ÉCOLES NORMALES SUPÉRIEURES
ÉCOLE NATIONALE DES PONTS ET CHAUSSÉES
ÉCOLE DES MINES DE PARIS

CONCOURS D'ADMISSION SESSION 2023

FILIÈRE BCPST
COMPOSITION DE CHIMIE

Épreuve commune aux ENS de Lyon, Paris, Paris-Saclay, à l'ENPC et aux Mines Paris
Durée : 4 heures
L'utilisation des calculatrices n'est pas autorisée pour cette épreuve.

* * *

Le sujet comprend 18 pages numérotées de 1 à 18.

Tournez la page S.V.P.

Le sujet comporte deux parties indépendantes les unes des autres. La première partie s'intéresse à la synthèse d'une molécule intéressante pour le traitement du VIH. La deuxième partie étudie l'utilisation de méthodes électrochimiques pour effectuer des analyses biologiques.

Des données numériques et tables nécessaires pour la résolution des questions sont données en complément à la fin du sujet. Il est attendu des candidats des réponses justifiées de manière précise et concise.

* * *

Début de l'épreuve

* * *

1. Synthèse totale de l'euphorikanine A

L'**euphorikanine A** (figure 1) a été isolée de la racine d'euphorbe chinoise (*Euphorbia kansui*) et a été proposée comme traitement contre le VIH. Cependant, la présence de 4 cycles interconnectés et de nombreux centres stéréogènes représente un véritable défi en synthèse organique.

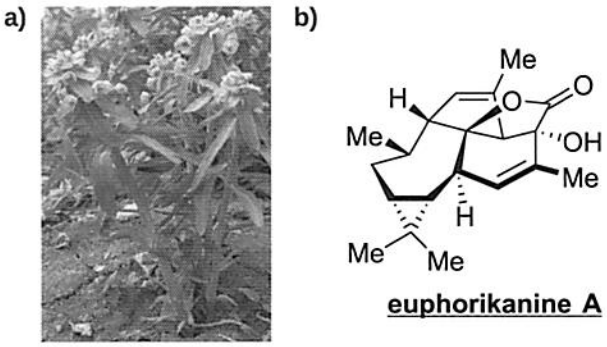


FIGURE 1 – a) Un plan d'*Euphorbia kansui* ; b) Structure de l'**euphorikanine A** ; Me– = H_3C–.

1. Donner le nombre de centres stéréogènes présents sur la molécule d'**euphorikanine A**.

1.A. Synthèse du composé 5

Une des voies de synthèse proposée pour l'**euphorikanine A** part de la molécule 1 pour arriver à la molécule 5 selon le schéma réactionnel représenté en figure 2. Cela nécessite quatre étapes pour augmenter la taille du cycle *via* une oxydation sélective.

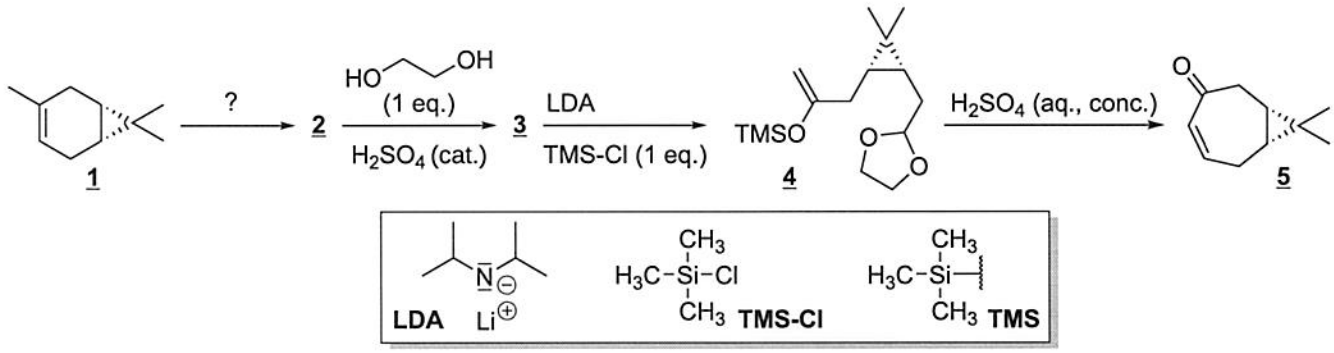


FIGURE 2 – Synthèse du composé 5 à partir de la molécule 1. *cat.* : en quantité catalytique ; *eq.* : équivalent ; *aq.* : aqueux ; *conc.* : concentré.

Il existe différentes conditions opératoires permettant d'oxyder une fonction alcène. Certaines d'entre elles sont listées sur la figure 3. Dans les conditions expérimentales choisies pour effectuer l'oxydation de 1, le composé 2 présente en particulier des bandes de vibration à 1761 et 1778 cm^{-1} mais pas de bande large au-delà de 3200 cm^{-1} en spectroscopie infrarouge.

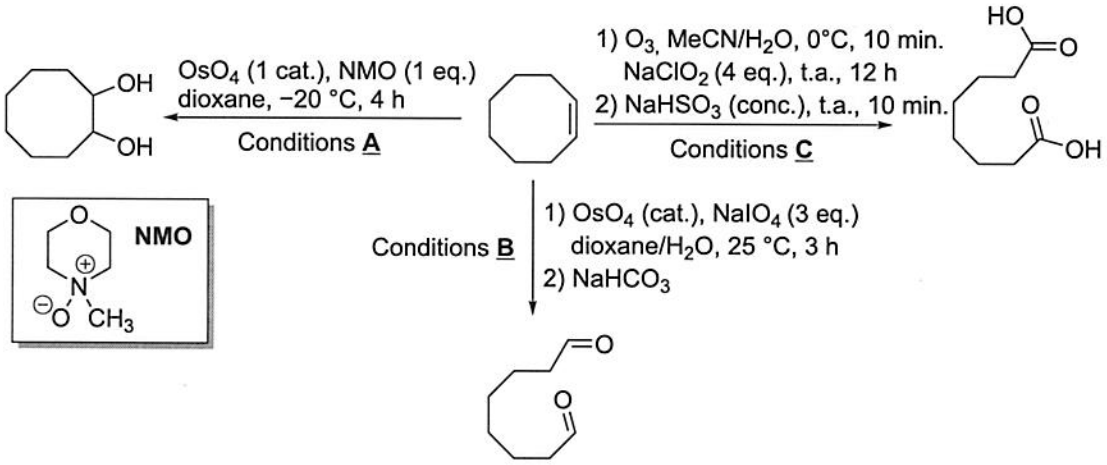


FIGURE 3 – Conditions opératoires pour oxyder le cyclooctène. *eq.* : équivalent, *t.a.* : température ambiante, *cat.* : quantité catalytique, *conc.* : concentré. Le dioxane est un solvant organique.

2. En déduire la structure de la molécule 2 et les conditions opératoires utilisées pour l'obtenir (A, B ou C, proposées sur la figure 3).

Dans les conditions utilisées pour former 3, un seul groupement de 2 est fonctionnalisé.

3. Donner le nom de la réaction permettant la formation de 3. Donner son mécanisme en conditions acides si on fait réagir l'éthane-1,2-diol avec de l'éthanal, en tant que modèle pour la 2.
4. Justifier le fait de n'avoir qu'un seul groupement fonctionnalisé sur la molécule 2 et donner la structure du composé 3.
5. Justifier que le LDA soit peu nucléophile puis proposer un mécanisme pour expliquer la formation du composé 4 à partir de la molécule 3.
6. Justifier l'intérêt de l'étape 2 → 3.

