Concours Commun INP (CCINP), France

Session 2016, filière PC

Chimie

Durée : 4 heures

Ce que traite le sujet

- Problème 1, partie I : approche théorique et détection du radical hydroxyle
- Problème 1, partie II : réactivité du radical hydroxyle en milieu biologique
- Problème 1, parties III et IV : radiolyse de l'eau et photocatalyse
- Problème 2 : synthèse du phosphate d'oséltamivir

Sujet reproduit sans retouche à partir de la page suivante.

Résumé des parties, chapitres de cours liés et autres années :
prepahelp.com/annales/ccinp/pc/2016/chimie

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

CONCOURS COMMUNS POLYTECHNIQUES

EPREUVE SPECIFIQUE - FILIERE PC

CHIMIE

Jeudi 5 mai : 14 h - 18 h

N.B. : le candidat attachera la plus grande importance à la clarté, à la précision et à la concision de la rédaction. Si un candidat est amené à repérer ce qui peut lui sembler être une erreur d'énoncé, il le signalera sur sa copie et devra poursuivre sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il a été amené à prendre.

Les calculatrices sont autorisées

Le sujet est composé de deux problèmes indépendants.

- Le premier problème concerne une étude autour du radical hydroxyle : détection expérimentale, réactivité en milieu biologique, génération par radiolyse de l'eau, production par photocatalyse.
  Aucune connaissance particulière sur les espèces radicalaires n'est nécessaire pour traiter ce problème.

- Le deuxième problème traite de la synthèse industrielle du phosphate d'oséltamivir.

Chaque problème est constitué de parties indépendantes.
Toutes les données utiles sont disponibles à la fin de chaque problème.

PROBLÈME 1
Autour du radical hydroxyle

Présentation générale

Le radical hydroxyle, $HO^{\bullet}$, espèce transitoire de très courte durée de vie, constitue l'une des espèces les plus étudiées en chimie radicalaire. Ce radical libre très réactif, électriquement neutre, peut être produit lors de la décomposition de peroxyde d'hydrogène, HO–OH, ou à partir de molécules d'eau irradiées (**document 1**). On le retrouve donc dans l'atmosphère, dans les milieux aqueux soumis aux rayonnements et même *in vivo*. Par ailleurs, le radical hydroxyle intervient dans divers procédés comme lors de la dépollution photocatalytique d'effluents aqueux.

Document 1 - Les espèces radicalaires et les processus homolytiques

Il existe deux types de rupture de liaison covalente entre deux fragments A et B :
- la rupture dite "hétérolytique" : les deux électrons de la liaison sont captés par l'un des deux fragments. Cette rupture conduit alors à la formation d'ions :

$$A–B \rightarrow A^{+} + |\ B^{-}$$

- la rupture dite "homolytique" : les deux électrons de la liaison sont répartis équitablement conduisant à deux espèces chimiques dites "radicalaires" :

$$A–B \rightarrow A^{\bullet} + B^{\bullet}$$

Dans les notations $A^{\bullet}$ et $B^{\bullet}$, le point « $\bullet$ » représente l'électron célibataire porté par chaque radical.
Les espèces radicalaires peuvent être électriquement neutres ou chargées. Etant donné que les liaisons chimiques ont des énergies de l'ordre de quelques centaines de $kJ.mol^{-1}$, les conditions mises en jeu pour former des radicaux sont souvent drastiques : hautes températures, radiations ionisantes, rayonnements ultraviolets.

Partie I. Approche théorique et détection expérimentale du radical hydroxyle

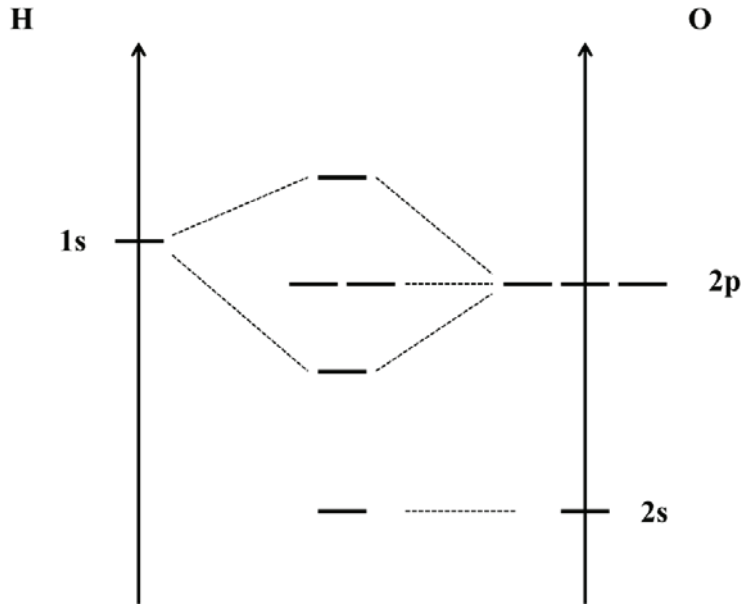
On désire construire le diagramme d'énergie des orbitales moléculaires (OM) du radical hydroxyle, $HO^{\bullet}$, pour expliquer sa réactivité et prédire certaines de ses propriétés spectroscopiques.

Q1. Écrire les configurations électroniques de l'atome d'oxygène et de l'atome d'hydrogène dans leur état fondamental. Préciser les orbitales de valence des deux atomes ainsi que la valeur des nombres quantiques associés à ces orbitales.

Q2. Représenter schématiquement ces orbitales de valence. Connaissant les énergies des orbitales atomiques (OA) des atomes H et O et en choisissant l'axe y comme axe internucléaire, préciser les OA de valence à combiner pour construire les OM du radical $HO^{\bullet}$. Justifier.

Q3. On trace le diagramme des OM de l'entité diatomique $HO^{\bullet}$ en combinant les orbitales de valence des atomes H et O (**document 2**, page 3). Reproduire ce diagramme sur la copie. Identifier la symétrie σ ou π de chacune des OM représentées sur le diagramme d'énergie. Préciser le caractère liant, non-liant ou antiliant de chaque OM. Placer les électrons dans ce diagramme. Donner alors la configuration électronique de $HO^{\bullet}$.

Document 2 - Diagramme d'orbitales moléculaires du radical HO•



Q4. Le moment dipolaire de HO• a été évalué expérimentalement à 1,66 D (D correspondant au Debye, 1 D = 3,34 x 10^{-30} C.m). Commenter, à partir du diagramme d'énergie, la polarité de la liaison H–O. Déduire également de ce diagramme lequel des deux atomes est porteur de l'électron célibataire.

Q5. Calculer l'indice (l'ordre) de liaison de HO•. Ce radical est-il stable vis-à-vis de la dissociation des noyaux ?

Q6. Écrire la structure de Lewis de HO•. Dans le cas de ce radical, le formalisme de Lewis est-il en accord avec les résultats obtenus dans le cadre de la théorie des OM ? Justifier.

