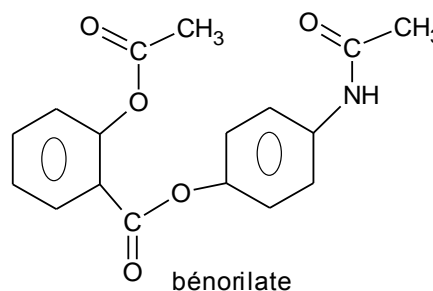
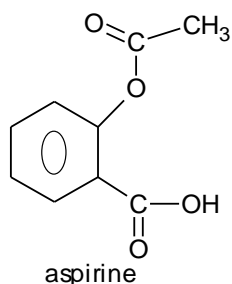
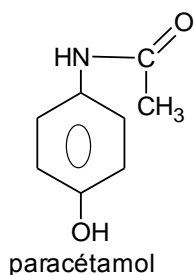


Masses molaires en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$: $M(\text{H}) = 1$; $M(\text{C}) = 12$; $M(\text{O}) = 16$; $M(\text{N}) = 14$; $M(\text{Cl}) = 35,5$

EXERCICE 1 (20 points)

Le salipran est un médicament « dianalgique » utilisé notamment contre la douleur.

Le principe actif est le bénomilate. Ce composé est un ester obtenu à partir de l'aspirine et du paracétamol.



Synthèse du bénomilate.

D'après le texte, le bénomilate est obtenu à partir du paracétamol et de l'aspirine.

1.1 Quel est le nom de la transformation chimique mise en jeu ?

1.2 Ecrire l'équation-bilan de la réaction mise en jeu en utilisant les formules brutes.

Mode opératoire de la synthèse

Dans un ballon contenant 100 mL d'une solution hydroalcoolique (mélange 50 % en volume d'eau et d'éthanol), on introduit une masse $m_1 = 18,0$ g d'aspirine et une masse convenable m_2 de paracétamol puis on y ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. On chauffe à reflux pendant 30 minutes. Après ce chauffage, on sépare le bénomilate et on le purifie par une méthode appropriée. Après séchage, on obtient une masse m de bénomilate égale à 18,8 g.

1.3 Pourquoi faut-il chauffer ? Pourquoi le reflux ?

1.4 Quel est le rôle de l'acide sulfurique ?

1.5 Calculer la quantité de matière initiale d'aspirine introduite dans le ballon. En déduire la valeur de m_2 sachant que, initialement, l'aspirine et le paracétamol ont été mélangés dans des proportions stœchiométriques.

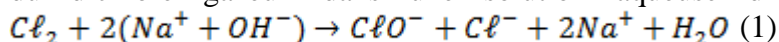
1.6 Calculer le rendement de la synthèse.

Assimilation par l'organisme

1.7 Après ingestion d'un comprimé de salipran, le bénomilate subit une hydrolyse acide des fonctions ester au niveau de l'estomac. Ecrire les formules semi-développées des composés organiques formés (on envisagera toutes les possibilités de réactions d'hydrolyse). Deux de ces composés sont d'usage courant du fait de leurs propriétés antalgiques (ils atténuent la douleur) ; quels sont ces composés ?

EXERCICE 2 (15 points)

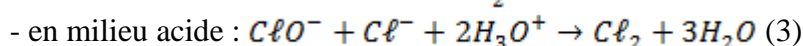
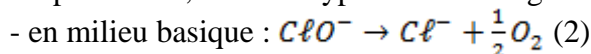
L'eau de Javel est un produit courant utilisé pour son pouvoir désinfectant. Elle peut être obtenue en dissolvant du dichlore gazeux dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium selon l'équation bilan :



Lors de la préparation de l'eau de Javel, les ions hydroxydes sont introduits en excès. Le pH de l'eau de Javel est compris entre 11 et 12. Les propriétés de l'eau de Javel sont dues au caractère oxydant des ions hypochlorites ClO^- . Ces ions peuvent donner lieu à diverses réactions, dans lesquelles interviennent divers facteurs :

pH, concentrations, température, catalyseurs (ions métalliques), rayonnements (UV).

