de déplacement chimique

$$J = \nu_0 \frac{\Delta\delta}{10^6}$$

— J constante de couplage en Hz
— ν_0 fréquence de l'appareil pour le noyau considéré en Hz
— $\Delta\delta$ écart de déplacement chimique en ppm

Valeurs de certaines constantes de couplage proton-proton en spectroscopie de RMN du proton



$^2J_{AB} = 0 - 5$ Hz
$^3J_{AD} = 11 - 18$ Hz
$^3J_{BD} = 6 - 14$ Hz
$^3J_{CD} = 4 - 10$ Hz
$^4J_{AC} = {}^4J_{BC} = 0 - 2$ Hz

Électronégativités (selon Pauling)

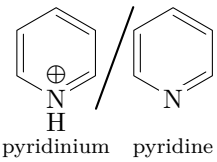
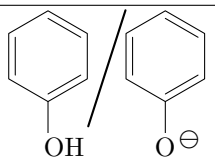
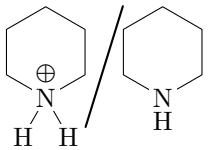
H	C	O	F	Cl	Br
2,20	2,55	3,44	3,98	3,16	2,96

Enthalpies standard de formation à 298 K

	(E)-acide cinnamique (solide)	(Z)-acide cinnamique (solide)
$\Delta_f H^\circ$ (kJ·mol^{-1})	−328	−310

BY-NC-SA

Constantes d'acidité à 298 K

Couple	 pyridinium / pyridine	 phénol / phénolate	 pipéridine
pK_a	5,2	10,0	11,2

Couple	$H_2CO_{3\,(aq)}/HCO^-_{3\,(aq)}$	$HCO^-_{3\,(aq)}/CO^{2-}_{3\,(aq)}$	$H_{2\,(g)}/H^-$
pK_a	6,3	10,3	≈ 35

Potentiel rédox standard à 298 K

Couple	$Zn^{2+}_{(aq)}/Zn_{(s)}$	$Ti^{4+}_{(aq)}/Ti^{3+}_{(aq)}$	$H^+_{(aq)}/H_{2\,(g)}$	$Sn^{4+}_{(aq)}/Sn^{2+}_{(aq)}$	$O_{2\,(g)}/H_2O_{(l)}$
E° (V)	$-0{,}76$	0,06	0	0,15	1,23

On considèrera que les potentiels rédox standard relatifs aux ions métalliques hydratés $M^{z+}_{(aq)}$ sont identiques aux potentiels rédox standard relatifs aux aqua-complexes $M(H_2O)^{z+}_{n\,(aq)}$.

Énergies de dissociation de liaison à 298 K

Liaison A – B	N – H	N – C	N = C	O – H	O – C	O = C
D_{A-B} (kJ·mol^{-1})	389	292	615	362	368	750

Densité de liquides à 0 °C

Espèce	Butan-1-ol
d	0,83

Masses molaires moléculaires

Espèce	NaH	Butan-1-ol	Oxa	E'
M (g·mol^{-1})	24	71	316	348

Constantes physiques

Constante d'Avogadro	$N_A = 6{,}02 \times 10^{23}$ mol^{-1}
Charge élémentaire	$e = 1{,}6 \times 10^{-19}$ C
Célérité de la lumière dans le vide	$c = 3{,}0 \times 10^8$ m·s^{-1}
Constante de Planck	$h = 6{,}63 \times 10^{-34}$ J·s
Constante des gaz parfaits	$R = 8{,}314$ J·K^{-1}·mol^{-1}

