

Devoir 1 à rendre le 9 Octobre

Exercice 1 : Formes polymorphes de la caféine

Dans une étude publiée dans *The Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Griesser et ses collaborateurs ont étudié plusieurs composés organiques dont la caféine. Leurs propriétés physico-chimiques, comme la solubilité, la température de fusion et la pression de sublimation ont une grande importance industrielle car elles peuvent affecter les caractéristiques de la formulation, de la durée de vie ou encore l'effet thérapeutique d'un médicament. Ces propriétés ne sont pas les mêmes pour les différentes formes cristallines d'un même composé. En complément aux méthodes classiques, comme l'analyse thermique, la diffraction des rayons X et la spectroscopie, des données thermodynamiques importantes sur les modifications polymorphiques peuvent être obtenues par des mesures de solubilité ou de pression de sublimation.

La caféine est connue pour posséder deux formes polymorphiques différentes : on appellera la forme basse température **forme II** (β -caféine) et la forme cristalline haute température **forme I** (α -caféine). La **forme II** est stable entre 25 °C et T_{trs} , température dite de transition à laquelle elle se transforme en **forme I**. La **forme I** fond à 236 °C.

L'objectif de cette sous-partie est de déterminer l'enthalpie de transition entre les deux formes. Afin d'établir les relations utiles, on considère pour commencer le cas général de l'équilibre solide-vapeur d'un corps pur. Soit un système contenant une quantité de matière n_s d'un corps pur sous forme solide et une quantité de matière n_g de ce même corps pur sous forme gazeuse. On note n la quantité de matière totale. Ce système diphasé est en équilibre thermique et mécanique avec l'extérieur. Pour le système étudié, la différentielle totale de l'enthalpie libre G s'écrit :

$$dG = VdP - SdT + \sum_i \mu_i dn_i$$

où μ_i est le potentiel chimique ou enthalpie libre molaire partielle de l'espèce chimique i .

Le potentiel chimique s'écrit de manière générale, en fonction de l'activité a_i de l'espèce chimique i , sous la forme :

$$\mu_i(T, P, \text{composition}) = \mu_i^\circ(T) + RT \ln a_i$$

Notations à utiliser pour la résolution de cette partie

$\mu_s ; \mu_g$	Potentiel chimique du corps pur dans la phase solide ; potentiel chimique du corps pur dans la phase vapeur
$\mu_g^I ; \mu_g^{II}$	Potentiels chimiques des formes I et II de la caféine dans la phase vapeur
$\mu_s^I ; \mu_s^{II}$	Potentiels chimiques des formes I et II de la caféine dans la phase solide
$h_s ; h_g$	Enthalpie molaire de la phase solide ; enthalpie molaire de la phase gazeuse.
$s_s ; s_g$	Entropie molaire de la phase solide ; entropie molaire de la phase gazeuse.
$v_s ; v_g$	Volume molaire de la phase solide ; volume molaire de la phase gazeuse.

$P_I ; P_{II}$	Pressions de sublimation relatives aux équilibres solide – vapeur des formes I et II de la caféine.
$\Delta_{sub}H = h_g - h_s$	Enthalpie de sublimation
$\Delta_{sub}S = s_g - s_s$	Entropie de sublimation
$\Delta_{sub}H(I) ; \Delta_{sub}H(II)$	Enthalpie de sublimation de la forme I ; enthalpie de sublimation de la forme II
$\Delta_{trs}H$	Enthalpie de transition (forme II --> forme I)
A_I et A_{II}	Coefficients relatifs à l'équilibre solide – vapeur de la forme I
B_I et B_{II}	Coefficients relatifs à l'équilibre solide – vapeur de la forme II

Q1. Donner les expressions du potentiel chimique μ_g d'un gaz parfait pur en fonction de la pression totale P et le potentiel chimique μ_s d'une phase condensée solide pure (pour laquelle on négligera les effets de la pression). On précisera dans ces deux cas la signification de la grandeur $\mu_i^\circ(T)$.