1.B. Synthèse du composé 7

En partant de la molécule 5, il faut effectuer un allongement de sa chaîne carbonée pour converger vers la synthèse de l'**euphorikanine A**. Cette étape utilise le composé 7, représenté figure 4.

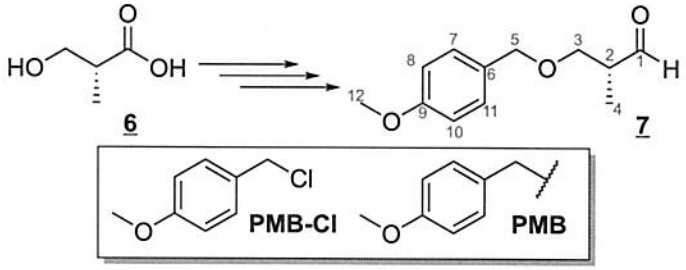


FIGURE 4 – Synthèse du composé 7.

Tournez la page S.V.P.

Type de réaction	Fonction initiale	Conditions opératoires	Fonction finale
Protection	Alcool	PMB-Cl	OPMB
Oxydation	Alcool primaire/secondaire	CrO_3 / Pyridine	Aldéhyde / Cétone
	Alcool primaire	$KMnO_4$	Acide carboxylique
Réduction	Aldéhyde, Cétone	$NaBH_4$	Alcool
	Aldéhyde, Cétone, Acide carboxylique	$LiAlH_4$	Alcool

TABLEAU 1 – Banque de réactions pouvant être nécessaires pour le passage du composé 6 à 7.

7. Donner, en la justifiant, la configuration absolue du carbone asymétrique de la molécule 7.
8. À l'aide des données fournies dans le tableau 1, donner une suite de conditions opératoires pour effectuer une courte synthèse de la molécule 7 à partir du composé 6.

Les conditions de déprotection de certains groupements protecteurs des alcools sont données dans le tableau 2.

Groupement protecteur	**Conditions possibles pour la déprotection**			
	$KMnO_4$ ou CrO_3	$LiAlH_4$	Acide, pH $\leqslant 1$	Basique, pH>12
–Ac		✓	✓	✓
$-CH_2CH{=}CH_2$	✓		✓	✓
–PMB			✓	

TABLEAU 2 – Conditions de déprotection pour quelques groupements protecteurs des alcools.
✓ : déprotection sous ces conditions.
Sans indication, le groupe protecteur est stable sous ces conditions.

9. Justifier le choix du groupe –PMB pour protéger la fonction alcool lors de la synthèse 6 → 7.

Signal	A	B	C	D	E	F	G
Déplacement chimique (δ, ppm)	1,2	2,9	3,7	3,8	4,4	6,9-7,2	9,7
Intégration	3	1	2	3	2	4	1
Multiplicité	d	m	d	s	s	m	d

TABLEAU 3 – Spectre RMN ^{1}H du composé 7 dans le chloroforme deutéré.
s : singulet, d : doublet, m : multiplet.

Le spectre RMN ^{1}H du composé 7 dans le chloroforme deutéré est résumé dans le tableau 3.

10. Assigner les différents signaux observés en RMN aux différents atomes d'hydrogène présents sur la molécule 7. Justifier. *Pour cela, utiliser l'indexation des atomes donnée sur la figure 4 : le carbone étiqueté « C^{12} » porte ainsi trois protons « H^{12} ».*

1.C. Obtention du composé 8

L'addition de la molécule 7 sur le composé 5 doit être contrôlée pour former ensuite le précurseur 8 (figure 5). Une des étapes clés est l'addition d'un organocuprate : le diméthylcuprate de lithium, de formule Me_2CuLi. Les organocuprates sont des composés ayant au moins une liaison cuivre-carbone.

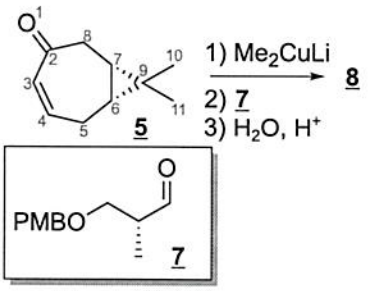


FIGURE 5 – Synthèse du composé 8. Me– = CH_3–; PMB = paraméthoxybenzyl, voir figure 4.

11. À l'aide d'un raisonnement qualitatif, justifier qu'un organocuprate ait une réactivité comparable à celle d'un organomagnésien.
12. Comparer la polarité de la liaison carbone-métal en passant d'un organomagnésien à un organocuprate.

Il est possible de calculer la charge partielle portée par chacun des atomes de la molécule 5, les valeurs trouvées sont données dans le tableau 4.

O^1	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6	C^7	C^8	C^9	C^{10}	C^{11}
−0,50	0,59	−0,03	0,12	0,02	−0,05	−0,02	−0,07	−0,05	−0,02	0

TABLEAU 4 – Charges partielles calculées pour les atomes autres que les atomes d'hydrogène pour le composé 5. La numérotation des atomes est celle donnée dans la figure 5.

13. À l'aide du tableau 4, identifier les sites électrophiles sur la molécule 5. Indiquer si les sites électrophiles ainsi identifiés auraient pu être prédits avec un raisonnement qualitatif utilisant des structures de Lewis et/ou des formes mésomères.

Étant donné qu'il y a plusieurs sites électrophiles sur le composé 5, il est nécessaire de contrôler la régiosélectivité de l'addition. Le but de cette partie est de pouvoir anticiper le réactif à utiliser pour former le composé souhaité. Pour cela on s'intéresse à l'addition de différents composés ayant une liaison carbone-métal sur une molécule analogue au composé 5 : la cyclohex-2-én-1-one. On peut identifier une bande à 1617 cm^{-1} et une bande à 1685 cm^{-1} sur le spectre infrarouge de cette molécule.

14. Assigner la liaison correspondant à chacune des bandes caractéristiques du spectre infrarouge de la cyclohex-2-én-1-one.

On traite la cyclohex-2-én-1-one par un équivalent de bromure de méthylmagnésium suivi par un traitement aqueux acide. Le produit présente notamment une bande en spectroscopie infrarouge à 1650 cm^{-1} et une bande large au dessus de 3200 cm^{-1}.

Tournez la page S.V.P.

15. En déduire la structure du produit obtenu par addition de l'organomagnésien et justifier. *Ne pas tenir compte de la stéréochimie.*

On traite la cyclohex-2-én-1-one par un équivalent de diméthylcuprate de lithium $(Me)_2CuLi$ suivi par un traitement aqueux acide. On obtient un produit qui présente une bande en spectroscopie infrarouge à 1719 cm^{-1} et aucun signal au dessus de 3100 cm^{-1}.

16. En déduire la structure du produit obtenu par addition de l'organocuprate et justifier. *Ne pas tenir compte de la stéréochimie.*

17. À partir des résultats des questions **15** et **16**, proposer une structure pour l'intermédiaire *anionique* obtenu après réaction entre le diméthylcuprate de lithium Me_2CuLi et la molécule 5. *Ne pas tenir compte de la stéréochimie.*

18. À l'aide des résultats expérimentaux donnés questions **15** et **16**, indiquer si la réactivité observée expérimentalement correspond à celle attendue en terme de nucléophilie/électrophilie dans le cas d'un organomagnésien d'une part et d'un organocuprate d'autre part.

19. Proposer une structure pour le composé 8. *La stéréochimie du produit n'est pas demandée.*

Les spectres RMN ^1H des composés 5 et 8 obtenus dans le chloroforme deutéré sont résumé dans le tableau 5.