En particulier, les ions hypochlorites réagissent en présence d'eau :



Quelques recommandations lues sur les emballages d'eau de Javel

- Conserver au frais, à l'abri du soleil et de la lumière.
- Ne pas utiliser en combinaison avec d'autres produits : au contact d'un acide, dégage un gaz toxique

Concentration d'une eau de Javel

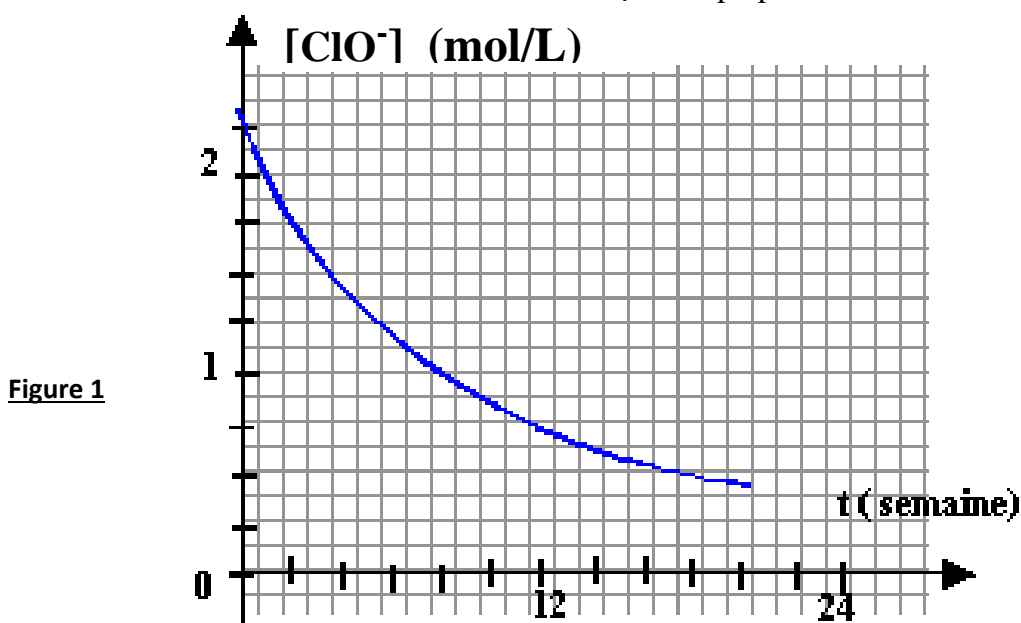
Elle est souvent définie par le degré chlorométrique (°chl). Il correspond au volume (exprimé en litres) de dichlore gazeux, mesuré dans les conditions normales de température et de pression, qu'il faudrait utiliser pour fabriquer 1 L de cette eau de javel selon l'équation bilan (1). Dans ces conditions le volume molaire est $V_m = 22,4 \text{ L/mol}$.

conditionnement	en flacons (1 ou 2 L)	en berlingots (concentré)
°chl	12°	48°

2.1 Déduire de la définition du degré chlorométrique la concentration en ion hypochlorite $[\text{ClO}^-]$ dans une eau de Javel à 48°chl.

2.2 La figure 1 représente le graphe de l'évolution de la concentration en ion hypochlorite au cours du temps. Définir la vitesse instantanée de disparition de l'ion hypochlorite ClO^- .

La calculer en mol/L/semaine à la date $t = 4$ semaines après sa préparation



2.3 L'évolution du degré chlorométrique d'une eau de javel en fonction du temps est donnée par la figure 2, pour trois températures différentes 20, 30 et 40°C.