Q7. Des calculs de chimie quantique, de type TDDFT (Time-Dependent Density Functional-Theory), effectués sur le radical HO• en phase gazeuse, ont permis d'évaluer les énergies des transitions électroniques. Il a été montré que la transition de plus basse énergie (7,75 eV) permettait d'exciter un électron vers la plus basse OM non occupée (BV).
D'après ces calculs, quelle serait la longueur d'onde d'absorption maximale de HO• en phase gazeuse ? À l'aide du diagramme d'énergie complété à la question **Q3**, identifier, en la justifiant, cette transition électronique.

Q8. La détection expérimentale du radical hydroxyle est difficile en phase gazeuse comme en phase condensée. Expliquer pourquoi l'observation d'une espèce radicalaire est difficile.
En solution aqueuse, il a été démontré, par spectrophotométrie d'absorption ultra-rapide (résolue en temps) que HO• possédait un maximum d'absorption à 234 nm. Dans le cas du radical hydroxyle, comment expliquer le décalage spectral observé entre la phase gazeuse et la phase aqueuse condensée ?

Q9. Des expériences de RPE (Résonance Paramagnétique Électronique) (**document 3**) réalisées à très basse température ont permis la détection des radicaux $HO^{\bullet}$. Expliquer brièvement pourquoi la RPE est une méthode adaptée à la détection des espèces radicalaires. Justifier de la nécessité de travailler à basse température.

Document 3 - La spectroscopie RPE (Résonance Paramagnétique Électronique)

La RPE utilise la propriété que possèdent certains électrons d'absorber puis de réémettre l'énergie d'un rayonnement électromagnétique lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique. Cette propriété est analogue à celle des noyaux atomiques en RMN (Résonance Magnétique Nucléaire).
La spectroscopie RPE, qui a été développée à partir du milieu du 20^{e} siècle, constitue un puissant moyen de détection et de caractérisation des systèmes moléculaires paramagnétiques tels que les sels et les complexes de métaux de transition. Les informations fournies par la RPE concernent la structure électronique et géométrique des systèmes étudiés ainsi que leur comportement dynamique.

Q10. Le radical hydroxyle, $HO^{\bullet}$, ainsi que le radical hydrosulfure (sulfanyle), $HS^{\bullet}$, ont été identifiés dans une grande variété d'environnements astrophysiques grâce à l'observation de leurs spectres électroniques et vibrationnels. Expliquer pourquoi ces deux radicaux possèdent des propriétés spectroscopiques similaires. L'existence du radical $HO^{\bullet}$ peut être prouvée grâce à l'observation de son mode de vibration à 3 570 cm^{-1}.
Quelle technique de détection expérimentale est alors utilisée ?

Partie II. Réactivité du radical hydroxyle en milieu biologique

Le dioxygène, O_2, composé indispensable aux organismes aérobies, subit *in vivo* une réduction tétravalente qui implique un échange global de quatre électrons et qui conduit à la formation d'eau. En réalité, ces quatre électrons ne sont pas échangés simultanément, mais lors de quatre étapes monoélectroniques successives :

- réduction de O_2 en anion radical superoxyde, $O_2^{\bullet -}$; (*i*)
- réduction de $O_2^{\bullet -}$ en peroxyde d'hydrogène, H_2O_2 ; (*ii*)
- réduction de H_2O_2 en eau, H_2O, avec production de radical hydroxyle, $HO^{\bullet}$; (*iii*)
- réduction de $HO^{\bullet}$ en eau, H_2O. (*iv*)

La métabolisation de O_2 fait donc intervenir des espèces radicalaires très réactives : les radicaux hydroxyle et superoxyde, tout comme d'ailleurs leurs espèces acido-basiques conjuguées.

Q11. Écrire les quatre demi-équations électroniques (étapes (*i*) à (*iv*)) dans le sens de la réduction. En déduire la demi-équation de réduction globale (réaction (*v*)) impliquant le couple redox O_2/H_2O. On veillera à équilibrer l'ensemble des demi-équations redox à l'aide des ions H^+ et des molécules H_2O.

Q12. Le potentiel redox standard, E°, est une grandeur qui caractérise tout couple redox. Quel pouvoir E° permet-il de quantifier ? Est-ce une grandeur thermodynamique intensive ou extensive ? Justifier en rappelant la définition de telles grandeurs.

Q13. En milieu biologique, les couples redox sont caractérisés par leurs potentiels standard apparents à pH = 7 (potentiels standard biologiques, notés E'°, **document 4**).
Déterminer l'expression du potentiel standard biologique E'°_v du couple O_2/H_2O en fonction des potentiels standard biologiques (E'°_i à E'°_{iv}) des couples redox intervenant dans les réductions (*i*) à (*iv*). Calculer sa valeur à 298 K.

Document 4 - Potentiel standard apparent et potentiel standard biologique

Pour tout couple redox Ox/Red dont la demi-équation électronique fait intervenir des ions H^+, on définit un potentiel standard apparent $E'^\circ_{pH} = f(E°, pH)$ qui traduit la variation du potentiel E avec le pH lorsque tous les constituants, autres que H^+, ont une activité unité.
À pH = 7, le potentiel standard apparent, noté alors E'°, est appelé potentiel standard biologique.

Q14. Le radical $HO^\bullet$ peut réagir sur lui-même à pH = 7 dans une réaction de dimérisation (« dismutation ») à 298 K. Écrire l'équation de cette réaction de dimérisation. Exprimer puis calculer à 298 K, la constante d'équilibre, K'° (définie à pH = 7), de cette réaction de dimérisation. La réaction est-elle quantitative ? Proposer une interprétation à partir de la structure électronique des espèces mises en jeu.

Q15. Exprimer à 298 K, selon la loi de Nernst, le potentiel redox, E_{iv}, du couple $HO^\bullet/H_2O$ en fonction des concentrations. En déduire l'expression du potentiel standard apparent $E'^\circ_{iv,pH}$ en fonction du pH, puis la valeur du potentiel standard $E°_{iv}$.

Q16. En milieu alcalin, $HO^\bullet$ est transformé en sa base conjuguée $O^{\bullet-}$. Écrire, dans le sens de la dissociation de l'acide, la réaction caractéristique du couple acido-basique $HO^\bullet/O^{\bullet-}$ en solution aqueuse. Justifier quantitativement qu'il est raisonnable de négliger *in vivo*, à 298 K et à pH = 7, la présence de $O^{\bullet-}$.

Q17. Le radical superoxyde, $O_2^{\bullet-}$, est impliqué *in vivo* dans des réactions relativement lentes. Sa nocivité est, en fait, attribuée à son acide conjugué $HO_2^\bullet$. Écrire, dans le sens de la dissociation de l'acide, la réaction caractéristique du couple acido-basique $HO_2^\bullet/O_2^{\bullet-}$. Calculer, à 298 K, l'enthalpie libre standard de cette réaction, $\Delta_rG°$. Retrouver, à cette température, la valeur du pK_a du couple $HO_2^\bullet/O_2^{\bullet-}$.