• • • FIN • • •

BY-NC-SA

Question 5

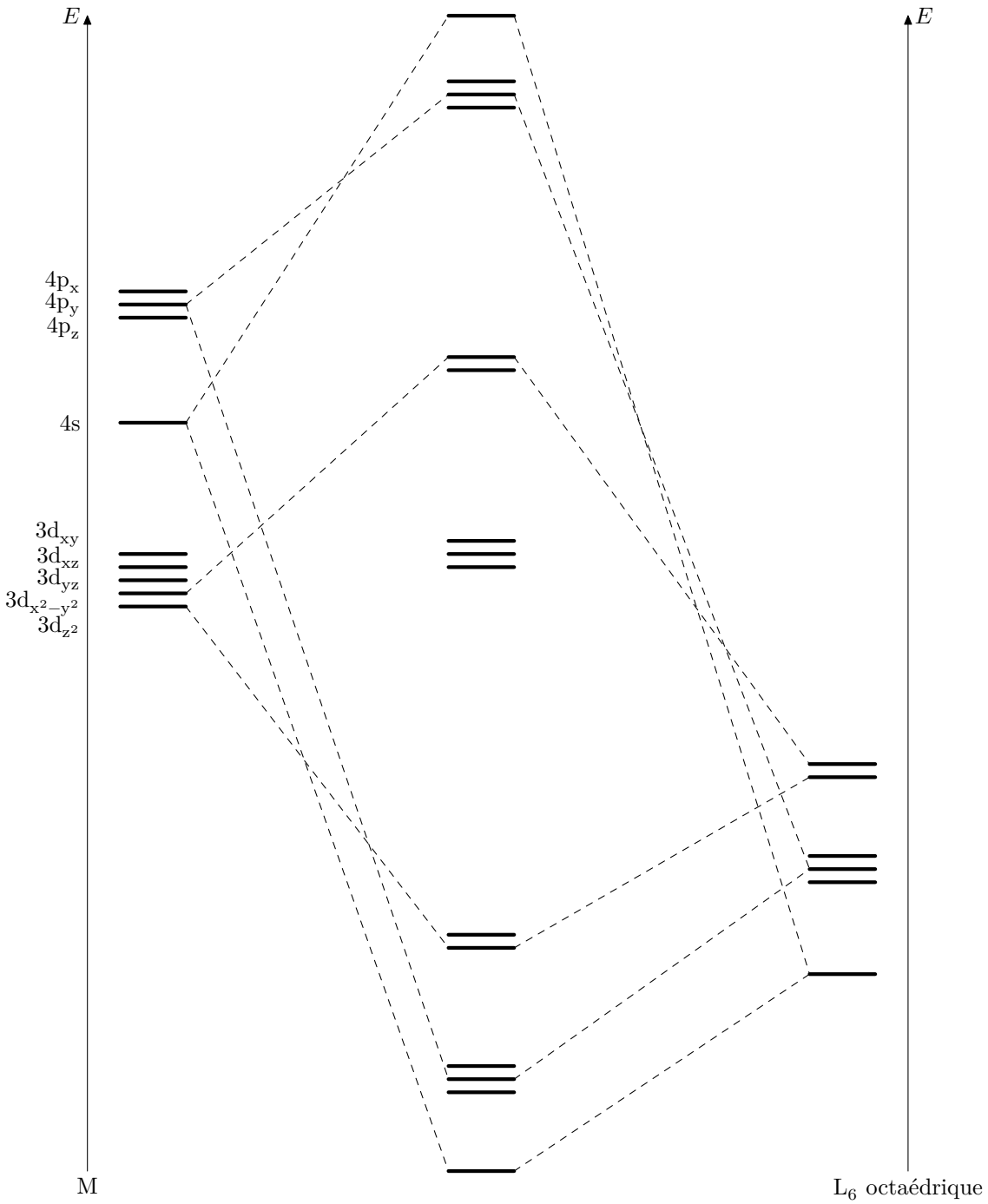


Figure A Diagramme d'orbitales moléculaires d'un complexe ML_6 octaédrique

Ne rien écrire **dans la partie barrée**

Question 20

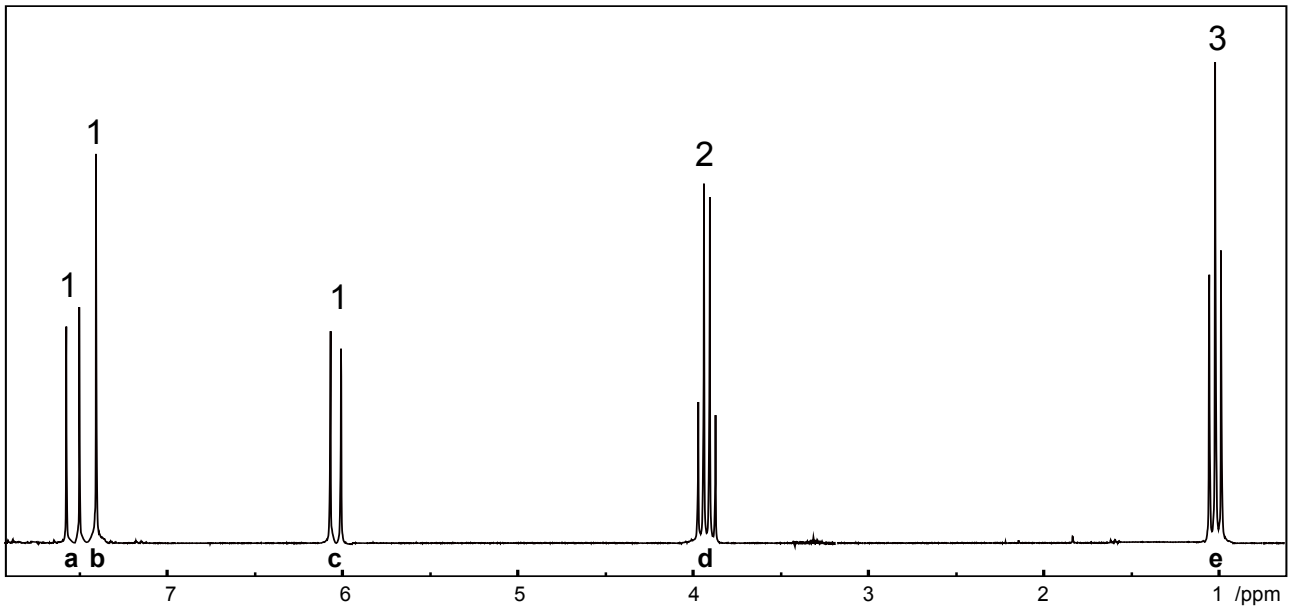
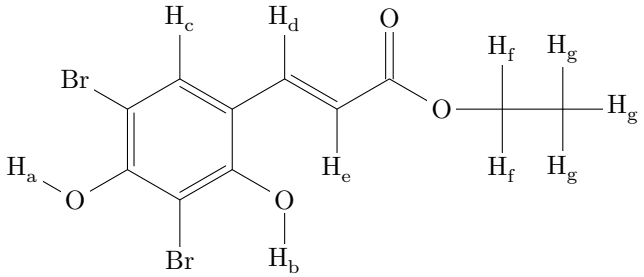