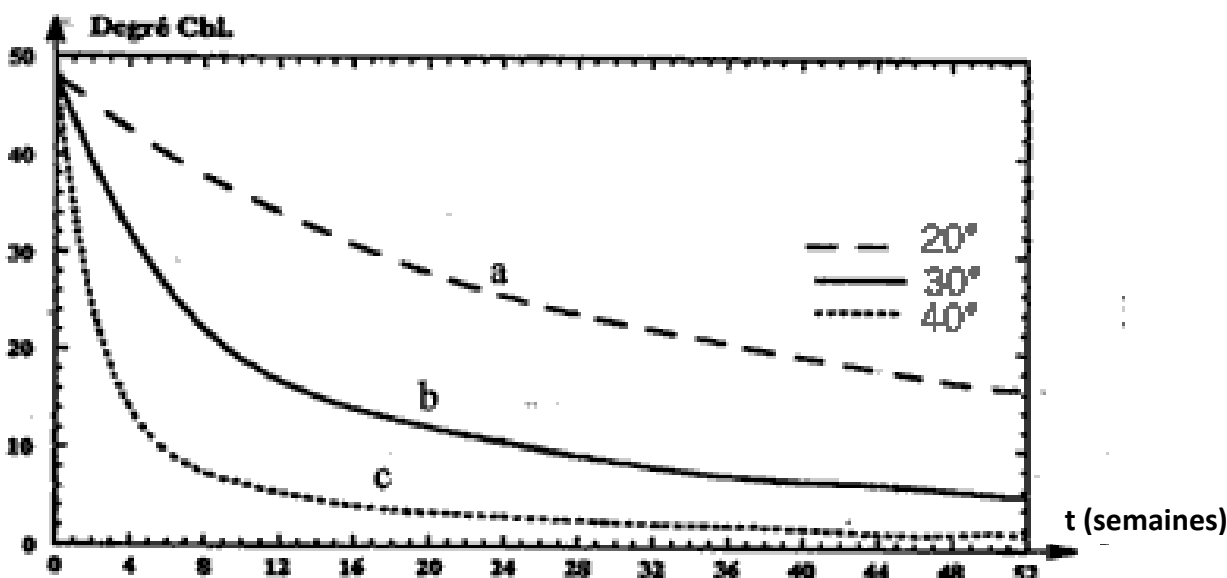


Figure 2 2

2.3.1 L'examen de cette figure met en évidence deux facteurs cinétiques. Quels sont ces deux facteurs cinétiques ? Indiquer explicitement les comparaisons effectuées.

2.3.2 La recommandation " conserver au frais " vous semble-t-il justifiée ?

2.3.3 Aucun délai d'utilisation ne figure sur les flacons d'eau de Javel contrairement aux berlingots. Justifier cette différence ?

2.4 Quel est le gaz toxique dont-il est question dans les recommandations ?

2.5 L'eau de Javel est commercialisée dans des récipients opaques. Pourquoi ?

EXERCICE 3 (30 points)

Une molécule d'hémoglobine est constituée de plusieurs sous-unités. On ne considérera que le fonctionnement d'une sous-unité notée Hb.

Dans le sang, le dioxygène est présent soit sous forme dissous dans le sang, noté O_2 , soit lié à l'hémoglobine sous forme d'oxyhémoglobine, notée HbO_2 .

L'équation associée au transfert du dioxygène sur l'hémoglobine est la suivante :

$Hb + O_2 \rightleftharpoons HbO_2$ (1) avec pour constante de réaction $K_1 = 3,1 \cdot 10^5$ à $37^\circ C$.

3.1 Transport du dioxygène dans l'organisme par l'hémoglobine du sang.

D'après les données et sans calculs, sous quelle forme le dioxygène se trouve-t-il majoritairement dans l'organisme ? Justifier.

3.2 Libération du dioxygène au niveau des organes.

Un volume $V = 100$ mL de sang arrive au niveau du muscle, grand consommateur de dioxygène. le nouvel état initial, noté 2 est alors caractérisé par les valeurs suivantes : $K_2 = 9,1 \cdot 10^5$ à $37^\circ C$; $[Hb]_2 = 3,0 \cdot 10^{-4}$ mol/L ; $[HbO_2]_2 = 9,1 \cdot 10^{-3}$ mol/L.

3.2.1 Calculer la concentration $[O_2]_2$ dans ces conditions au niveau du muscle.

3.2.2 Dans quel sens évolue le système ? Justifier.

3.3 La cellule musculaire à l'effort.

Lors d'un effort intense, l'apport en oxygène est insuffisant et on observe alors une hausse de la concentration sanguine en lactate, de formule $CH_3-CHOH-COO^-$, base conjuguée de l'acide lactique.

3.3.1 Ecrire la formule de l'acide lactique. Entourer et nommer les différents groupes fonctionnels de la molécule.

3.3.2 Ecrire l'équation bilan de la réaction du lactate avec l'eau en utilisant les formules semi-développées.

3.3.3 Dans une cellule musculaire, l'acide lactique est produit à partir de l'acide pyruvique $CH_3-CO-COOH$ selon une réaction d'oxydo-réduction couplée à la transformation de $NADH$ en NAD^+ (dérivée de la vitamine PP) d'équation : $NADH + H^+ \rightleftharpoons NAD^+ + 2H^+ + 2e^-$.

Ecrire la demi-équation électronique associée au couple acide lactique / acide pyruvique.

3.3.4 Préciser qui est l'oxydant, qui est le réducteur. Dans la cellule musculaire à l'effort, observe-t-on une oxydation ou une réduction de l'acide pyruvique ?

3.3.5 Ecrire le bilan de la réaction de production de l'acide lactique dans la cellule.

3.4 La régulation du pH du sang.

Le pH sanguin est principalement maintenu à 7,4 par l'action du couple régulateur $CO_2, H_2O / HCO_3^-$. et par la ventilation.