Q18. On suppose que l'enthalpie standard de réaction, $\Delta_rH°$, ainsi que l'entropie standard de réaction, $\Delta_rS°$, associées à la dissociation de l'acide $HO_2^\bullet$, ne varient pas avec la température dans la gamme des températures considérées. Calculer $\Delta_rS°$, à 298 K, sachant qu'à cette même température $\Delta_rH° = 454{,}20\ kJ.mol^{-1}$. Commenter le signe de $\Delta_rS°$.

Q19. Écrire, dans le sens de la réduction, la demi-équation redox associée au couple $HO_2^\bullet/H_2O_2$ (réaction (*vi*)). Exprimer, à 298 K, le potentiel standard $E°_{vi}$ du couple $HO_2^\bullet/H_2O_2$ en fonction du potentiel standard $E°_{ii}$ du couple $O_2^{\bullet-}/H_2O_2$ et du pK_a du couple $HO_2^\bullet/O_2^{\bullet-}$. En déduire, à 298 K, la valeur du potentiel standard $E°_{vi}$ sachant qu'à cette même température $E°_{ii} = 1{,}77$ V.

Q20. Exprimer, à 298 K, le potentiel standard apparent $E'^\circ_{vi,pH}$ du couple $HO_2^\bullet/H_2O_2$ en fonction du pH. Calculer, à cette température, la valeur du potentiel standard biologique E'°_{vi} de ce couple. Montrer alors que le radical hydroxyle, $HO^\bullet$, demeure plus oxydant que les radicaux $HO_2^\bullet$ et $O_2^{\bullet-}$ dans les conditions standard apparentes à pH = 7.

Partie III. Génération du radical hydroxyle par radiolyse de l'eau

Un rayonnement ionisant est un rayonnement de forte énergie qui provoque l'excitation et l'ionisation (radiolyse) des molécules du milieu qu'il traverse. Ainsi, la pénétration de rayonnements γ issus d'une source radioactive de ^{60}Co ou d'un faisceau d'électrons issu d'un accélérateur de particules induit, dans l'eau ou dans les solutions aqueuses diluées, la formation de molécules d'eau excitées, H_2O^*, ou ionisées, $H_2O^{\bullet +}$, selon :

$$H_2O \rightarrow H_2O^*$$
$$H_2O \rightarrow H_2O^{\bullet +} + e^-$$

Q21. Le cobalt est un élément chimique qui existe à l'état naturel sous la forme d'un seul isotope stable : l'isotope ^{59}Co. Cependant, de nombreux isotopes radioactifs artificiels du cobalt existent, dont l'isotope ^{60}Co qui est caractérisé par une période radioactive, ou temps de demi-vie, T = 5,27 ans. Préciser la différence qui existe entre les noyaux du ^{59}Co et du ^{60}Co. Sachant qu'une décroissance radioactive est un processus qui suit une cinétique de premier ordre, calculer la constante de vitesse de désintégration du ^{60}Co.

Q22. Une microseconde après le passage d'un rayonnement ionisant dans une solution aqueuse diluée aérée (présence de dioxygène dissous), on observe, dans le milieu irradié, la distribution homogène des espèces radiolytiques suivantes : $HO^{\bullet}$, $H^{\bullet}$, H_2O_2, H_2 et $HO_2^{\bullet}$. En vous aidant du **document 1**, page 2, proposer des processus (réactions) simples permettant d'expliquer la formation de l'ensemble de ces espèces radicalaires et moléculaires.

Q23. En radiolyse impulsionnelle (**document 5**), les espèces radiolytiques générées en solution aqueuse sont détectées au moyen de diverses techniques rapides. Expliquer pourquoi il n'est pas possible de détecter les radicaux $HO^{\bullet}$ (produits par radiolyse impulsionnelle) à l'aide d'une Streak-Camera de type Hamamatsu C7700 (**document 6**).

Document 5 - La radiolyse impulsionnelle et la détection des radicaux hydroxyle

En radiolyse impulsionnelle, un faisceau d'électrons pulsé irradie en quelques nanosecondes, voire en quelques picosecondes, une solution aqueuse et génère dans le milieu les espèces radiolytiques. Ces espèces sont alors détectées au moyen de diverses techniques résolues en temps. C'est, par exemple, par spectrophotométrie d'absorption résolue en temps, à l'aide d'un oscilloscope rapide, que l'on a détecté le radical hydroxyle et démontré qu'il absorbait à 234 nm.

Document 6 - La Streak-Camera comme système de détection en radiolyse impulsionnelle

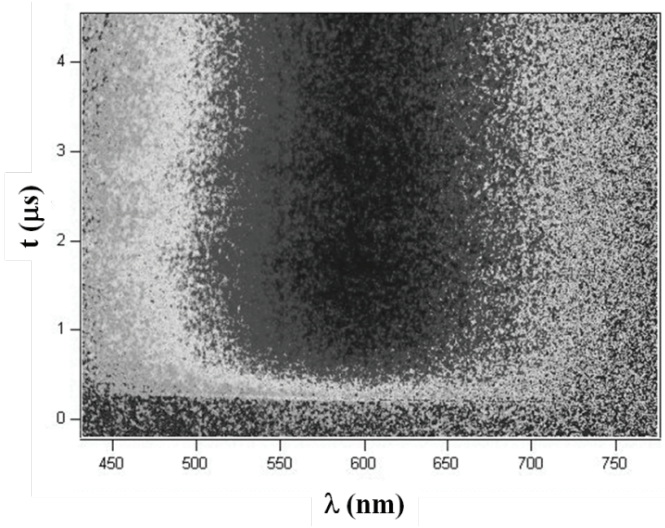
Depuis les années 1960 et les premières expériences de radiolyse impulsionnelle, les systèmes de détection n'ont cessé d'être améliorés. Grâce à leur très haute résolution temporelle, les caméras à balayage de fente (Streak-Cameras) sont utilisées pour suivre les phénomènes optiques ultra-rapides. En plus de leur haute résolution temporelle, ce sont les seuls détecteurs optiques permettant de capturer à la fois la forme temporelle et spectrale des signaux. Elles sont actuellement utilisées pour suivre l'évolution temporelle de l'absorbance d'espèces transitoires formées par radiolyse impulsionnelle à l'échelle de la picoseconde.
Le modèle C7700 de Streak-Camera, construit par Hamamatsu, possède les caractéristiques suivantes :

- domaine de temps : de 500 ps à 1 ms ;
- résolution temporelle : 3,7 ps ;
- domaine spectral : de 250 nm à 850 nm ;
- résolution en longueur d'onde : 1 nm ;
- résolution en absorbance : 0,5 %.

Q24. Les radicaux $HO^{\bullet}$, produits par radiolyse impulsionnelle en solution aqueuse, sont connus pour réagir quantitativement avec les ions carbonate, CO_3^{2-}, générant dans le milieu des radicaux anions $CO_3^{\bullet-}$. Écrire l'équation de réaction correspondante.