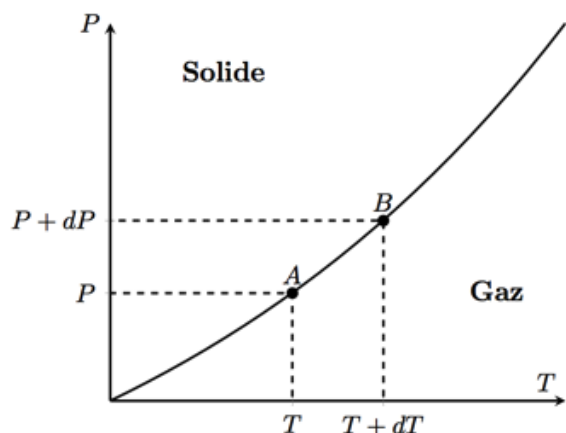
Q2. Montrer, à partir de la définition de l'enthalpie libre G et des deux principes de la thermodynamique, que :

$$\sum_i \mu_i dn_i = -T \delta_i S$$

où $\delta_i S$ correspond à la création d'entropie interne du système.

Q3. Déterminer la condition d'évolution spontanée du système. Justifier alors que la phase solide est la plus stable lorsque le système est soumis à une pression P supérieure à la pression de vapeur saturante P_{sat} dont on donnera l'expression.

Toujours dans le cadre d'un équilibre solide-vapeur, on s'intéresse à deux états d'équilibre infiniment proches sur la courbe suivante, représentant les variations de la pression (de vapeur saturante) P en fonction de la température T.



Soit A(T, P) un point de la courbe ci-dessus. L'équilibre impose l'égalité des potentiels chimiques de la phase gaz et de la phase liquide :

$$\mu_g(T, P) = \mu_s(T, P)$$

Suite à une variation infinitésimale de la pression dP et de la température dT , l'équilibre entre les deux phases impose à nouveau l'égalité des potentiels chimiques au point B :

$$\mu_g(T + dT, P + dP) = \mu_s(T + dT, P + dP)$$

Q4. On note $\left(\frac{\partial \mu_i}{\partial T}\right)_{P, n_i} = -s_i$ et $\left(\frac{\partial \mu_i}{\partial P}\right)_{T, n_i} = v_i$. Etablir à l'aide des deux conditions précédentes sur les potentiels chimiques et d'une approximation qu'on justifiera, la relation dite de Clapeyron sous la forme :

$$\frac{dP}{dT} = \frac{\Delta_{sub}H}{T v_g}$$

Q5. Montrer, en supposant l'enthalpie de sublimation $\Delta_{sub}H$ indépendante de la température, que la relation précédente peut également se mettre sous la forme de l'équation dite de Clausius-Clapeyron :

$$\ln P = -\frac{A}{T} + B$$

où B est une constante. Préciser l'expression de A en fonction de R et $\Delta_{sub}H$.

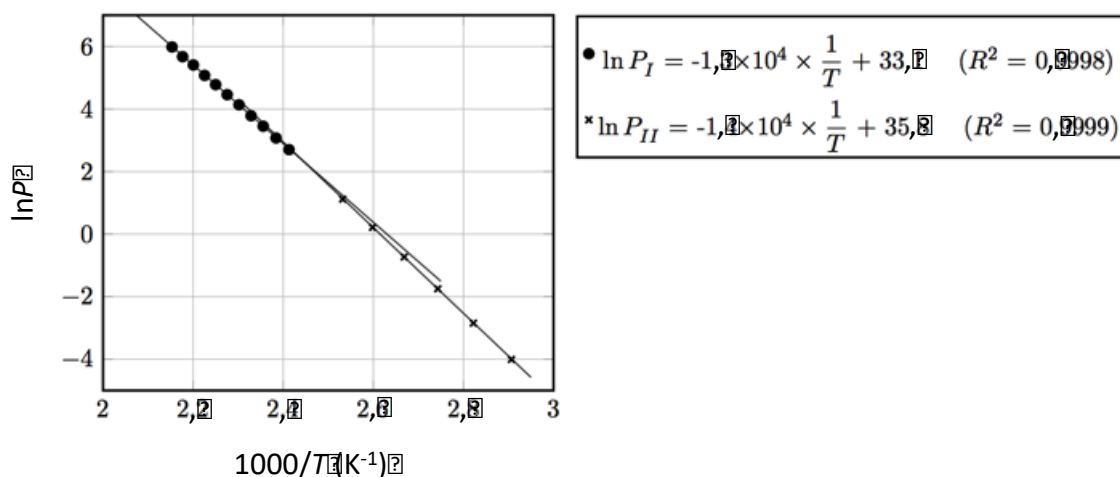
On considère désormais les équilibres solide-vapeur de chaque forme solide de la caféine avec leur vapeur selon :

