

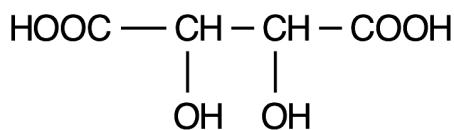
EXERCICE I : LA STÉRÉOISOMÉRIE DE PASTEUR À NOS JOURS

1. LES ÉNANTIOMÈRES

Historiquement, c'est à Jean-Baptiste BIOT que l'on doit la découverte, dès 1815, de l'aptitude que possède une substance à dévier la lumière polarisée et à Louis PASTEUR, dès 1848, celle de l'existence de structures images en miroir l'une de l'autre et non superposables, dénommées énantiomères ou antipodes optiques. Cette découverte fut possible grâce à la séparation des cristaux énantiomères du tartrate double de sodium et d'ammonium (issu de l'acide tartrique) dont les uns sont dextrogyres et les autres lévogyres.

La découverte des relations entre les énantiomères et leur comportement biologique est également l'œuvre de Pasteur. Il a montré que seul le stéréoisomère dextrogyre du tartrate de sodium et d'ammonium était dégradé par une souche de *Penicillium*. Les travaux de Pasteur ont permis de caractériser une autre structure de l'acide tartrique, inactive sur la lumière polarisée en raison de sa symétrie interne, et différente des deux stéréoisomères cités précédemment.

- 1.1.** L'acide tartrique est le nom systématique (ou officiel) de l'acide 2,3-dihydroxybutanedioïque, qui a pour formule brute $C_4H_6O_6$ et pour représentation :



Entourer et nommer les groupements caractéristiques présents dans l'acide tartrique.

- 1.2.** Expliquer l'existence de plusieurs stéréoisomères pour l'acide tartrique.
- 1.3.** Représenter les trois stéréoisomères de configuration de l'acide tartrique en représentation de Cram.
- 1.4.** Après avoir donnée la définition d'un énantiomère, indiquer quelles molécules correspondent aux deux énantiomères séparés par PASTEUR. Ces deux molécules sont-elles chirales ?
- 1.5.** Qu'est-ce qui distingue ces deux énantiomères ?
- 1.6.** Il existe donc un troisième stéréoisomère de l'acide tartrique. Justifier le fait qu'il n'ait pas d'action sur la lumière polarisée.

2. ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DES ÉNANTIOMÈRES PRÉSENTS DANS LES MÉDICAMENTS

Par la suite, l'importance des rapports entre isomères optiques et activité biologique a fortement progressé avec la théorie de ESSON et STEDMAN qui proposèrent, en 1933, un modèle comportant, pour une molécule chirale, trois points de contact avec son récepteur.

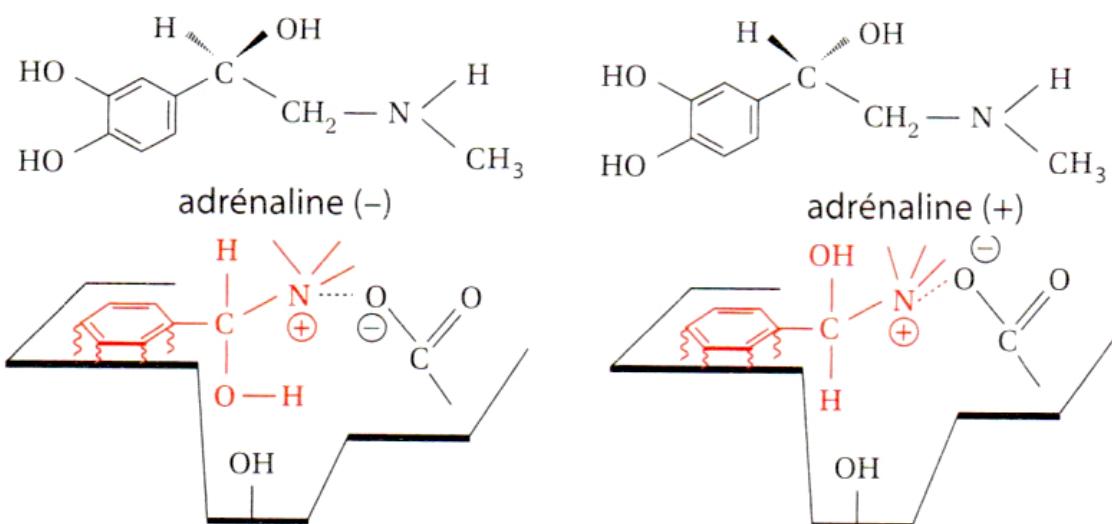
C'est à partir de 1984 qu'est soulignée l'importance de la stéréoisomérie en pharmacologie. En effet, lorsque l'activité est présente chez un seul énantiomère, l'autre énantiomère peut être dépourvu d'activité mais aussi donner lieu à des effets indésirables dans un médicament racémique, où sa présence peut représenter 50% d'impuretés.