Q25. Les radicaux $CO_3^{\bullet-}$, formés par radiolyse impulsionnelle à partir du radical $HO^{\bullet}$, peuvent être détectés et leur réactivité peut être suivie grâce à la Streak-Camera C7700 (**documents 7, 8 et 9**, page 8). Sur le profil cinétique du **document 9**, la montée de l'absorbance de $CO_3^{\bullet-}$ à 600 nm n'est pas immédiate après le pulse d'électrons et ce, malgré le temps de réponse rapide de la Streak-Camera. Expliquer pourquoi. Tracer (sans justification) l'allure du spectre d'absorption du radical $CO_3^{\bullet-}$ enregistré 2 µs après le pulse d'électrons en y précisant la valeur de l'absorbance maximale ainsi que celle de la longueur d'onde d'absorption maximale.

Document 7 - Image 2D obtenue par Streak-Camera de l'évolution temporelle du spectre d'absorption du radical $CO_3^{\bullet-}$ dans l'eau*

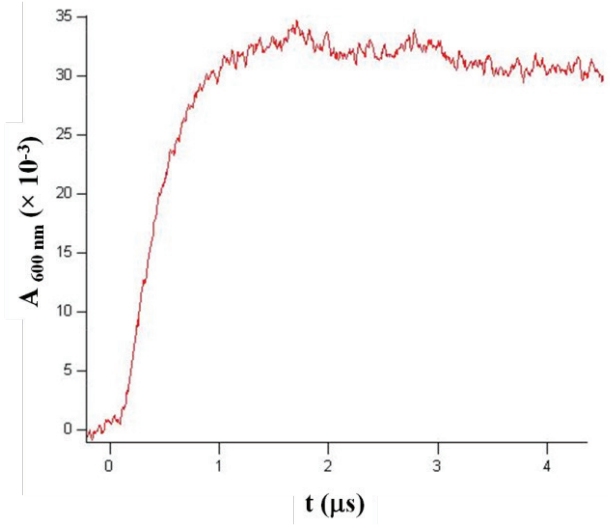


**Source : C. Coletta, J.L. Marignier et S. Remita, Laboratoire de Chimie Physique, UMR 8000, CNRS, université Paris-Sud, communication privée.*

Document 8 - Les signaux obtenus par la Streak-Camera

Lors d'une acquisition, les résultats collectés par une Streak-Camera sont sous forme d'une image 2D de résolution 1 024 × 1 344 pixels. L'image correspond alors à l'absorbance de la solution irradiée en fonction de la longueur d'onde (axe des abscisses) et du temps (axe des ordonnées). Les différents niveaux de gris de l'image correspondent aux différentes valeurs de l'absorbance. Les pixels les plus foncés correspondent aux absorbances les plus élevées. La Streak-Camera permet ainsi d'obtenir sur une seule image, en une seule acquisition, la cinétique aux différentes longueurs d'onde et le spectre d'absorption à différents temps après le pulse d'électrons.

Document 9 - Évolution temporelle de l'absorbance maximale de $CO_3^{\bullet -}$ à 600 nm (figure extraite de l'image 2D du document 7)*



**Source : C. Coletta, J.L. Marignier et S. Remita, Laboratoire de Chimie Physique, UMR 8000, CNRS, université Paris-Sud, communication privée.*

Partie IV. Production du radical hydroxyle en photocatalyse

Les technologies photochimiques sont couramment utilisées lors du traitement des eaux et des effluents industriels. Elles permettent, en effet, la production du radical hydroxyle $HO^{\bullet}$, oxydant très puissant, qui est capable de dégrader les polluants les plus réfractaires.

Q26. La photocatalyse est une technologie basée sur l'activation d'un semi-conducteur, le catalyseur, à l'aide de l'énergie apportée par la lumière. L'irradiation du catalyseur provoque, à sa surface, la décomposition de l'eau en radicaux $HO^{\bullet}$, capables d'oxyder les composés organiques présents dans le milieu. Néanmoins, l'activation des catalyseurs disponibles aujourd'hui sur le marché n'est possible que pour des photons de fortes énergies (dans l'UV). Expliquer brièvement pourquoi, en pratique, il serait souhaitable de pouvoir élargir la réponse spectrale des photocatalyseurs.

Q27. Le dioxyde de cérium, ou cérine, de formule CeO_2, est un semi-conducteur utilisé comme photocatalyseur puisqu'il absorbe fortement les radiations UV. Préciser le nombre d'oxydation de l'élément Ce dans CeO_2. Justifier de la stabilité de ce nombre d'oxydation en explicitant la configuration électronique externe de l'atome de cérium. À quel bloc appartient le cérium ?

Q28. La cérine, CeO_2, cristallise dans une structure cubique de type fluorine (CaF_2) : les cations forment un réseau cubique à faces centrées (cfc) et les anions occupent tous les sites interstitiels tétraédriques. Représenter une maille de ce réseau cristallin. Préciser la valeur de la coordinence (nombre de voisins de charge opposée) des cations et celle des anions dans la cérine. Justifier.

Q29. Calculer la masse volumique (en $kg.m^{-3}$) de cet oxyde sachant que la longueur, a, de l'arête de la maille vaut 0,541 nm.

Q30. Rappeler la condition de contact (de tangence) qui lie la longueur, a, de l'arête de la maille aux rayons ioniques, r^- et r^+, des anions et des cations constitutifs de la cérine. Calculer r^+ sachant que r^- vaut 0,140 nm. Calculer la compacité du réseau dans lequel cristallise la cérine.

Données du Problème 1

Numéros atomiques Z :

Élément	H	O	S	Co	Ce
Z	1	8	16	27	58

Énergies des orbitales atomiques (OA) des éléments H et O, données en eV :

	H	O
1s	– 13,6	– 538,0
2s		– 32,4
2p		– 15,9

Potentiels standard biologiques (E'°_{pH} à pH = 7), notés E'°, donnés en volts (V) à 298 K par rapport à l'électrode standard à hydrogène, ESH :

Réaction	(*i*)	(*ii*)	(*iii*)	(*iv*)	(*v*)	(*vi*)
Couple redox	$O_2/O_2^{\bullet -}$	$O_2^{\bullet -}/H_2O_2$	H_2O_2/H_2O, $HO^\bullet$	$HO^\bullet/H_2O$	O_2/H_2O	$HO_2^\bullet/H_2O_2$
E'° (V)	– 0,33	0,93	0,30	2,34		

pK_a à 298 K :

	$HO^\bullet/O^{\bullet -}$	$HO_2^\bullet/O_2^{\bullet -}$
pK_a	11,9	4,7

Enthalpies libres standard de formation en solution aqueuse, $\Delta_f G^\circ$ (kJ.mol^{-1}), à 298 K :

	H^+	$O_2^{\bullet -}$	$HO_2^\bullet$
$\Delta_f G^\circ$ (kJ.mol^{-1})	0	31,77	5,02

Masses molaires atomiques M (g.mol^{-1}) :