Solide (**Forme I**) = Vapeur et Solide (**Forme II**) = Vapeur

Q6. Vérifier que la forme la plus stable est celle qui possède la pression de sublimation la plus faible.

Q7. Etablir l'expression de la température de transition T_{trs} entre les deux formes cristallines de la caféine en fonction des coefficients A et B respectifs (qu'on notera avec les indices correspondant à chaque forme).

Le graphique suivant donne les pressions de sublimation mesurées à différentes températures pour la **forme II** et pour la **forme I** de la caféine :



Q8. À l'aide du graphique précédent, déterminer les valeurs de l'enthalpie de sublimation de chaque forme de la caféine ainsi que de la température de transition T_{trs} entre ces deux formes.

Q9. Evaluer l'enthalpie de transition $\Delta_{trs}H$ de la **forme II** vers la **forme I**. Proposer une justification de l'écart entre la valeur calculée et la valeur tabulée ($\Delta_{trs}H = 3,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$).

Exercice 2 : La biosynthèse de NO doit être extrêmement bien régulée pour que l'organisme contrôle l'équilibre entre les fonctions physiologiques de NO et la toxicité des espèces dérivées de NO. *In vivo*, NO est produit par transformation de la L-arginine (Arg) en L-citrulline (Cit) par l'intermédiaire de la N-hydroxy-L-arginine (ArgOH) (figure 3).

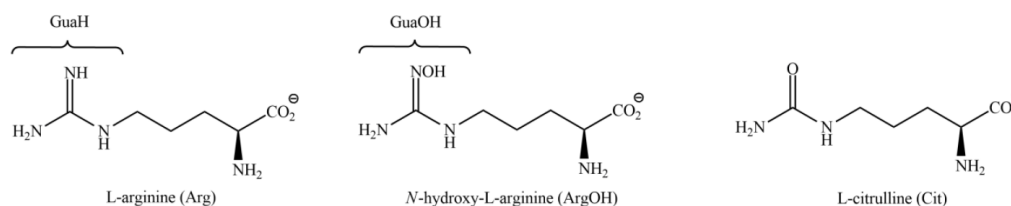


Figure 3 – Structures des molécules intervenant dans la biosynthèse de NO, sous leurs formes les plus basiques

Chaque réaction de cette transformation, catalysée par les NO synthases (**NOS**), consomme du dioxygène et utilise du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (noté NADPH) et de la tétrahydrobioptérine (notée H4Bio) comme cofacteurs enzymatiques (figure 4).

La découverte des pathologies liées à un dérèglement de l'activité NO-synthase constitue le point de départ de nombreuses études dont le but est de trouver de nouveaux substrats efficaces et des inhibiteurs spécifiques des NOS. Il est donc important d'étudier précisément les interactions entre le substrat naturel L-Arg et des analogues de ce substrat au sein du site actif de NOS. Pour cela, on s'intéresse particulièrement à l'extrémité guanidinium (GuaH) de ces substrats et donc au pKa de cette fonction afin de connaître précisément l'état de protonation des analogues en conditions physiologiques. Le pKa de l'extrémité guanidinium varie en effet de manière significative avec la structure de l'analogue.

Q10. Donner le diagramme de prédominance des espèces de la L-arginine en fonction du pH, en précisant les structures des différentes espèces.