3.4.1. Ecrire l'équation associée au couple $CO_2, H_2O / HCO_3^-$.

3.4.2. Lors de l'effort, le muscle libère le CO_2 produit lors de la transformation du glucose, dans le sang. Dans quel sens devrait alors varier le pH au voisinage du muscle à l'effort ? Justifier.

3.4.3. L'acide lactique produit dans le muscle est en partie transférée dans le sang également. Avec quelle base réagit-il ? Ecrire l'équation associée à cette réaction.

On donne : $pK_a (CO_2, H_2O / HCO_3^-) = pK_{a1} = 6,4$; pK_a (acide lactique / ion lactate) = $pK_{a2} = 3,6$.

3.4.4. Exprimer la constante d'équilibre et calculer sa valeur.

3.4.5. Calculer le pH après l'effort et conclure.

3.4.6. Quel autre processus permet à l'organisme d'éviter une trop grande variation de ce pH ?

3.5 Les crampes et la douleur.

L'accumulation d'acide lactique aboutit à la formation de crampes musculaires, souvent douloureuses.

Un traitement à base d'ibuprofène (anti-inflammatoire non-stéroïdien ou AINS, $M_{\text{ibu}} = 206 \text{ g/mol}$) est alors prescrit à un jeune sportif. Pour vérifier la masse effective d'ibuprofène présente dans un comprimé dit "ibuprofène 100 mg", on effectue le dosage d'une solution S obtenue par broyage du comprimé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ($\text{Na}^+ + \text{HO}^-$) de concentration $c_B = 5,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol/L}$. La courbe de dosage est donnée par la figure 3 ainsi que la formule de l'ibuprofène.

Déterminer la masse effective m d'ibuprofène dans un comprimé. Que peut-on en conclure ?

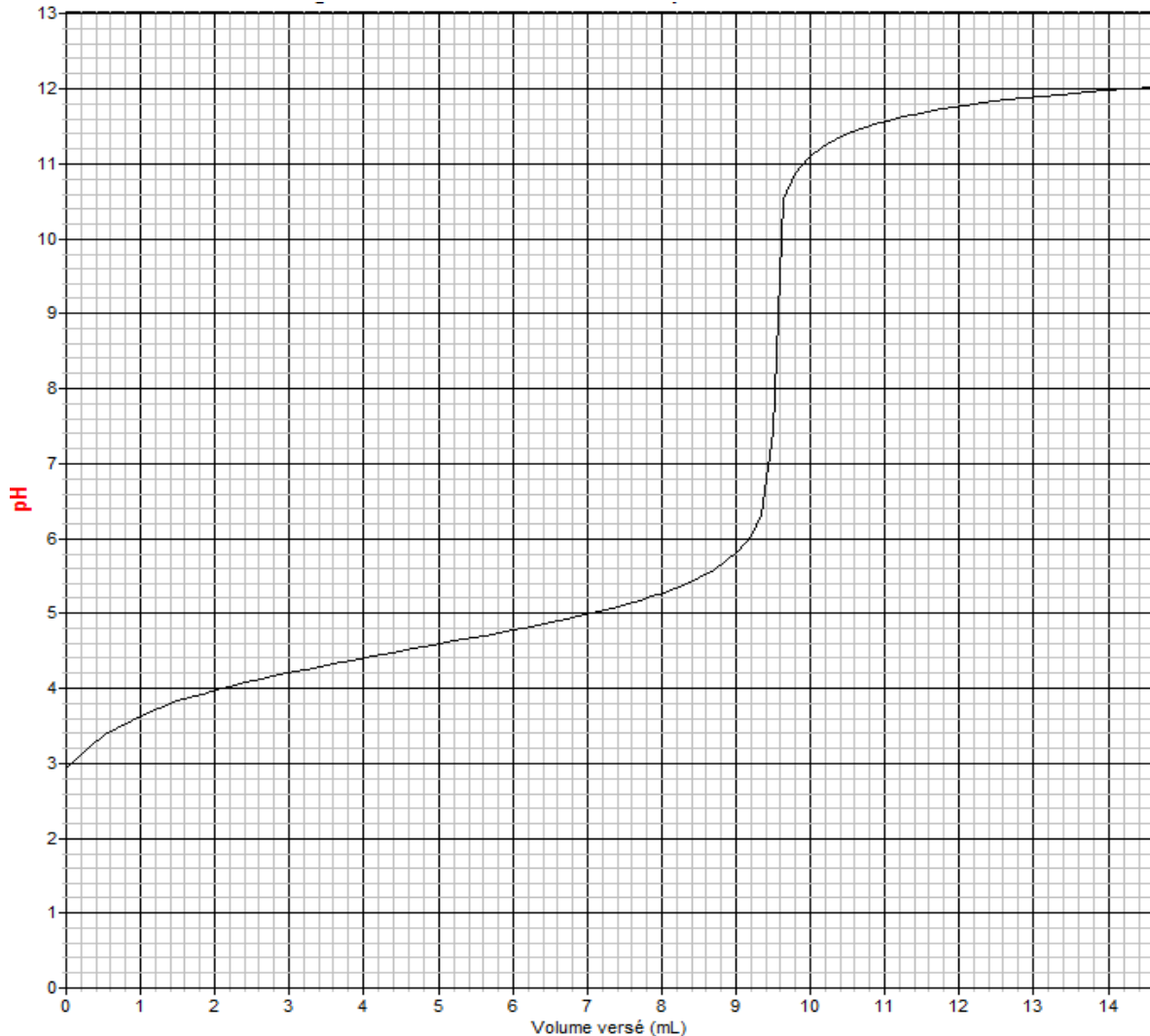
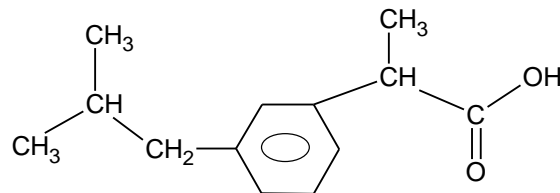