Élément	O	Ce
M (g.mol^{-1})	16,0	140,1

Constante de Planck : $h = 6{,}62 \times 10^{-34}$ J.s

Célérité de la lumière : $c = 3 \times 10^8$ m.s^{-1}

Constante d'état des gaz parfaits : $R = 8{,}31$ J.K^{-1}.mol^{-1}

Constante de Faraday : $F = 96\,485$ C.mol^{-1}

Nombre d'Avogadro : $N_A = 6{,}02 \times 10^{23}$ mol^{-1}

$2{,}3 \times RT/F = 0{,}06$ V pour T = 298 K

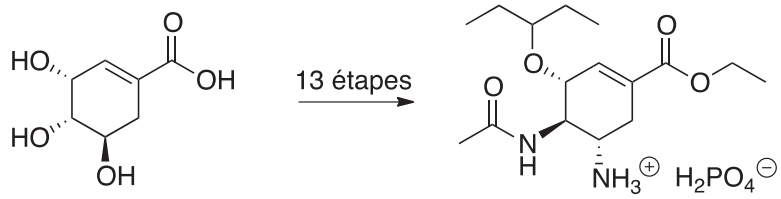
1 eV = $1{,}6 \times 10^{-19}$ J

PROBLÈME 2
Synthèse de l'oséltamivir

Pour l'écriture des mécanismes, chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules lui permettant de ne se concentrer que sur les groupes caractéristiques concernés.

Présentation générale

L'oséltamivir est un médicament antiviral utilisé pour le traitement et la prévention des grippes A et B. Il est distribué sous la marque Tamiflu® sous la forme d'un phosphate, le phosphate d'oséltamivir. Jusqu'en 2005, celui-ci était produit industriellement à partir de l'acide shikimique extrait de la badiane chinoise (*Illicium verum*), aussi appelée anis étoilé, cultivée dans le sud de la Chine entre Shanghai et la frontière vietnamienne. Depuis, d'autres plantes comme le liquidambar ou le ginkgo se sont révélées être des sources potentielles d'acide shikimique. Le sujet proposé s'intéresse à la synthèse industrielle du phosphate d'oséltamivir obtenu en 13 étapes à partir de l'acide shikimique (**schéma 1**) :



Acide shikimique

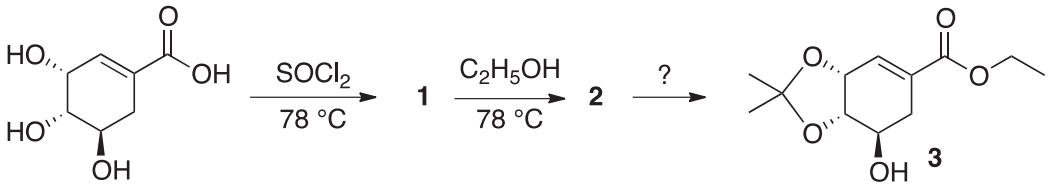
Phosphate d'oséltamivir

ou Acide phosphorique — (3R,4R,5S)-[4-acétamido-5-amino-3-(1-éthylpropoxy)cyclohex-1-èn-1-yl]carboxylate d'éthyle (1:1)

Schéma 1

Partie I. Synthèse industrielle du phosphate d'oséltamivir

La synthèse industrielle de l'oséltamivir débute par la préparation du composé bicyclique **3** obtenu en 3 étapes à partir de l'acide shikimique (**schéma 2**) :



Acide shikimique

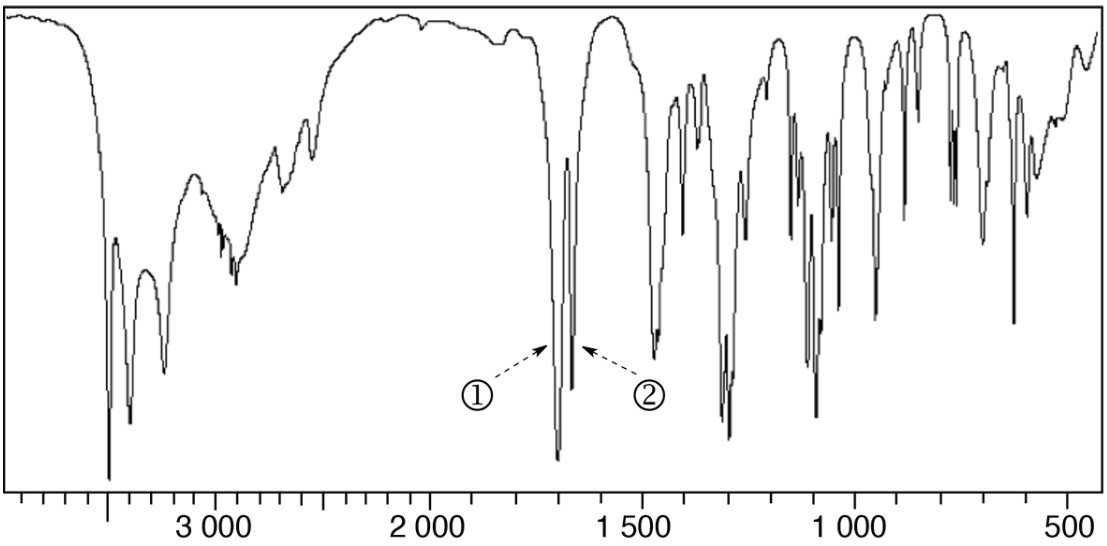
Schéma 2

Q31. L'acide shikimique est un composé chiral. Justifier cette affirmation et représenter son énantiomère.

Q32. Identifier et nommer les groupes caractéristiques présents dans l'acide shikimique.

Q33. Le spectre infrarouge (IR) de l'acide shikimique est représenté dans le **document 10**, page 11. Pour les deux bandes d'absorption indiquées par les flèches ① et ② sur le **document 10**, proposer une attribution.

Document 10 - Spectre infrarouge (IR) de l'acide shikimique (υ en cm^{-1})*



**Source : Spectral Database for Organic Compounds, SDBSWeb : http://sdbs.db.aist.go.jp (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan, 2015)*

Q34. Dans le chlorure de thionyle, $SOCl_2$, l'atome de soufre central est lié aux deux atomes de chlore et à l'atome d'oxygène. Donner le schéma de Lewis de $SOCl_2$. Quelle géométrie peut être déduite de la méthode VSEPR pour cette molécule ? Indiquer la valeur théorique des angles de liaison. La molécule de chlorure de thionyle est-elle polaire ? Justifier les réponses.

Q35. Représenter les composés **1** et **2**.

Q36. Quelle fonction est créée lors la formation du produit **3** à partir de l'intermédiaire **2** ? Proposer des conditions expérimentales permettant d'effectuer cette transformation.