Les protéines, les enzymes et les récepteurs biologiques ont une topologie spatiale tridimensionnelle bien définie et asymétrique. Il est évident que des interactions de médicaments chiraux avec les systèmes biologiques peuvent se dérouler plus favorablement lorsque seul l'un des deux énantiomères est présent et non les deux.

La synthèse organique conduit en général à des mélanges racémiques, dépourvus d'activité optique, c'est pourquoi la synthèse asymétrique a été largement développée ces dernières années.

Dans le domaine de la chimie thérapeutique, les séparations des molécules chirales sont très importantes. Il est indispensable de les isoler en vue d'étudier les propriétés biologiques propres à chacune d'elles. On rencontre plusieurs cas :

- des énantiomères présentant la même activité, c'est le cas des cocaïnes (+) et (-) employées comme anesthésiques locaux ;
- des énantiomères possédant la même activité biologique mais d'intensité différente, le composé le plus actif correspond à celui dont l'affinité de fixation au site actif, ou au récepteur, est la plus forte et implique une interaction stéréosélective. Ainsi, l'énantiomère (R)(-) de l'adrénaline est plus vasoconstricteur que son énantiomère (S)(+).



- 2.1. Dans le texte, on parle d'un médicament racémique avec 50% d'impuretés. Expliquer la présence de ces impuretés, à quoi sont-elles dues ?
- 2.2. Quel est l'intérêt de développer la synthèse asymétrique ?
- 2.3. Y a-t-il un intérêt à séparer les deux énantiomères de la cocaïne ?
- 2.4. En appliquant la théorie de ESSON et STEDMAN, expliquer pourquoi l'adrénaline (R)(-) est plus efficace que son énantiomère.
- 2.5. Donner un exemple de fixation qui se fait entre la molécule et son récepteur.

EXERCICE II : ACIDE FORT, ACIDE FAIBLE ?

Le tableau ci-dessous indique le pH de quatre solutions S_1 , S_2 , S_3 et S_4 , préparées à partir de deux solutions de deux monoacides HA_1 et HA_2 de concentrations respectives c_1 et c_2 . S_3 et S_4 sont respectivement des solutions diluées au $\frac{1}{10}$ de S_1 et S_2 .

Solution	S_1	S_2	S_3	S_4
pH	2,3	1,5	2,9	2,5

1. ÉTUDE D'UN ACIDE FORT

- 1.1. Montrer, à partir d'une étude quantitative, que l'un des deux acides est fort.
- 1.2. Déterminer la concentration de cet acide.
- 1.3. Décrire la préparation de la solution S_3 à partir de S_1 à l'aide de la verrerie suivante :
 - pipettes graduées de 5 mL et 10 mL ;
 - pipettes jaugées de 2,0 mL et 5,0 mL ;
 - fioles jaugées de 50,0 mL ou de 100,0 mL ou encore de 200,0 mL.

2. ÉTUDE D'UN ACIDE FAIBLE

L'acide faible étudié précédemment est l'acide monochloroéthanoïque (ou monochloroacétique) $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COOH}$ de concentration $c = 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

- 2.1. Écrire l'équation de la réaction de cet acide avec l'eau.
- 2.2. Donner l'expression de la constante d'équilibre de cette réaction. Comment nomme-t-on cette constante ? Quel est sa signification ?

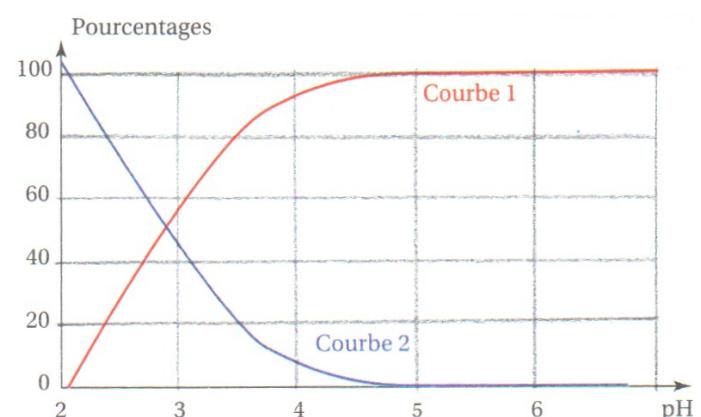
Par définition, le coefficient de dissociation (ou coefficient d'ionisation) α est égal au rapport entre la quantité de matière de molécules d'acide ionisées à l'équilibre et la quantité de matière de molécules d'acide mises en solution.