Molécule 5						
Signal	A′	B′	C′	D′	E′	F′
Déplacement chimique (δ, ppm)	0,8–1,1	1,1	2,2	2,6	6,0	6,8
Intégration	2	6	2	2	1	1
Assignation	H^6, H^7	H^{10}, H^{11}	H^5	H^8	H^3	H^4

Molécule 8									
Signal	A"	B"	C"	D"	E"	F"	G"	H"	I"
Déplacement chimique (δ, ppm)	0,8–1,1	1,1	1,8	2,2–3,0	3,5	3,6	3,8	4,4	6,9–7,3
Intégration	9	6	2	4	1	2	3	2	4

TABLEAU 5 – Spectre RMN ^1H des composés 5 et 8. L'assignation pour la molécule 5 utilise l'indexation présentée figure 5.

20. En vous aidant de l'apparition ou de la disparition de signaux, indiquer si l'obtention du composé 8 est cohérente avec les données fournies dans les tableaux 3 et 5. *L'analyse de trois signaux différents est attendue.*

1.D. Obtention de la molécule 11

Une fois la molécule 8 obtenue, il est possible d'obtenir le composé 11 (figure 6). L'étape 8 → 9 permet de protéger la fonction alcool présente sur la molécule 8.

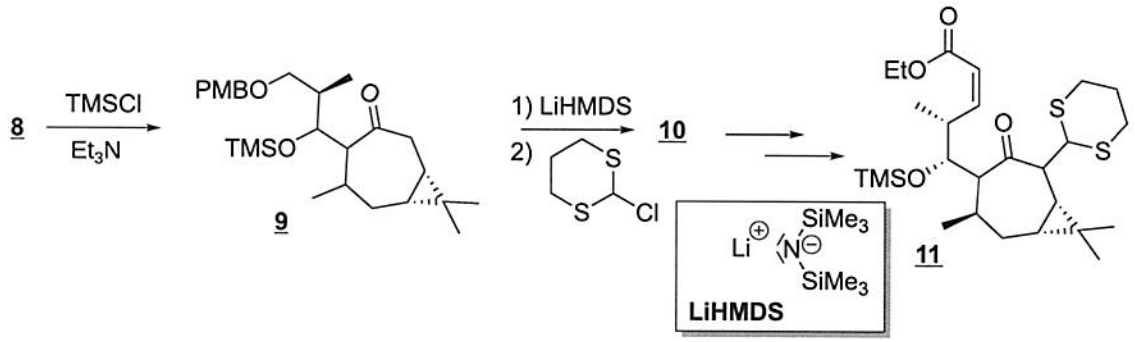


FIGURE 6 – Obtention du composé 11 à partir de 8.
Et– = CH_3CH_2–, TMS– = Me_3Si– (voir figure 2), Et_3N = triéthylamine.

21. Justifier le fait d'avoir utilisé la triéthylamine (Et_3N) comme base plutôt qu'une base comme le diisopropylamidure de lithium (LDA, figure 2) lors de l'étape de protection 8 → 9.
22. Proposer une structure pour le composé 10.
23. Justifier l'intérêt de la protection réalisée lors de l'étape 8 → 9.

Ensuite, les auteurs ont pu obtenir l'**euphorikanine A** à partir de la molécule 11 à l'aide d'étapes de cyclisation radicalaire non étudiées ici.

2. Quelques applications de l'électrochimie en biologie

2.A. Ultramicroélectrodes

La nécessité de miniaturiser les électrodes pour permettre la détection *in vivo* d'espèces électrochimiques a motivé le développement des UltraMicroÉlectrodes (UME). Outre une résolution spatiale suffisamment élevée pour l'étude au niveau cellulaire, la taille des UME permet également d'avoir plus simplement un courant qui est indépendant du temps.

2.A.1. Cas des électrodes macrométriques en régime stationnaire

On s'intéresse ici à l'étude d'un complexe FeL^{2+} en solution qui peut s'oxyder en complexe FeL^{3+} au contact d'une électrode métallique. On modélise le système par une électrode plane infinie selon y et z de manière à se ramener à un problème unidimensionnel selon x. Le système étudié se découpe en trois zones distinctes (figure 7) :

— la zone 1 en $x < 0$ qui correspond à l'électrode ;

— la zone 3 en $x > \delta$ dans laquelle la convection est suffisante pour que la concentration en complexe soit constante et égale à $\left[FeL^{2+}\right]^{\infty}$;

— la zone 2 pour $0 \leqslant x \leqslant \delta$, intercalée entre les zones 1 et 3, dans laquelle le seul processus physique de transport de matière est la diffusion. Cette zone est également appelée couche limite de diffusion.

Tournez la page S.V.P.

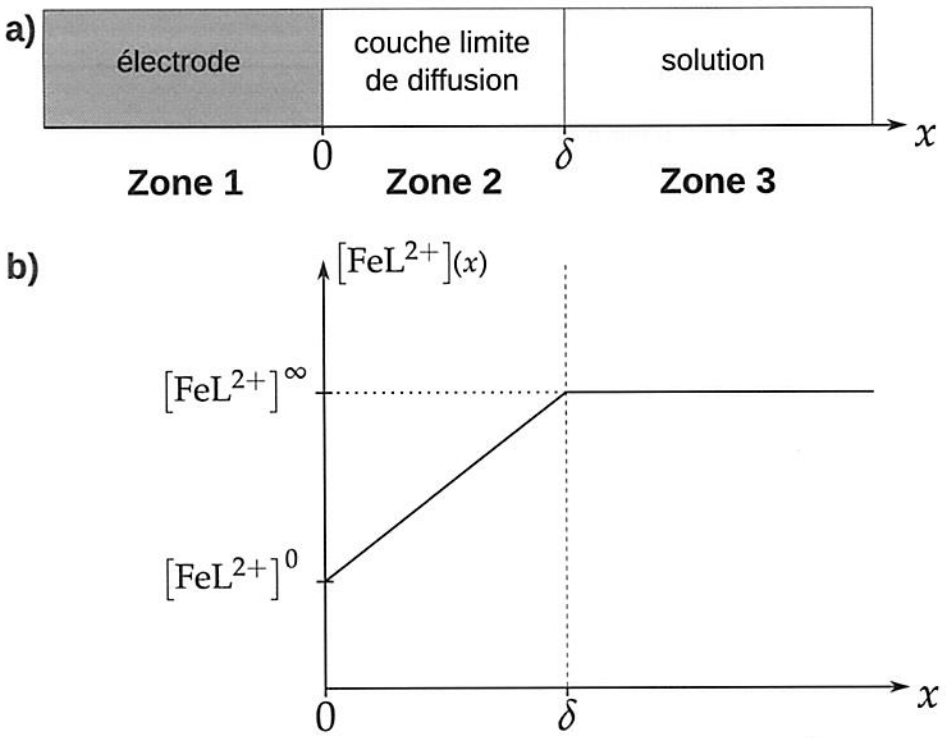


FIGURE 7 – a) Les différentes zones prises en compte dans le modèle. b) Profil idéalisé de la concentration en FeL^{2+} à proximité d'une électrode macrométrique.

On se place en régime stationnaire et on adopte les notations suivantes :

— $E^\circ\left(FeL^{3+}/FeL^{2+}\right)$ est le potentiel standard associé au couple FeL^{3+}/FeL^{2+} ;

— $\left[FeL^{2+}\right]^0 = \left[FeL^{2+}\right](x=0)$ est la concentration en FeL^{2+} à l'électrode ;

— $\left[FeL^{2+}\right]^\infty = \left[FeL^{2+}\right](x \geqslant \delta)$ est la valeur de la concentration en FeL^{2+} dans la zone 3 ;

— $J_{FeL^{2+}}(x)$ est le flux molaire surfacique en complexe FeL^{2+} en tout point du plan x. Il mesure la quantité de matière d'une espèce traversant une unité de surface donnée par unité de temps. $J_{FeL^{2+}}(x)$ est positif si le flux molaire de particule va de la gauche vers la droite, et négatif si le flux molaire va de la droite vers la gauche.