Le composé **3** est ensuite transformé en azoture **8** à l'aide de la séquence réactionnelle ci-dessous (**schéma 3**) :

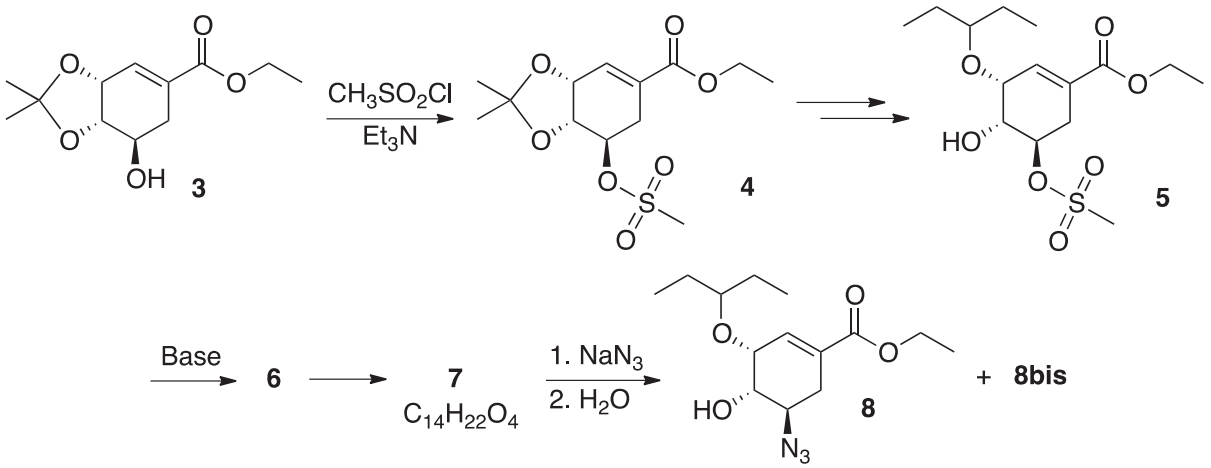


Schéma 3

Q37. Le mésylate **4** est obtenu par réaction de l'alcool **3** avec le chlorure de mésyle, CH_3SO_2Cl, en présence de triéthylamine, Et_3N. Proposer une équation de réaction permettant de modéliser cette transformation et le rôle de la triéthylamine, que l'on explicitera.

Le composé **5** est traité en milieu basique pour donner l'intermédiaire **6**. Celui-ci évolue spontanément en un produit bicyclique **7** de formule brute $C_{14}H_{22}O_4$ obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère.

Q38. Représenter l'intermédiaire **6**. À l'aide de la table des valeurs de pK_a (page 17) proposer la formule d'une base qui permettrait de former sélectivement l'intermédiaire **6** à partir du composé **5** en justifiant la réponse.

Q39. Justifier l'intérêt de la formation du mésylate **4** à partir de l'alcool **3**. À l'aide du **document 11**, indiquer quel(s) autre(s) réactif(s) aurai(en)t pu être *a priori* utilisé(s) à la place du chlorure de mésyle, CH_3SO_2Cl. Justifier la réponse et proposer une interprétation du choix fait en faveur du chlorure de mésyle.

Document 11 - La substitution nucléophile

En chimie organique, une substitution nucléophile (S_N) est une réaction au cours de laquelle un nucléophile (Nu) remplace un nucléofuge dans une molécule. Le nucléofuge, encore appelé groupe partant (GP), est très souvent un anion :

$$Nu + R–GP \rightarrow R–Nu^+ + GP^-$$

Un nucléofuge est caractérisé par sa labilité, c'est-à-dire sa capacité à pouvoir se détacher plus ou moins facilement de la molécule. La labilité du nucléofuge est corrélée à la stabilité de celui-ci. Elle est inversement proportionnelle à la force du nucléofuge en tant que base, un bon nucléofuge correspondant toujours à la base conjuguée d'un acide fort.

Lorsque le nucléofuge est porté par un centre stéréogène, sa labilité joue un rôle déterminant dans la stéréosélectivité de la substitution nucléophile. Une trop grande labilité de celui-ci peut en effet conduire à la perte de l'information stéréochimique sur le centre stéréogène, en particulier quand un carbocation secondaire ou tertiaire peut être formé.

Q40. Représenter le composé **7** de formule brute $C_{14}H_{22}O_4$. Justifier la stéréosélectivité de sa formation.

Le composé bicyclique **7** est ensuite traité par l'azoture de sodium, NaN_3, pour donner le produit majoritaire **8** accompagné d'un isomère **8bis**.

Q41. Donner les trois structures limites de résonance de l'ion azoture, N_3^-, respectant la règle de l'octet pour tous les atomes. Quelle est la structure limite de résonance la plus contributive à la forme réelle ? Justifier la réponse.

Q42. Représenter l'isomère **8bis**.

La suite de la synthèse de l'oséltamivir fait intervenir une réaction de Staudinger (**document 12**, page 13) sur l'azoture **8**. Mis en réaction avec la triphénylphosphine dans des conditions strictement anhydres, l'azoture **8** conduit ainsi à un intermédiaire **9** instable qui se réarrange rapidement en aziridine **10** (**schéma 4**) :

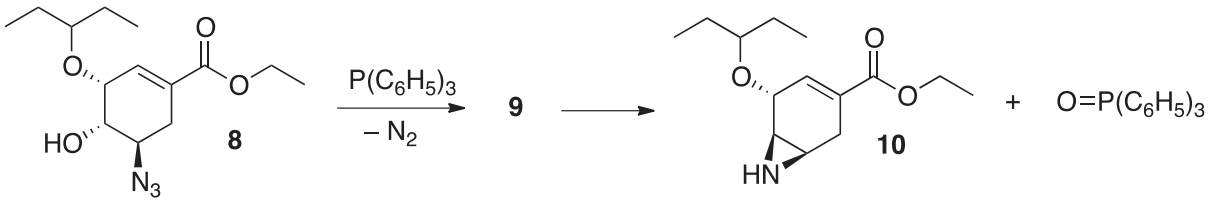
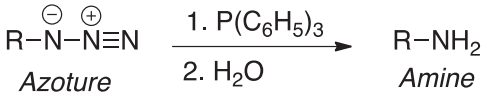


Schéma 4

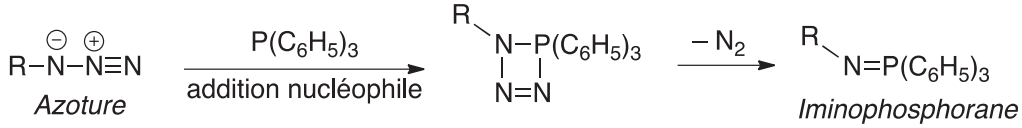
Q43. À l'aide du **document 12**, proposer une structure pour l'intermédiaire **9**.