- 2.3. Établir la relation qui lie α , c et la concentration en ions H_3O^+ dans la solution à l'équilibre. Calculer α avant et après dilution au dixième en se référant aux données indiquées en début d'exercice. Conclure.

3. DÉTERMINATION DU POURCENTAGE D'ESPÈCES DANS UNE SOLUTION

Un logiciel de simulation permet d'étudier la composition d'un mélange d'un acide avec sa base conjuguée lorsque le pH de la solution varie. Le document 1 ci-contre représente les pourcentages des espèces acide et basique du couple $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COOH}/\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COO}^-$ pour une solution telle que :

$c = [\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COOH}] + [\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COO}^-]$
avec c la concentration initiale de la solution, $[\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COOH}]$ et $[\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COO}^-]$ les concentrations dans la solution à l'équilibre.



3.1. Identifier les deux courbes.

3.2. À partir du **document 1**, déterminer le pK_A du couple acide/base en justifiant la réponse.

3.3. Pour $pH = 3,5$, déterminer graphiquement le pourcentage des espèces CH_2ClCOOH et $\text{CH}_2\text{ClCOO}^-$.

4. COMPARAISON DU pH DE DEUX SOLUTIONS DILUÉES

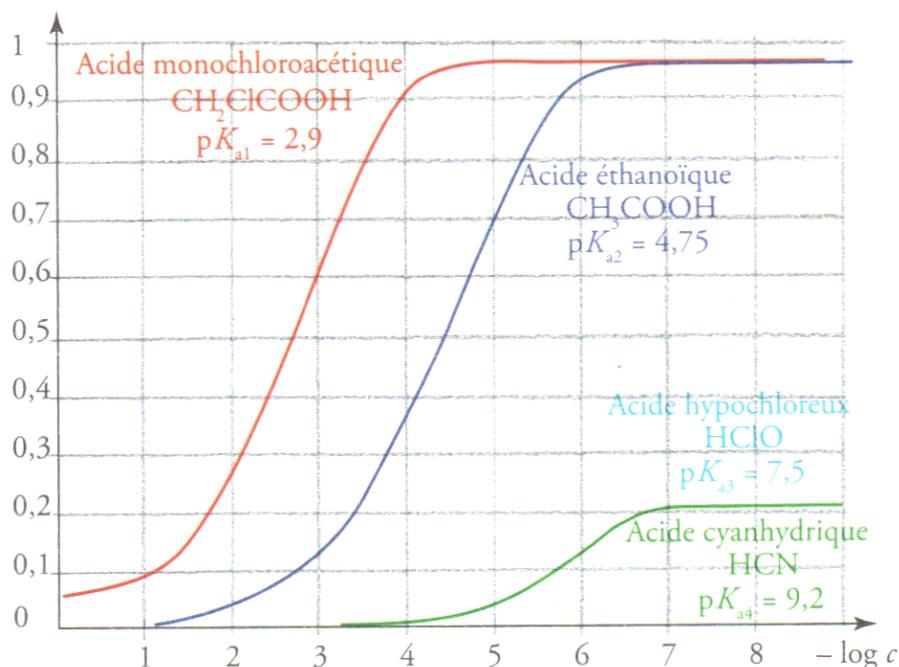
On prélève 0,50 mL de la solution d'acide monochloroacétique de concentration $2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ que l'on introduit dans une fiole jaugée de 2,0 L et on complète jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

4.1. Calculer la concentration de la solution diluée.

4.2. Le pH de la solution diluée vaut 5,2. Quel serait le pH d'une solution de monoacide fort de même concentration ? Conclure.

5. COMPARAISON DE COEFFICIENTS D'IONISATION

On a représenté sur le **document 2** ci-dessous la variation du coefficient de dissociation de quatre acides faibles en fonction de $-\log c$, c étant la concentration de l'acide.



5.1. Classer du moins fort au plus fort ces quatre acides en justifiant la réponse.

5.2. Les résultats obtenus lors de la dilution de l'acide monochloroacétique sont-ils en accord avec cette représentation graphique ?

5.3. En vous aidant du **document 2**, que dire de l'affirmation suivante : « Tout monoacide faible fortement dilué se comporte comme un monoacide fort » ?