— $D_{FeL^{2+}}$ est le coefficient de diffusion de l'espèce FeL^{2+} ;

— S est la surface de l'électrode au contact de la solution ;

— F est la constante de Faraday qui correspond à la charge d'une mole d'électrons ;

— i est le courant macroscopique à l'électrode associé à l'oxydation de FeL^{2+}.

24. Rappeler l'expression de la première loi de Fick reliant le flux de l'espèce chimique $J_{FeL^{2+}}(x)$ au coefficient de diffusion $D_{FeL^{2+}}$ et à une dérivée de $\left[FeL^{2+}\right](x)$.

25. À l'aide d'un bilan de matière pour l'espèce FeL^{2+} sur une section S entre x et $x + \mathrm{d}\,x$ dans la zone 2, montrer que :

$$\frac{\mathrm{d}^2\left[FeL^{2+}\right]}{\mathrm{d}x^2} = 0 \qquad (1)$$

26. Donner les conditions aux limites pour $\left[FeL^{2+}\right](x)$ puis en déduire l'expression de la concentration $\left[FeL^{2+}\right](x)$, solution de l'équation différentielle donnée par l'équation (1) en fonction de $\left[FeL^{2+}\right]^0$, $\left[FeL^{2+}\right]^\infty$, x et δ.

27. À l'aide des résultats des questions **24** et **26**, déduire l'expression du flux molaire à l'électrode en complexe $J_{\mathrm{FeL}^{2+}}(x = 0)$ en fonction des grandeurs utilisées à la question précédente. Commenter son signe.

28. À l'aide d'une analyse dimensionnelle, montrer que le courant i peut s'exprimer en fonction du flux de FeL^{2+} à l'électrode $J_{\mathrm{FeL}^{2+}}(x = 0)$, de la surface S et de la constante de Faraday F.

29. Donner l'expression du potentiel d'électrode pour le couple $\mathrm{FeL}^{3+}/\mathrm{FeL}^{2+}$ en fonction du potentiel standard du couple $E^\circ\left(\mathrm{FeL}^{3+}/\mathrm{FeL}^{2+}\right)$, des concentrations à l'électrode en complexe sous sa forme réduite ou oxydée $\left[\mathrm{FeL}^{2+}\right]^0$, $\left[\mathrm{FeL}^{3+}\right]^0$, de la constante des gaz parfaits R et de la constante de Faraday F.

30. En déduire une condition sur le potentiel E à appliquer à l'électrode pour que la concentration en FeL^{2+} puisse être considérée comme négligeable à l'électrode. *On attend ici une réponse comparant le potentiel de l'électrode E à la grandeur $E^\circ\left(\mathrm{FeL}^{3+}/\mathrm{FeL}^{2+}\right)$.*

31. À l'aide des résultats des questions **27, 28** et **30**, montrer que sous certaines conditions, il existe une relation de proportionnalité entre le courant mesuré et la concentration en solution :

$$i \propto \left[\mathrm{FeL}^{2+}\right]^\infty \tag{2}$$

Il n'est pas nécessaire de donner l'expression du coefficient de proportionnalité. Cette relation pourra être admise.

En établissant une relation de proportionnalité entre le courant mesuré et la concentration en complexe au sein de la solution, la relation (2) montre qu'il est possible de remonter à la concentration à partir d'une mesure de courant avec les hypothèses utilisées. En pratique, il est difficile de les mettre en œuvre expérimentalement. L'utilisation des UME permet de miniaturiser les électrodes et de faciliter l'obtention d'un régime stationnaire où le courant est indépendant du temps.

2.A.2. Diffusion sphérique et ultramicroélectrode en régime non permanent

Il est possible de réaliser une démarche analogue à celle vue dans la partie 2.A.1. pour une ultramicroélectrode de rayon r_0 en régime non permanent – c'est à dire où le flux dépend à la fois de la distance à l'électrode et du temps. Dans ce cas, sous certaines conditions, l'expression du courant à l'électrode est de la forme :

$$i(t) = FSD_{\mathrm{FeL}^{2+}}\left[\mathrm{FeL}^{2+}\right]^\infty\left(\frac{1}{\sqrt{\pi D_{\mathrm{FeL}^{2+}} \times t}} + \frac{1}{r_0}\right) \tag{3}$$

où r_0 est le rayon de l'électrode et t le temps.

32. Proposer un ordre de grandeur pour le coefficient de diffusion d'une espèce chimique en solution aqueuse. Estimer ensuite le temps t_0 nécessaire pour atteindre le régime stationnaire pour une électrode de rayon $r_0 = 1$ µm à l'aide de la relation (3). *Ici, le régime stationnaire correspond au fait que le courant i mesuré soit à moins de 1% de sa valeur limite pour un temps $t \to \infty$.*

On note t_1 le temps nécessaire pour réaliser la même condition sur le courant (régime stationnaire) pour une électrode qui possède un rayon de 1 mm.

33. Calculer le rapport t_1/t_0 pour réaliser la même condition. Conclure sur l'intérêt des ultramicroélectrodes par rapport aux électrodes classiques. *Cette question ne nécessite pas de connaître la valeur numérique de t_0 calculée à la question 32.*

Tournez la page S.V.P.

2.B. Étude de l'activité antiseptique du khôl grâce à une ultramicroélectrode

Le khôl est un fard noir, décrit depuis l'Antiquité comme une substance ayant des vertus médicales (figure 8). Cela a incité des chercheurs à analyser des échantillons de khôl du musée du Louvre. Ces analyses ont révélé qu'ils étaient constitués d'un mélange de quatre composés solides à base de plomb : la galène (PbS), la cerussite ($PbCO_3$), la phosgénite ($Pb_2Cl_2CO_3$) et la laurionite ($Pb(OH)Cl$).

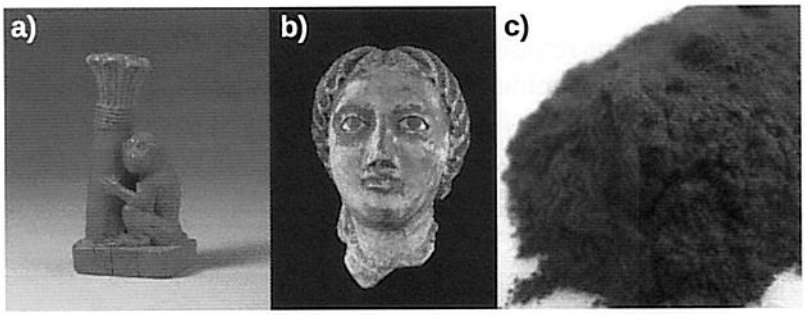


FIGURE 8 – a) Étui à khôl égyptien XVIe–XIIIe siècle avant J.C. b) Masque de momie romaine maquillé avec du khôl datant du IIIe siècle. c) Poudre de khôl.

Parmi ces composés, la phosgénite et la laurionite sont historiquement synthétisées selon le processus suivant : la litharge (PbO) est mélangée avec du sel de roche ($NaCl$) en présence de natron (Na_2CO_3) dans l'eau chaude.

34. Donner les équations de formation en milieu basique de la phosgénite et de la laurionite à partir des trois composés listés ci-dessus.