Document 12 - La réaction de Staudinger

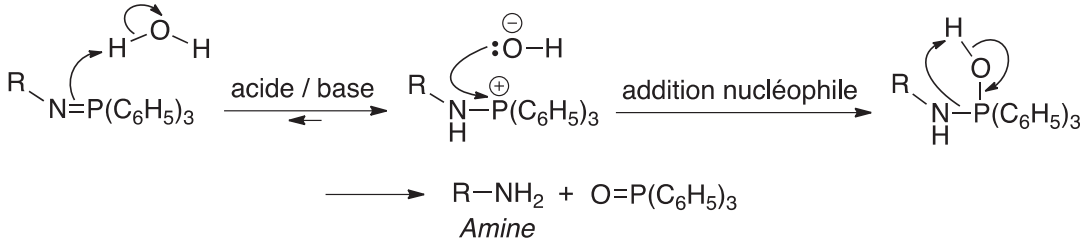
La réaction de Staudinger permet de transformer un azoture en l'amine correspondante dans des conditions douces compatibles avec de nombreuses fonctions. Deux étapes sont nécessaires :



La première étape correspond à l'addition nucléophile de la triphénylphosphine, $P(C_6H_5)_3$, sur l'azoture, conduisant à la formation d'un iminophosphorane :



Dans la deuxième étape, la réaction d'hydrolyse de l'iminophosphorane conduit à l'amine souhaitée. L'oxyde de triphénylphosphine est en plus obtenu comme sous-produit. Cette étape se déroule selon le mécanisme suivant :



Q44. L'instabilité de l'intermédiaire **9** est due à la présence du groupement hydroxyle sur la molécule. Ce groupement joue le même rôle que celui de l'eau dans la réaction de Staudinger. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de l'aziridine **10** à partir de l'intermédiaire **9**.

L'oséltamivir est finalement obtenu sous forme de phosphate en plusieurs étapes à partir de l'aziridine **10** (**schéma 5**) :

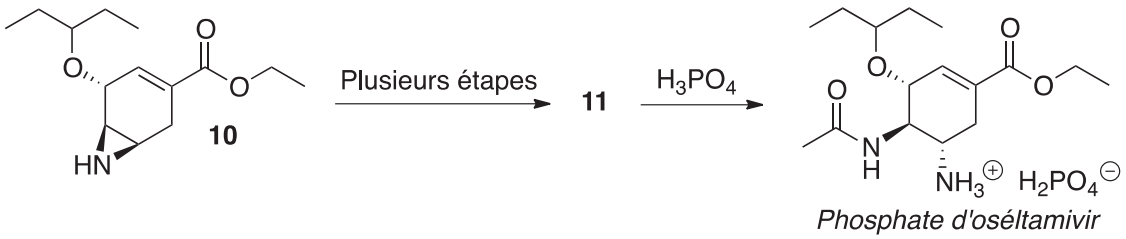


Schéma 5

Q45. Représenter le composé **11** qui, traité par l'acide phosphorique, H_3PO_4, donne directement l'oséltamivir sous forme de phosphate.

Q46. À l'aide du **document 13**, donner une raison pour laquelle l'utilisation de l'ammoniac NH_3 n'est pas envisageable pour obtenir sélectivement le composé **11** à partir de l'aziridine **10**. Proposer une séquence réactionnelle permettant d'effectuer cette transformation en représentant les produits intermédiaires.

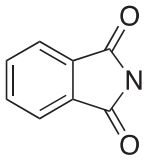
Document 13 - Synthèse des amines primaires

Les amines primaires (RNH_2) peuvent être créées par la substitution nucléophile (S_N) d'un groupe nucléofuge, porté par un atome de carbone, à l'aide de l'ammoniac NH_3. Cette méthode de préparation des amines primaires est cependant très peu utilisée en synthèse. L'amine primaire ainsi formée est en effet plus réactive que l'ammoniac de départ. Cette stratégie conduit donc inévitablement à des mélanges d'amines primaires (RNH_2), secondaires (R_2NH) et tertiaires (R_3N) par polyalkylation de l'atome d'azote. Cela en limite considérablement l'intérêt en synthèse organique.

Des méthodes alternatives de préparation des amines primaires utilisant des équivalents masqués du groupement NH_2 sont ainsi généralement préférées. Ces méthodes comportent plusieurs étapes :

- dans la 1re étape, un groupe nucléofuge porté par un atome de carbone est substitué par un nucléophile azoté *via* une réaction de type S_N2 ou S_N1 ;
- une 2e étape, faisant appel à des réactions classiques de la chimie organique, est ensuite nécessaire pour obtenir le groupe NH_2.

Le tableau ci-dessous présente quelques méthodes couramment utilisées pour la synthèse des amines primaires (*les éventuelles étapes d'hydrolyse ne sont pas indiquées*) :

1re étape	**2e étape**
N_3^- (S_N2)	$LiAlH_4$
N_3^- (S_N2)	H_2, Pd/C
N_3^- (S_N2)	PPh_3
$C_6H_5SO_2NH^-$ (S_N2)	Na, NH_3
CN^- (S_N2)	$LiAlH_4$
CN^- (S_N2)	H_2, Ni
 (S_N2)	KOH, H_2O
NO_2^- (S_N2)	$LiAlH_4$
NO_2^- (S_N2)	H_2, Ni
NO_2^- (S_N2)	Fe, CH_3CO_2H
NH_2CONH_2 (S_N1)	KOH, H_2O

Q47. Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^{1}H) du phosphate d'oséltamivir obtenu à 400 MHz dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$) présente, entre autres, un signal doublet d'intégration ^{1}H et de constante de couplage ^3J = 2,1 Hz au déplacement chimique δ = 6,87 ppm (partie par million).
Attribuer ce signal à un ou des atomes d'hydrogène caractéristique(s) du phosphate d'oséltamivir. Justifier la multiplicité.

Partie II. Modification de Karpf et Trussardi

Une modification de la synthèse industrielle de l'oséltamivir, développée en 2001 par Karpf et Trussardi, permet d'éviter l'emploi d'azotures souvent dangereux à manipuler. L'imine **14** est tout d'abord préparée à partir de l'intermédiaire **7** (**schéma 6**) :

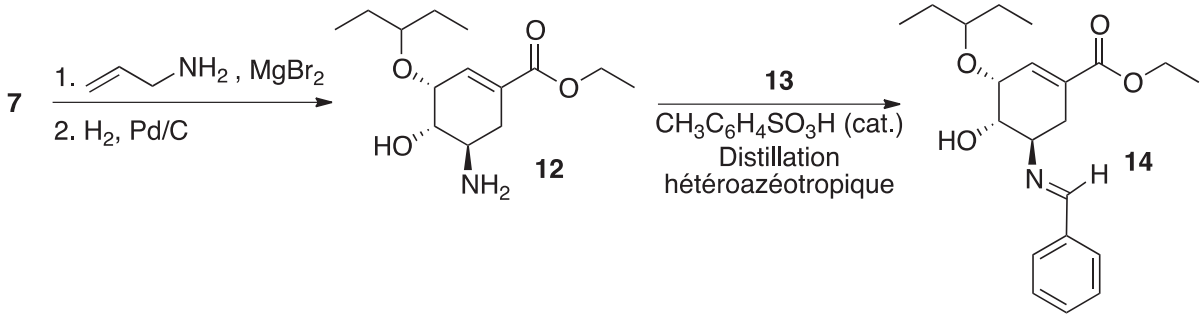
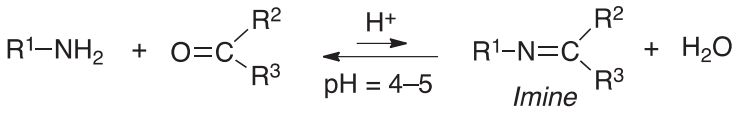


Schéma 6

Q48. À l'aide du **document 14**, proposer un réactif **13** permettant d'obtenir l'imine **14** à partir de l'amine **12**. Rappeler brièvement le principe de la distillation hétéroazéotropique dans le cas de la formation de l'imine **14**.
Quel est le rôle de cette technique dans cette transformation ?