Q11. Établir l'expression du pH d'une solution aqueuse de L-arginine (sous sa forme zwitterionique, c'est-à-dire globalement neutre) à $c_0 = 0,10 \text{ mol.L}^{-1}$. Calculer sa valeur.

Considérons maintenant l'un des analogues synthétiques de la L-arginine, que l'on notera **A** (figure 17) :

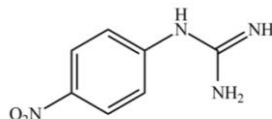


Figure 17 – Analogue synthétique de la L-arginine, **A**

À l'issue de sa synthèse, **A** se présente sous la forme d'une solution de AH^+Cl^- dans l'acide chlorhydrique. On procède au titrage de 10,0 mL de ce mélange par de la soude (NaOH) à $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$. Le pKa du couple AH^+/A est déterminé grâce au suivi du pH et de la conductivité lors de ce titrage. Les résultats sont présentés à la figure 18 :

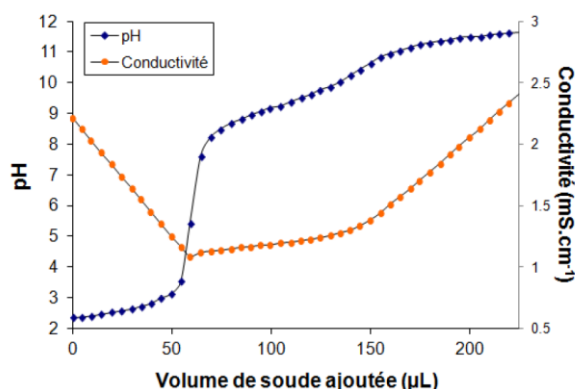


Figure 18 – Suivi pH-métrique et conductimétrique du titrage de la solution de AH^+Cl^- dans l'acide chlorhydrique par la soude NaOH

Q12. À quelle condition peut-on suivre un titrage par conductimétrie ?

Q13. Écrire les équations des réactions de titrage.

Q14. Pourquoi le suivi pH-métrique n'est-il pas suffisant pour déterminer précisément le pK_A du couple AH^+ / A^- ?

Q15. Pour chaque zone du titrage, expliquer qualitativement l'évolution de la conductivité. Indiquer les réactions mises en jeu, les espèces présentes et exprimer la conductivité en fonction des concentrations de ces espèces. On précise que les valeurs des conductivités molaires ioniques limites sont telles que : $\lambda^0(\text{AH}^+) < \lambda^0(\text{Na}^+) < \lambda^0(\text{OH}^-) < \lambda^0(\text{H}_3\text{O}^+)$.

Exercice 3 : L'aspirine est l'un des médicaments les plus consommés au monde (autour de 40 000 tonnes par an). Il possède des propriétés antalgiques et antipyrétiques. Le principe actif de l'aspirine est l'acide acétylsalicylique (noté AH dans la suite du sujet) dont la formule topologique est donnée figure 1. Cette molécule est présente à l'état naturel dans un certain nombre de plantes comme le saule (*salix alba*, qui est à l'origine du nom acide acétylsalicylique) ou la reine-des-prés .

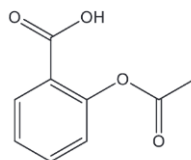


Figure 1 : formule topologique de l'acide acétylsalicylique (noté AH)



Substance active	acide acétylsalicylique 500 mg par comprimé
Excipients	amidon de maïs, mannitol, arôme orange

Détermination de la teneur en acide salicylique dans un comprimé d'aspirine

On se propose dans un premier temps de doser par pH-métrie la masse d'acide acétylsalicylique AH, de constante d'acidité K_A, contenue dans un comprimé d' « Aspirine 500 ».