En présence d'ions chlorure, le diagramme de prédominance et d'existence en fonction du pH et de la concentration en ions chlorure a été établi pour les espèces du plomb suivantes : $Pb^{2+}(aq)$, $PbCl_2(s)$, $Pb(OH)Cl(s)$, $Pb_2O_2Cl(OH)_2(s)$, $(PbO)_6PbCl(s)$ (figure 9).

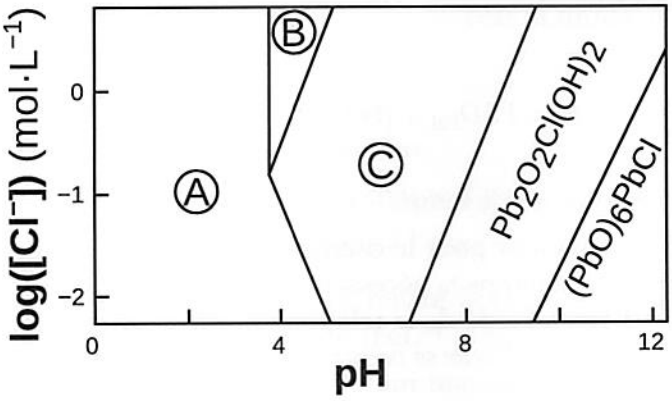


FIGURE 9 – Diagramme de prédominance ou d'existence des composés à base de plomb en fonction du pH et du logarithme de la concentration en ion chlorure.

35. Donner le degré d'oxydation moyen du plomb pour les composés suivants : $Pb(OH)Cl$, $(PbO)_6PbCl$, $Pb_2O_2Cl(OH)_2$.

36. Donner les demi-équations rédox pour former les deux solides $Pb_2O_2Cl(OH)_2(s)$ et $(PbO)_6PbCl(s)$ à partir de $Pb^{2+}(aq)$ et $Cl^-(aq)$ en milieu aqueux basique.

37. Donner les équations de formation de $PbCl_2(s)$ et $Pb(OH)Cl(s)$ à partir de Pb^{2+} et Cl^- en milieu aqueux basique.

38. Attribuer les zones A, B et C sur la figure 9 aux espèces suivantes : Pb^{2+}, $PbCl_2$ et $Pb(OH)Cl$. Justifier le raisonnement.

Le protocole de synthèse de la laurionite suivi au Ier siècle après J.C. est le suivant : « *Après avoir mélangé une livre d'écume d'argent* [PbO] *à cinq drachmes de sel de roche* [NaCl], *verser dessus de l'eau tiède, et remuer très vigoureusement trois fois par jour [...] Laisser le mélange reposer, éliminer l'excès d'eau [solution surnageante], puis ajouter du sel de roche et de l'eau tiède. Répéter l'ensemble de ces opérations trois fois par jour pendant 30 jours jusqu'à ce que la solution ait perdu toute sa causticité [basicité]* ».

39. À l'aide de la réponse à la question **34** et de la figure 9, justifier le choix dans le protocole d'éliminer la solution surnageante.

40. Justifier également le fait de remplacer le surnageant par une solution fraîche de chlorure de sodium.

En pratique, ce sont les ions Pb^{2+} libérés par dissolution du khôl dans le liquide lacrymal qui ont un effet biologique. Le liquide lacrymal peut être assimilé à un milieu aqueux, dont le pH est fixé à 7 et dont la concentration en ions chlorure est également constante et égale à $0,1\ mol \cdot L^{-1}$.

41. La solubilité de la laurionite en milieu lacrymal a été évaluée à $10^{-4}\ mol \cdot L^{-1}$. En déduire la valeur de sa constante de solubilité.

Une fois la composition du khôl élucidée, des chercheurs ont pu étudier la réponse biologique induite par l'injection d'ions plomb(II) dans le liquide lacrymal. Ils ont pour cela utilisé des UME afin de détecter les espèces oxydantes produites à proximité de cellules (figure 10 a)). Les auteurs ont ainsi suivi l'activité de cellules en présence d'ions plomb(II) (figure 10 b)).

Les espèces oxydantes détectées par cette méthode amorcent la réponse immunitaire. La stimulation répétée permet ainsi d'« entraîner » les cellules qui gardent une mémoire immunitaire. Lors d'une infection microbienne, le système biologique est alors mieux préparé pour secréter ces espèces oxydantes et donc se défendre.

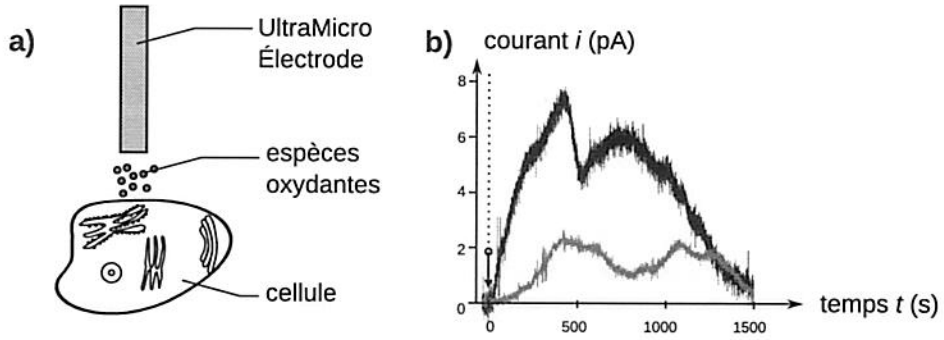


FIGURE 10 – a) Schéma du dispositif utilisé pour détecter les espèces oxydantes produites par une cellule unique ; b) Courant détecté en réponse à une stimulation (flèche) par injection d'ions plomb(II). La mesure a été effectuée avec une UME. La courbe noire correspond à une concentration en ions plomb(II) après injection égale à $0,4 \cdot 10^{-6}\ mol \cdot L^{-1}$ et celle en gris à une concentration égale à $0,2 \cdot 10^{-6}\ mol \cdot L^{-1}$.

42. À l'aide des résultats de la figure 10 b) et grâce aux résultats de l'équation (3), indiquer si l'utilisation d'ions plomb(II) est bénéfique ou non sur le plan physiologique.

La solubilité peut être estimée pour différentes espèces solides du plomb (tableau 6).

Tournez la page S.V.P.

Espèce	laurionite	galène	cerussite	litharge	phosgénite
Formule	$Pb(OH)Cl$	PbS	$PbCO_3$	PbO	$Pb_2Cl_2CO_3$
Solubilité en milieu lacrymal (estimée, en $mol \cdot L^{-1}$)	10^{-4}	10^{-14}	10^{-10}	10^{-4}	10^{-8}

TABLEAU 6 – Ordre de grandeur de la solubilité de quelques espèces.

43. Parmi les différents composés présents dans le khôl ou utilisés lors de sa synthèse, indiquer ceux qui sont le plus probablement liés à son action thérapeutique.

2.C. Électrode spécifique au glucose

La mesure de la glycémie est un enjeu de santé majeur, en particulier pour le diabète. L'électrochimie est une technique expérimentale de choix pour faire cette mesure : elle est non invasive, non destructive et rapide. La difficulté vient de la sélectivité : pour obtenir une électrode spécifique du glucose, les chercheurs ont eu l'idée d'utiliser des enzymes incorporées à l'électrode dans un solide inorganique poreux.

2.C.1. Fabrication de l'électrode

Le principe de fabrication de cette électrode est d'encapsuler une enzyme dans un solide inorganique poreux. La formation de ce solide se fait à partir du tétraméthoxysilane (TMOS, $Si(OCH_3)_4$). La formation du solide se fait *via* deux types de réaction :

a) Des réactions d'hydrolyse lors desquelles un groupement $Si\text{-}OCH_3$ est converti en groupement Si-OH ;

b) Des réactions de condensation lors desquelles deux liaisons Si-OH forment un pont Si-O-Si en libérant de l'eau comme sous-produit.