Document 14 - Formation des imines

Les imines sont des analogues azotés des aldéhydes et des cétones. Ces composés, possédant une double liaison carbone–azote, sont classiquement obtenus par réaction de condensation des aldéhydes et des cétones avec des amines primaires. Cette condensation équilibrée est généralement conduite en présence d'une quantité catalytique d'acide, la vitesse de la réaction passant par un maximum pour un pH voisin de 4 – 5 :



Q49. Déterminer la configuration de la double liaison carbone–azote de l'imine **14** (de même type que la double liaison carbone–carbone). Justifier la réponse.

La suite de la synthèse permet d'accéder au phosphate d'oséltamivir en quelques étapes décrites ci-dessous (**schéma 7**) :

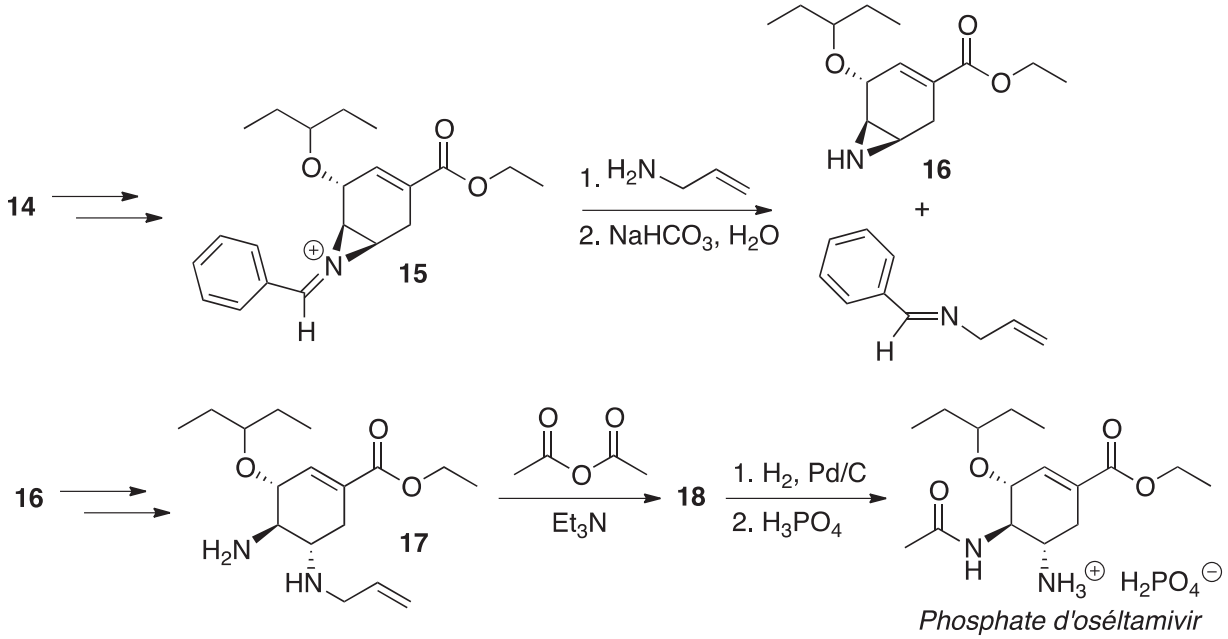


Schéma 7

Q50. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de l'aziridine **16** à partir de l'intermédiaire **15**.

Q51. Représenter le produit **18**.

Données du Problème 2

Numéros atomiques Z :

Élément	N	O	S	Cl
Z	7	8	16	17

Électronégativités χ sur l'échelle de Pauling :

Élément	N	O	S	Cl
Électronégativité χ	3,0	3,4	2,6	3,2

Valeurs de pK_a (à 25 °C par rapport à l'eau) de quelques couples acide-base* :

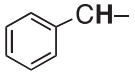
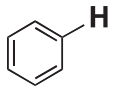
Couple acide-base	pK_a
$CH_3(CH_2)_2CH_3$ / $CH_3(CH_2)_2CH_2^-$	49,0
$[(CH_3)_2CH]_2NH$ / $[(CH_3)_2CH]_2N^-$	36,0
CH_3OH / CH_3O^-	15,5
Et_3NH^+ / Et_3N	10,8
HCO_3^- / CO_3^{2-}	10,3
NH_4^+ / NH_3	9,2
CH_3CO_2H / $CH_3CO_2^-$	4,8
HF / F^-	3,2
CH_3SO_3H / $CH_3SO_3^-$	– 2,6
$CH_3C_6H_4SO_3H$ / $CH_3C_6H_4SO_3^-$	– 6,5
HCl / Cl^-	– 8,0
HBr / Br^-	– 9,0
CF_3SO_3H / $CF_3SO_3^-$	– 14,0

**Sources : D. A. Evans, Harvard University (http://ccc.chem.pitt.edu/wipf/MechOMs/evans_pKa_table.pdf) ; Reactions, Mechanisms, and structure in Advanced Organic Chemistry 4th Edition, J. March ; John Wiley & Sons, Inc. ; 1992.*

IR (gamme de nombres d'onde)* :

Groupe fonctionnel	υ (cm^{-1})	Intensité
O–H acide	2 500 – 3 300	Intense et large
C=O ester saturé	1 735 – 1 750	Intense
C=O ester conjugué	1 715 – 1 730	Intense
C=O cétone saturée	1 705 – 1 725	Intense
C=O aldéhyde saturé	1 700 – 1 710	Intense
C=O acide saturé	1 700 – 1 725	Intense
C=O acide conjugué	1 690 – 1 715	Intense
C=O cétone conjuguée	1 685 – 1 705	Intense
C=O aldéhyde conjugué	1 680 – 1 690	Intense
C=C alcène	1 640 – 1 690	Moyenne
C=C alcène conjugué	1 635 – 1 650	Moyenne

RMN ^{1}H (gamme de déplacements chimiques)* :

Protons	δ (ppm)
–C**H**–CH=CH–	1,5 – 2,4
	2,3 – 2,8
–C**H**–N–	3,5 – 4,2
–C**H**–O–	3,5 – 4,2
R–CO_2–C**H**–	3,5 – 4,5
RC**H**=C**H**R'	4,6 – 7,0
	7,2 – 7,9
	9,1 – 10,3

**Source : Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds 2nd Edition, E. Pretsch, W. Simon, J. Seibl, T. Clerc, W. Fresenius, J. F. K Hubert, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon Eds. ; 1989.*

FIN

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

- Structure électronique de l'atome et classification périodique
- Structure des molécules : Lewis, géométrie et polarité
- Thermodynamique de l'oxydoréduction : enthalpie libre, potentiels et pile
- Oxydoréduction et piles électrochimiques
- Réactions acide-base
- Cinétique : évolution temporelle d'un système chimique
- Mécanismes réactionnels en cinétique homogène

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/ccinp/pc