Figure 3



Molécule d'ibuprofène

EXERCICE 4 (15 points)

Les alcools sont souvent employés dans l'industrie pour leurs propriétés solvantes qui en font de parfaits intermédiaires chimiques. En revanche, les esters provenant de certains alcools présentent une odeur agréable particulièrement appréciée du monde de la parfumerie qui les utilise comme arômes artificiels.

On dispose d'un monoalcool liquide noté A dont la chaîne carbonée est saturée et non cyclique. Pour identifier cet alcool, on réalise les trois manipulations suivantes.

Manipulation 1 : un pycnomètre est une fiole jaugée de grande précision qui permet de déterminer la densité d'un liquide à une température donnée. Sur la balance de précision on réalise les trois pesées suivantes :

- pycnomètre rempli de l'alcool A jusqu'au trait de jauge $m_A = 31,46$ g.
- pycnomètre rempli d'eau distillée A jusqu'au trait de jauge $m_E = 34,34$ g.
- pycnomètre vide et sec $m_S = 19,34$ g.

Manipulation 2 : on réalise la combustion complète dans un excès de dioxygène d'un volume $V = 15,0$ mL de l'alcool A. Un tube absorbeur contenant de l'hydroxyde de potassium permet de déterminer la masse de dioxyde de carbone formé ; $m(\text{CO}_2) = 28,8$ g.

Manipulation 3 : l'oxydation ménagée d'un volume $V = 15,0$ mL de l'alcool A par une solution aqueuse de permanganate de potassium acidifiée par de l'acide sulfurique conduit à la formation d'un produit organique B. La réaction est totale et les ions permanganate sont introduits en excès. A la fin de l'expérience on procède à deux tests :

- test à la 2,4-DNPH : on observe la formation d'un précipité jaune-orangé.
- test à la liqueur de Fehling : aucun résultat.

4.1 Déterminer l'expression de la densité de l'alcool en fonction de m_A , m_E et m_S . Calculer la densité d .

4.2 Calculer la masse molaire de l'alcool A.

4.3 En déduire la formule semi-développée de l'alcool et son nom.

4.4 Calculer la masse d'eau formée lors de l'oxydation de l'alcool A.

4.5 Calculer la masse de produit B obtenu lors de l'oxydation ménagée de A.

EXERCICE 5 (20 points)

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme.

Après son administration, le principe actif franchit différentes barrières pour finalement accéder au plasma sanguin. La circulation sanguine assure sa distribution dans l'organisme. Il peut alors parvenir à son site d'action, ou être métabolisé (c'est à dire transformé) puis éliminé ou encore être stocké. Sa concentration dans le plasma sanguin évolue donc au cours du temps.

5.1 Etude comparée de modèles d'administration utilisés en pharmacocinétique.

Après administration d'un médicament, la mesure de sa concentration dans le plasma sanguin est en général possible, ce qui permet de suivre son évolution au cours du temps. Cette évolution a été suivie pour l'acide valproïque, médicament antiépileptique commercialisé sous le nom de Dékapine.