Figure B Spectre de RMN ^{1}H de l'ester cinnamique E ($c = 0{,}65\,\mathrm{g{\cdot}L^{-1}}$) enregistré par un spectromètre de fréquence 250 MHz dans le mélange D_2O/CD_3CN 1/1



(E)

Proton(s)	H_a	H_b	H_c	H_d	H_e	H_f	H_g
Signal de RMN							

Tableau A

Question 34

```
### Packages nécessaires
import numpy as np, matplotlib.pyplot as plt

### Données numériques
I0 = 12.9e-8 # intensité de la lumière excitatrice (E.min-1)
k1, km1, k2 = 1.8e-3, 3.2e-3, 2.2e-3 # constantes de vitesse (s-1)
K = 17.7 # constante définie à la question 29

### Concentrations initiales en espèces E, Z et F :
E0 = .....
Z0 = .....
F0 = .....
y0 = np.array([E0, Z0, F0])

### Problème de Cauchy associé au système différentiel auquel obéissent les concentrations en E, Z et F
def f(Y:np.ndarray, t:float):
    L1 = .....
    L2 = .....
    L3 = .....
    return np.array([L1, L2, L3])

### Méthode d'Euler
def euler(f:callable, a:float, b:float, N:int, y0:np.ndarray) -> ([float], [np.ndarray]):
    h = (b - a) / N #pas de la méthode
    t = [a] #liste des temps
    Y = [y0]
    for k in range(0, N):
        newY = Y[-1] + h * f(Y[-1], t[-1])
        Y.append(newY)
        t.append(t[-1] + h)
    return t, Y

### Résolution du système différentiel auquel obéissent les concentrations en E, Z et F
ti, tf = 0, 6000 # instant initial et instant final (s)
N = 1000 # nombre de points
t, Y = euler(f, ti, tf, N, y0)

### Tracé de l'intensité de fluorescence
F = np.array([e[2] for e in Y]) # concentrations en F à chaque instant
IF = .....
plt.plot(t, IF, 'k-')
plt.xlabel('$t$ (s)')
plt.ylabel('$I_F$ (u.a.)')
plt.tick_params(axis='y', which='both', left=False, labelleft=False)
plt.show()
```