Une représentation schématique pour les premières étapes de formation du solide à partir du TMOS est donnée figure 11.

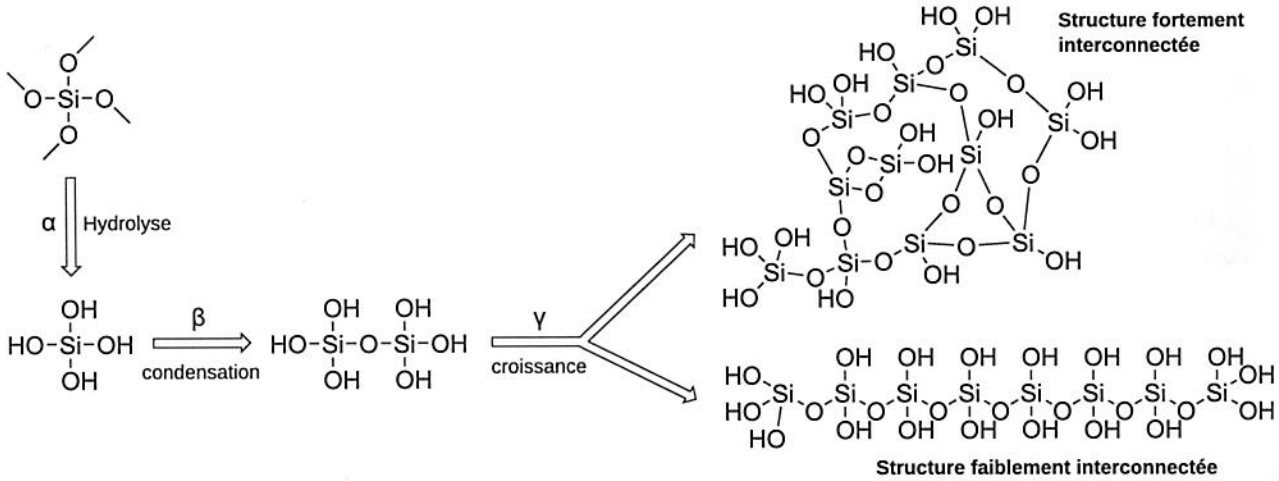


FIGURE 11 – Structure de quelques espèces formées lors de la synthèse du solide inorganique. Les étapes d'hydrolyse (α), de condensation (β) et de croissance (γ) sont décrites dans le texte.

α) **Hydrolyse** : Le tétraméthoxysilane subit quatre réactions d'hydrolyse a) pour former de l'acide orthosilicique $Si(OH)_4$;

β) **Condensation** : L'acide orthosilicique $Si(OH)_4$ subit une réaction de condensation b) pour former l'espèce $(HO)_3Si\text{-}O\text{-}Si(OH)_3$;

γ) **Croissance** : La combinaison des réactions d'hydrolyse a) et de condensation b) permet de former un solide tridimensionnel. Les structures obtenues après l'étape de croissance peuvent être plus ou moins interconnectées en fonction des conditions opératoires.

Pour préparer l'électrode, on mélange le tétraméthoxysilane (TMOS) et l'enzyme glucose oxydase (E) à pH = 8. Le mélange est ensuite versé dans un moule permettant de mettre en forme l'électrode. Après quelques heures, le solide inorganique contenant l'enzyme est formé sur l'électrode.

44. Donner le nom commun du dioxyde de silicium SiO_2.

45. Donner la configuration électronique du silicium dans sont état fondamental, justifier.

46. Justifier que le silicium ait une réactivité analogue à celle du carbone.

47. Proposer un mécanisme réactionnel pour la première hydrolyse acide du tétraméthoxysilane de formule $Si(OCH_3)_4$ en $Si(OCH_3)_3(OH)$ (étape a).

48. Proposer un mécanisme réactionnel pour la condensation à partir de l'acide orthosilicique en milieu acide (étape b).

La formation du solide peut également avoir lieu en milieu basique. En milieu acide, l'étape d'hydrolyse (α) est lente et l'étape de condensation (β) rapide alors que l'inverse est observé en milieu basique.

49. Pour chacune des deux structures (« fortement interconnectée » et « faiblement interconnectée »), indiquer si leur formation est favorisée en milieu acide ou en milieu basique. Justifier.

2.C.2. Réponse de l'électrode

L'électrode synthétisée permet de mesurer la concentration en glucose (G, $C_6H_{12}O_6$) en l'oxydant en gluconate (GL^-, $C_6H_{11}O_7^-$). L'enzyme glucose oxydase (E) est capable de réaliser sélectivement cette réaction.

Après oxydation du glucose par l'enzyme, il faut réoxyder l'enzyme qui se retrouve sous sa forme réduite EH_2. Or, ce processus est très lent car l'enzyme est piégée à l'intérieur du solide inorganique. Pour y pallier, on utilise donc un médiateur à base de fer FeL^{3+}. Cette espèce étant beaucoup plus petite que l'enzyme, elle peut se déplacer librement au sein des cavités du solide. Ce médiateur est non seulement capable d'oxyder l'enzyme mais sa forme FeL^{2+} est plus facilement réoxydable à l'électrode grâce à sa plus grande mobilité.

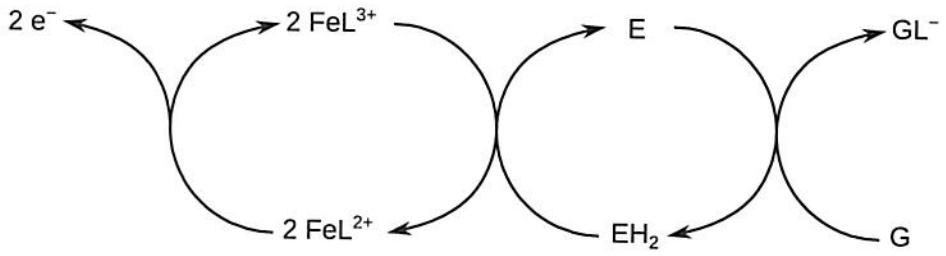


FIGURE 12 – Schéma de fonctionnement de l'électrode spécifique au glucose avec les différents couples d'oxydo-réduction impliqués. L'oxydation du complexe FeL^{2+} a lieu à l'électrode.

Tournez la page S.V.P.

2.C.3. Observations expérimentales

On se place dans un tampon de pH = 8 contenant $0,1\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de glucose en présence d'un complexe de fer noté FeL^{3+} à une concentration de $4 \cdot 10^{-3}\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. On applique ensuite un potentiel de +0,8 V vs ESH (Électrode Standard à Hydrogène) à l'électrode.

i. En l'absence de complexe FeL^{3+} et en présence de l'enzyme, l'intensité du courant à l'électrode est nulle ;

ii. En présence du complexe FeL^{3+} et en l'absence de l'enzyme, l'intensité du courant à l'électrode est nulle ;

iii. En présence du complexe FeL^{3+} et de l'enzyme, le courant mesuré est stable et proportionnel à la concentration en glucose.

Le diagramme potentiel-pH du glucose est donné figure 13.