On utilisera la méthode de Gran. Le protocole suivant est mis en place :

- Broyer soigneusement un comprimé d'aspirine dans un mortier en présence d'un peu d'eau distillée.
- Introduire la solution, le solide non dissous et les eaux de rinçage du mortier dans une fiole jaugée de volume V_{fiole} = 500,0 mL. Ajouter un peu d'eau distillée puis agiter.
- Compléter jusqu'au trait de jauge et agiter la solution sur un agitateur magnétique jusqu'à la dissolution complète du solide qui peut être longue. On obtient la solution S₀.
- Prélever à la pipette jaugée V_A = 20,0 mL de la solution S₀ et les verser dans un bécher.
- Effectuer le titrage pH-métrique de cette solution d'acide acétylsalicylique AH de concentration C_A par une solution de soude (Na⁺ ; HO⁻) de concentration C_B = 1,00.10⁻² mol.L⁻¹. Le volume de soude versé est noté V_B.

On se limite à la partie du dosage avant l'équivalence obtenue pour un volume V_{BE} mL de solution de soude ajoutée. Quelques valeurs de pH ont été collectées dans le *tableau 1*.

Volume de soude versé V_B (mL)	7,0	8,0	9,0	10,0
pH	3,99	4,16	4,39	4,73

Q16. Quelle grandeur physique mesure un pH-mètre ? Préciser la nature et le rôle des électrodes utilisées.

Q17. Ecrire l'équation de la réaction de titrage et remplir le tableau d'avancement de cette réaction dont le modèle est donné ci-dessous :

	Réactif 1	+	Réactif 2	=	Produit 1	+	Produit 2
Etat initial							
Etat final avec $0 < V_B < V_{eq}$							
Etat final avec $V_B = V_{eq}$							
Etat final avec $V_B > V_{eq}$							

Q18. En vous aidant de la relation à l'équivalence et de l'expression de la constante d'acidité K_A , établir celle valable avant l'équivalence donnée ci-dessous : $10^{-pH} \times V_B = K_A \times (V_{BE} - V_B)$

On trace la fonction $10^{-pH} V_B = f(V_B)$. On obtient une droite de coefficient directeur $a = -1,78 \cdot 10^{-4}$ et d'ordonnée à l'origine $b = 1,97 \cdot 10^{-3}$.

Q19. Quelle valeur particulière du produit $10^{-pH} \times V_B$ permet de déterminer directement la valeur du volume équivalent V_{BE} ? Graphiquement où peut-on lire la valeur de V_{BE} ? Calculer numériquement V_{BE} .

Q20. En déduire la concentration molaire CA de l'acide salicylique dans le béccher ainsi que la masse d'acide salicylique contenue dans le comprimé. Conclure

Q21. Calculer la valeur du pK_A de l'acide acétylsalicylique.

Q22. Citer un avantage de la méthode de Gran par rapport à un titrage pH-métrique classique.

Exercice 4 : Étude du noyau du sodium

Document 1 - Le sodium

Le sodium, de symbole Na, est un élément présent à hauteur de 2,6 % dans la couche terrestre. Il est présent dans de nombreuses roches sous forme de silicates et de silicoaluminates de sodium. On le trouve également sous forme de sels tels que le chlorure ou le carbonate de sodium. Les applications industrielles du sodium et de ses dérivés sont aussi nombreuses que variées.

Le sodium est situé dans la première colonne et dans la troisième période de la classification périodique. Il possède une vingtaine d'isotopes identifiés. Seul le noyau du sodium ^{23}Na est stable, ce qui en fait un [élément monoisotopique](#), la plupart des autres radioisotopes du sodium ayant une demi-vie inférieure à une minute, voire une seconde. Le sodium ^{22}Na et le sodium ^{24}Na , dont les abondances naturelles sont très faibles, ont respectivement une [demi-vie](#) de 2,6 ans et de 15 heures. Le sodium ^{22}Na , émetteur β^+ , est utilisé comme source de positrons ^0_1e . Le sodium ^{24}Na , émetteur β^- d'électrons $^0_{-1}\text{e}$, est utilisé en médecine nucléaire pour mesurer notamment le volume sanguin d'un patient .