La figure 4 donne l'évolution temporelle de la concentration massique C de cette molécule dans le plasma sanguin d'un patient à qui on a administré une masse $D = 2,0$ g d'acide valproïque (appelé dose) de deux manières différentes : injection intraveineuse (a) et administration par voie orale d'une forme galénique dite à "libération prolongée" (b).

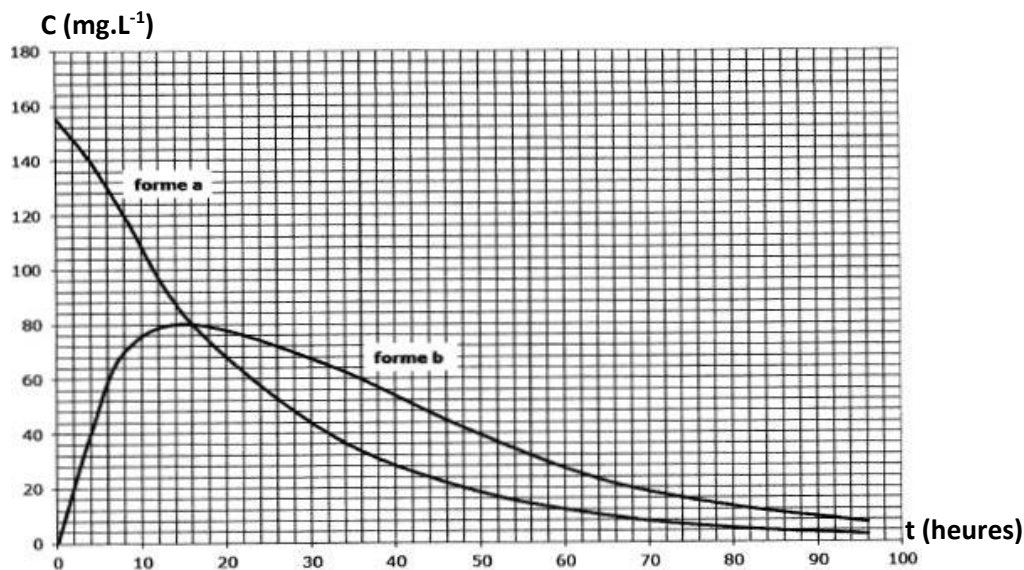
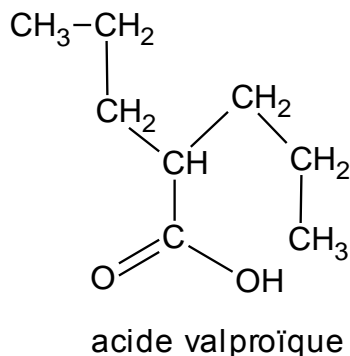


Figure 4

Les taux thérapeutiques recommandés sont de 40 à 100 mg/L.

Commenter et comparer les deux modes d'administration.

5.2 Etude du modèle d'administration intraveineuse (I.V).

5.2.1 La dose de médicament est directement injectée dans le plasma sanguin d'un patient à la date $t = 0$. La consommation du médicament par l'organisme est modélisée par une loi cinétique d'ordre 1, de constante de vitesse k_e . On note C la concentration massique d'acide valproïque dans le plasma à la date t et C_0 la concentration massique initiale de cet acide. Etablir l'expression de C à la date t .

5.2.2 Le tableau qui suit indique la valeur prise, à différentes dates t , par la concentration C du médicament.

temps t (h)	0,08	4,0	8,0	16,0	32,0	48,0	64,0	80,0	96,0
C (mg/L)	155	140	120	80	40	20	10	5,0	2,5

Tracer la courbe $\ln C$ en fonction du temps t . En déduire k_e et C_0 .

5.2.3 Lorsque la dose est administrée à la date $t = 0$, elle est dissoute dans une partie de l'organisme que l'on assimile à une solution de volume V_0 appelé volume de distribution.

Déduire V_0 des résultats.

5.2.4 Le temps de présence moyen d'un médicament dans le plasma sanguin (noté MRT) est défini par :

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot C(t) \cdot dt}{\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt}$$

Exprimer le MRT pour l'acide valproïque en fonction de k_e puis le calculer.

On donne : $\int_0^{\infty} x \cdot e^{-\lambda x} \cdot dx = \frac{1}{\lambda^2}$, avec $\lambda > 0$.

FIN DU SUJET