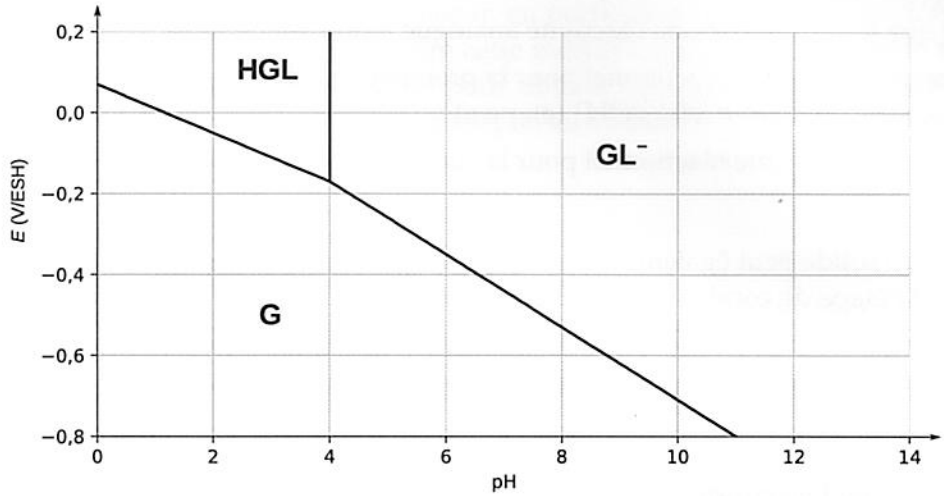


FIGURE 13 – Diagramme potentiel-pH du glucose pour une concentration totale en espèces dissoutes égale à $0,1\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. G est le glucose, HGL est l'acide gluconique et GL^- est le gluconate.

50. À l'aide de la figure 13, donner la valeur du pK_a pour le couple acide gluconique/gluconate. Justifier.

51. Par lecture graphique sur la figure 13, donner la valeur minimale que doit avoir le potentiel apparent du couple E/EH_2 dans les conditions opératoires pour que l'électrode puisse fonctionner.

52. Proposer un couple acido-basique approprié pour obtenir une solution tamponnée à pH = 8. Justifier.

53. Justifier qu'il faille se placer en milieu tamponné pour que l'électrode au glucose puisse fonctionner.

54. Pour chacune des trois expériences listées au paragraphe 2.C.3., expliquer le comportement observé sur l'évolution du courant en fonction des conditions.

2.C.4. Mise en équation du phénomène

Pour modéliser l'action de l'enzyme, on considère le mécanisme réactionnel basé sur les étapes élémentaires suivantes :

$$\mathrm{E} + \mathrm{G} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} \mathrm{EG} \tag{4}$$

$$\mathrm{EG} \overset{k_2}{\rightarrow} \mathrm{EH_2} + \mathrm{GL^-} \tag{5}$$

$$\mathrm{EH_2} + 2\,\mathrm{FeL^{3+}} \overset{k_3}{\rightarrow} \mathrm{E} + 2\,\mathrm{FeL^{2+}} \tag{6}$$

On note la concentration totale en enzyme $[\mathrm{E}]_0$, c'est-à-dire $[\mathrm{E}]_0 = [\mathrm{E}] + [\mathrm{EG}] + [\mathrm{EH_2}]$.

Pour chaque réaction, on note v_i la vitesse associée à la constante k_i. Par exemple, v_2 est la vitesse associée à la réaction (5) *de constante de vitesse k_2.*

55. Donner les expressions des vitesses de réaction v_1, v_{-1}, v_2 et v_3 en fonction des concentrations $[\mathrm{E}]$, $[\mathrm{EG}]$, $[\mathrm{G}]$, $[\mathrm{EH_2}]$, $[\mathrm{FeL^{3+}}]$.

56. Donner les hypothèses d'application de l'approximation des états quasi stationnaires (AEQS).

57. Appliquer l'AEQS aux espèces E, EG et $\mathrm{EH_2}$ pour trouver trois relations simples entre les vitesses de réaction v_1, v_{-1}, v_2 et v_3.

58. Donner l'expression de la concentration $[\mathrm{E}]$ en fonction des concentrations $[\mathrm{EG}]$, $[\mathrm{G}]$ et des constantes de vitesses. Montrer ensuite que :

$$[\mathrm{E}] = \frac{k_3}{k_2}\left(\frac{k_2 + k_{-1}}{k_1}\right)\frac{\left[\mathrm{FeL^{3+}}\right]^2[\mathrm{EH_2}]}{[\mathrm{G}]} \tag{7}$$

59. À l'aide du résultat de la question précédente, montrer qu'il est possible d'exprimer $[\mathrm{E}]_0$ en fonction des concentrations $[\mathrm{EH_2}]$, $[\mathrm{G}]$, $[\mathrm{FeL^{3+}}]$ et des différentes constantes de vitesse.

60. En déduire que la vitesse d'apparition de $[\mathrm{FeL^{2+}}]$ peut s'écrire sous la forme :

$$\frac{\mathrm{d}\,[\mathrm{FeL^{2+}}]}{\mathrm{d}\,t} = 2k_3\left[\mathrm{FeL^{3+}}\right]^2 \frac{[\mathrm{E}]_0}{1 + \dfrac{k_3}{k_2}\left[\mathrm{FeL^{3+}}\right]^2\left(1 + \dfrac{k_2 + k_{-1}}{k_1}\dfrac{1}{[\mathrm{G}]}\right)} \tag{8}$$

61. Montrer qu'en ajustant les conditions expérimentales et en faisant une approximation (dont on ne cherchera pas à justifier la validité), la vitesse d'apparition de $\mathrm{FeL^{2+}}$ peut alors se limiter à une expression ne faisant plus intervenir que les concentrations $[\mathrm{FeL^{3+}}]$, $[\mathrm{E}]_0$ et la seule constante de vitesse k_3.

Une fois la mesure de k_3 effectuée *via* la méthode proposée, il est nécessaire de faire une étude mécanistique plus poussée pour accéder aux autres constantes de vitesse. Cela nécessite de nouveau d'utiliser des méthodes électrochimiques.

* * *

Fin de l'épreuve

* * *

Tournez la page S.V.P.

Données

— Constante de Faraday : $F = 96500\ \mathrm{C \cdot mol^{-1}}$

— Électronégativités dans l'échelle d'Allred : $\chi\,(\mathrm{Mg}) = 1,23$; $\chi\,(\mathrm{Cu}) = 1,75$

— $\dfrac{RT\ln(10)}{F} = 0,06$ V à 25 °C.