Q23. Écrire la configuration électronique du sodium dans son état fondamental et nommer la famille à laquelle appartient cet élément. Préciser la composition du noyau du sodium ^{23}Na .

Q24. Rappeler la définition de la « demi-vie » d'un radionucléide. Pourquoi utiliser en médecine nucléaire le sodium ^{24}Na et non le sodium ^{22}Na ?

Q25. Écrire les équations de réaction modélisant les transformations nucléaires des isotopes du sodium ^{22}Na et ^{24}Na . Exprimer la loi de vitesse de ces transformations et la « demi-vie » notée T d'un radionucléide. On notera k la constante cinétique.

Afin de mesurer le volume sanguin V_{sang} d'un patient masculin d'une masse de 80 kg, on lui injecte dans le sang, à l'instant $t = 0$, un volume $V_0 = 10 \text{ mL}$ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium $^{24}\text{NaCl}$ de concentration molaire $C_0 = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. Au bout de 6 heures, on lui prélève un échantillon sanguin de 10 mL. À cet instant, on mesure dans cet échantillon une quantité de matière de sodium ^{24}Na égale à $1,5 \cdot 10^{-8} \text{ mol}$. On suppose que le sodium ^{24}Na s'est uniformément réparti dans le sang de l'individu et que la décroissance par élimination biologique est négligeable sur cette durée. Pour information, le volume sanguin d'un homme est en moyenne de 75 mL/kg.

Q26. Évaluer le volume sanguin V_{sang} de ce patient. Commenter cette valeur.

Exercice 5 (facultatif)

Dans le domaine de l'analyse et de la caractérisation des substances chimiques, l'analyse chimique élémentaire et surtout la détermination de la masse molaire sont essentielles dans l'identification de la molécule. Il va s'agir ici de déterminer la masse molaire du naphthalène à l'aide du camphre par la technique de cryoscopie.

Une solution liquide contient une masse $m_c = 100 \text{ g}$ de camphre et une masse $m_n = 1,00 \text{ g}$ de naphthalène.

La congélation de ce mélange commence à une température $T_A = T_{\text{fus}}(\text{camphre}) - \Delta T$.

Constitution de la phase liquide assimilée à un mélange idéal : camphre et naphthalène

Constitution de la phase solide : camphre

Q27-Que vaut la fraction molaire du camphre en phase solide, x_c^s ?

Donner l'expression de la fraction molaire du camphre et du naphthalène dans la phase liquide, x_c^l et x_n^l en fonction de m_c , m_n et de M_c et M_n , masses molaires respectivement du camphre et du naphthalène.

Q28. Donner l'expression rigoureuse du potentiel chimique du camphre en phase solide, μ_s , et en phase liquide, μ_l , en fonction des fractions molaires.

Donner l'expression approchée des potentiels, préciser les approximations.

Dans la suite on conservera les expressions approchées

Q29. Quelle relation existe-t-il entre les potentiels chimiques du camphre en phase liquide et en phase solide à la température de congélation ?

Q30. Quelle relation existe-t-il entre la variation d'enthalpie libre standard de fusion, $\Delta_r G_{\text{fus}}^\circ$, et les potentiels chimiques standard du camphre en phase liquide et solide μ_s° et μ_l° ?

En déduire une relation entre $\Delta_r G_{\text{fus}}^\circ$ et x_c^l .

Q31. Montrer que : $\ln x_c^l = -\frac{\Delta_r H_{fus}^{\circ}(\text{camphre})}{R} \left(\frac{\Delta T}{T_A T_{fus}(\text{camphre})} \right)$.

Q32. En faisant l'hypothèse que $T_A \approx T_{fus}(\text{camphre})$ et que $m_n \ll m_c \frac{M_n}{M_c}$, montrer que ΔT peut se mettre

sous la forme : $\Delta T = \frac{K m_n}{m_c M_n}$ en précisant l'expression littérale de K .

Sachant que : $K = 37,7.103 \text{ K.g.mol}^{-1}$ et $\Delta T = 2,945^{\circ}\text{C}$, calculer la masse molaire du naphthalène .