Figure C

Tableau périodique des éléments

Hydrogène **1** **H** 1,008 ← Masse atomique relative (d'après CIAAW, Atomic weights of the elements 2020)																	Hélium **2** **He** 4,00260
Lithium **3** **Li** 7	Beryllium **4** **Be** 9,01218											Bore **5** **B** 10,8	Carbone **6** **C** 12,01	Azote **7** **N** 14,01	Oxygène **8** **O** 16,00	Fluor **9** **F** 18,9984032	Néon **10** **Ne** 20,18
Sodium **11** **Na** 22,9897693	Magnésium **12** **Mg** 24,3											Aluminium **13** **Al** 26,98154	Silicium **14** **Si** 28,1	Phosphore **15** **P** 30,9737620	Soufre **16** **S** 32,1	Chlore **17** **Cl** 35	Argon **18** **Ar** 40
Potassium **19** **K** 39,098	Calcium **20** **Ca** 40,1	Scandium **21** **Sc** 44,9559	Titane **22** **Ti** 47,87	Vanadium **23** **V** 50,94	Chrome **24** **Cr** 52,00	Manganèse **25** **Mn** 54,9380	Fer **26** **Fe** 55,8	Cobalt **27** **Co** 58,9332	Nickel **28** **Ni** 58,69	Cuivre **29** **Cu** 63,5	Zinc **30** **Zn** 65,4	Gallium **31** **Ga** 69,72	Germanium **32** **Ge** 72,6	Arsenic **33** **As** 74,9216	Sélénium **34** **Se** 79,0	Brome **35** **Br** 79,9	Krypton **36** **Kr** 83,80
Rubidium **37** **Rb** 85,468	Strontium **38** **Sr** 87,6	Yttrium **39** **Y** 88,906	Zirconium **40** **Zr** 91,2	Niobium **41** **Nb** 92,9064	Molybdène **42** **Mo** 96	Technétium **43** **Tc** [98]	Ruthénium **44** **Ru** 101,1	Rhodium **45** **Rh** 102,9055	Palladium **46** **Pd** 106,4	Argent **47** **Ag** 107,868	Cadmium **48** **Cd** 112,4	Indium **49** **In** 114,82	Étain **50** **Sn** 118,7	Antimoine **51** **Sb** 121,76	Tellure **52** **Te** 127,6	Iode **53** **I** 126,90	Xénon **54** **Xe** 131,3
Césium **55** **Cs** 132,905452	Baryum **56** **Ba** 137,3	Lanthanides 57–71	Hafnium **72** **Hf** 178,5	Tantale **73** **Ta** 180,9479	Tungstène **74** **W** 184	Rhénium **75** **Re** 186,21	Osmium **76** **Os** 190	Iridium **77** **Ir** 192,22	Platine **78** **Pt** 195,1	Or **79** **Au** 196,96657	Mercure **80** **Hg** 200,6	Thallium **81** **Tl** 204,4	Plomb **82** **Pb** $2{,}1 \times 10^2$	Bismuth **83** **Bi** 208,9804	Polonium **84** **Po** [209]	Astate **85** **At** [210]	Radon **86** **Rn** [222]
Francium **87** **Fr** [223]	Radium **88** **Ra** [226]	Actinides 89–103	Rutherfordium **104** **Rf** [267]	Dubnium **105** **Db** [268]	Seaborgium **106** **Sg** [269]	Bohrium **107** **Bh** [270]	Hassium **108** **Hs** [277]	Meitnerium **109** **Mt** [278]	Darmstadtium **110** **Ds** [281]	Roentgenium **111** **Rg** [282]	Copernicium **112** **Cn** [285]	Nihonium **113** **Nh** [286]	Flérovium **114** **Fl** [289]	Moscovium **115** **Mc** [289]	Livermorium **116** **Lv** [293]	Tennesse **117** **Ts** [294]	Oganesson **118** **Og** [294]

Lanthanides	Lanthane **57** **La** 138,91	Cérium **58** **Ce** 140,12	Praséodyme **59** **Pr** 140,9077	Néodyme **60** **Nd** 144,2	Prométhium **61** **Pm** [145]	Samarium **62** **Sm** 150	Europium **63** **Eu** 152,0	Gadolinium **64** **Gd** 157	Terbium **65** **Tb** 158,925	Dyprosium **66** **Dy** 162,50	Holmium **67** **Ho** 164,9303	Erbium **68** **Er** 167,26	Thulium **69** **Tm** 168,9342	Ytterbium **70** **Yb** 173	Lutecium **71** **Lu** 174,967
Actinides	Actinium **89** **Ac** [227]	Thorium **90** **Th** 232,04	Protactinium **91** **Pa** 231,0359	Uranium **92** **U** 238,0289	Neptunium **93** **Np** [237]	Plutonium **94** **Pu** [244]	Américium **95** **Am** [243]	Curium **96** **Cm** [247]	Berkélium **97** **Bk** [247]	Californium **98** **Cf** [251]	Einsteinium **99** **Es** [252]	Fermium **100** **Fm** [257]	Mendélévium **101** **Md** [258]	Nobélium **102** **No** [259]	Lawrencium **103** **Lr** [266]

Travailler les chapitres de ce sujet

Prepa Help suit le programme de PC chapitre par chapitre : cours détaillé, méthodes, pièges, exercices et problèmes corrigés pas à pas, tirés des concours. L'essai gratuit donne accès aux chapitres offerts de ta filière, sans carte bancaire.

Chapitres liés à ce sujet

- Réactions acide-base
- Équations différentielles linéaires du premier ordre
- Bases de Python : expressions, types, instructions, fonctions
- Premier principe appliqué aux transformations physico-chimiques : grandeurs standard de réaction et effets thermiques
- Second principe : enthalpie libre, potentiel chimique et équilibre chimique
- Optimisation d'un procédé : facteurs d'équilibre et déplacement d'équilibre

Ouvrir l'essai gratuit

Scanne le code ou clique sur le bouton.

prepahelp.com/#essai

Une question sur le concours ou sur ta filière : **écrire sur WhatsApp**

Les autres années et épreuves : prepahelp.com/annales/centrale/pc