Potentiels standard à 25 °C

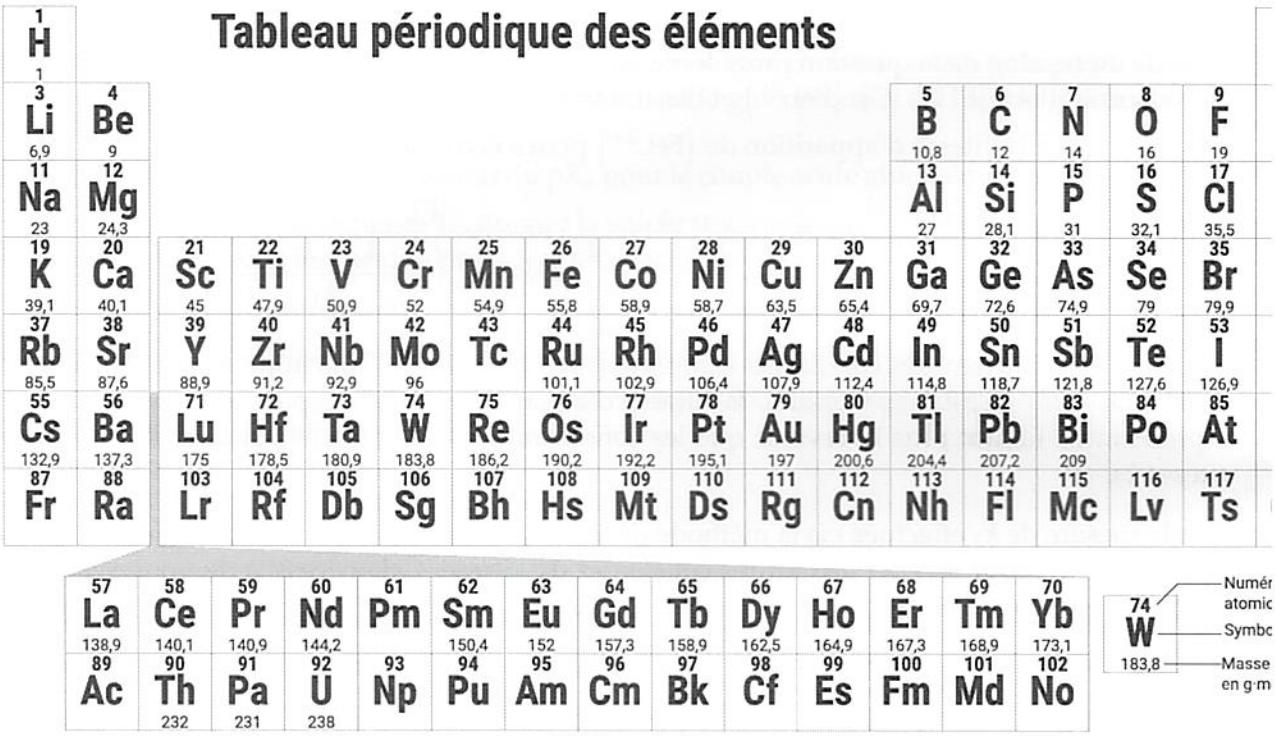
Couple	HGL ($C_6H_{12}O_7$)/G ($C_6H_{12}O_6$)	FeL^{3+}/FeL^{2+}
$E°$ (V/ESH)	0,07	0,40

TABLEAU 7 – Potentiels standard de quelques couples à 25 °C, en volt par rapport à l'Électrode Stan à Hydrogène (ESH) dont le potentiel a été fixé à 0,00 V par convention. HGL est l'acide gluconique le glucose.

Constantes d'acidité à 25 °C

Couple	$H_3PO_4/H_3PO_4^-$	$H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$	HPO_4^{2-}/PO_4^{3-}	NH_4^+/NH_3
pK_a	2,2	7,2	12,4	9,3

TABLEAU 8 – Constantes d'acidité tabulées à 25 °C pour certains couples.



Liaison	Fonction ou famille	Nombre d'onde σ (cm^{-1})	Intensité
O-H	Alcool	3200-3700	Forte
COO-H	Acide carboxylique	3200-3400	Forte
C-H	Composés aromatiques	3030-3080	Moyenne
	Alcane	2810-3000	Forte
	Alcène	3000-3100	Moyenne
C=O	Aldéhyde, Cétone	1650-1780	Forte
	Acide	1680-1710	Forte
	Ester	1700-1740	Forte
	Amide	1650-1730	Forte
C=C	Alcène	1625-1680	Moyenne
C-C	Alcane	1000-1250	Forte

TABLEAU 9 – Bandes caractéristiques en spectroscopie infrarouge.

Liaison	C-H	C-O	Si-O
Énergie de liaison ($kJ \cdot mol^{-1}$)	411	358	452

TABLEAU 10 – Valeurs typiques d'énergie de liaisons exprimées en $kJ \cdot mol^{-1}$

Tournez la page S.V.P.

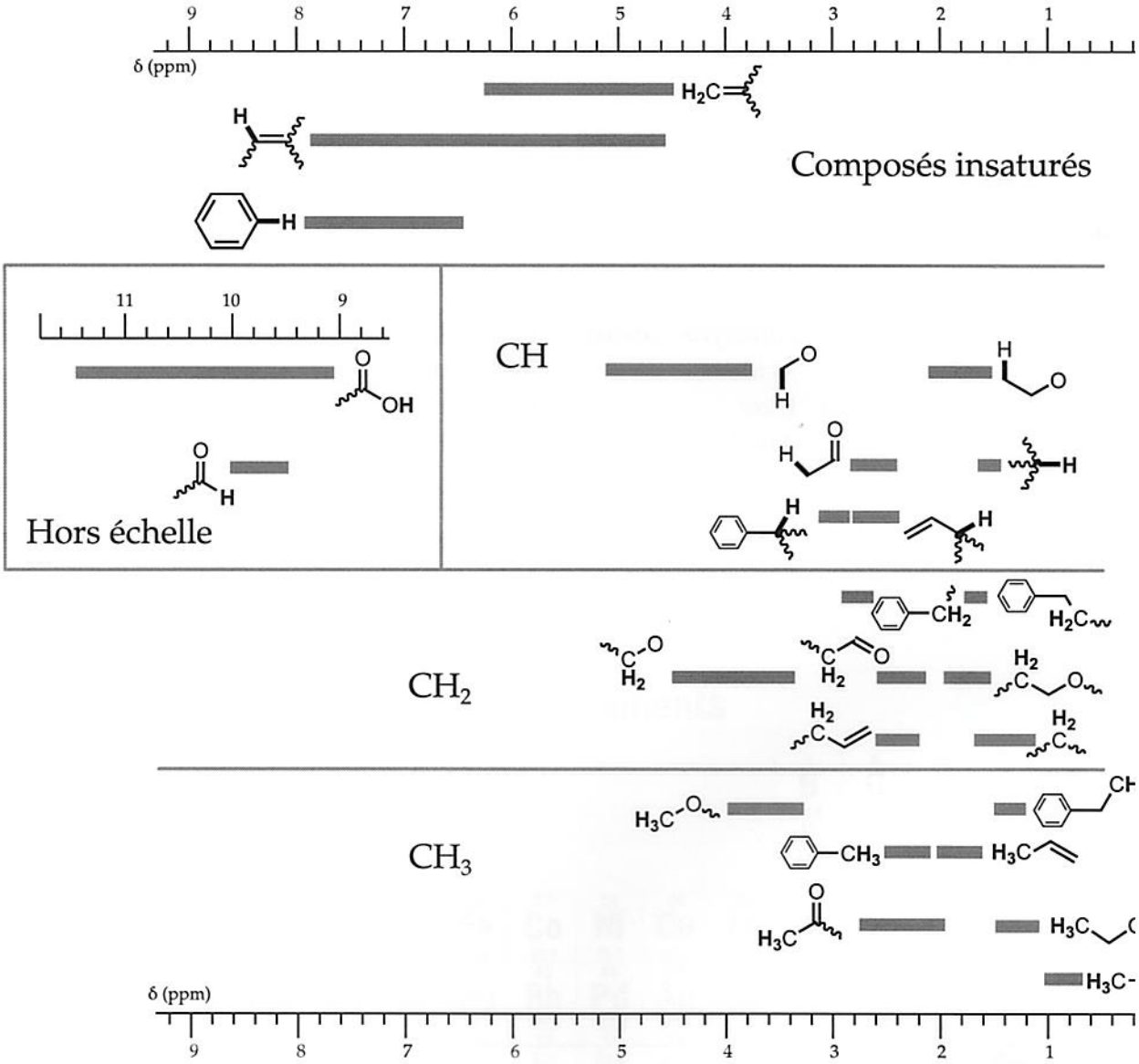


FIGURE 14 – Déplacement chimique de quelques groupes caractéristiques en spectroscopie RMN proton. Les protons des fonctions alcool ne sont pas systématiquement observés.

IMPRIMERIE NATIONALE — D'après documents fournis