Concours Centrale-Supélec, France

Session 2024, filière PC

Chimie

Durée : 4 heures

Ce que traite le sujet

- Partie I : stratégie de synthèse
- Partie II : génie des procédés
- Partie III : solubilité de l'ibuprofène
- Partie IV : stabilité du médicament

Sujet reproduit sans retouche à partir de la page suivante.

Résumé des parties, chapitres de cours liés et autres années :
prepahelp.com/annales/centrale/pc/2024/chimie

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

CONCOURS CENTRALE•SUPÉLEC

Chimie

PC

2024

4 heures Calculatrice autorisée

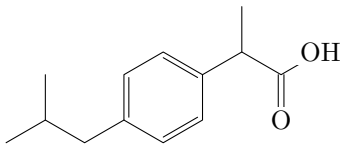
Les médicaments : une histoire en perpétuelle évolution

Les principes actifs sources de médicaments puisent leur origine dans le monde minéral, végétal ou animal ou sont obtenus par voie synthétique au laboratoire, les procédés étant parfois étendus à l'échelle industrielle.

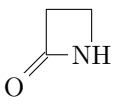
La découverte des médicaments, d'abord empirique, a suivi l'évolution de la compréhension médicale des pathologies affectant l'être humain. Si certaines substances aux qualités thérapeutiques indéniables sont connues depuis l'Antiquité (l'opium), la fin du XIXe siècle voit, d'une part l'isolement de principes actifs d'origine végétale (la morphine par exemple) et, d'autre part la synthèse totale de médicaments simples comme l'aspirine. Aujourd'hui la mise sur le marché de médicaments nécessite notamment :

— d'élaborer au laboratoire des méthodes de synthèse efficaces et respectueuses de l'environnement ;
— de déployer ces stratégies de synthèse à l'échelle industrielle ;
— d''analyser le mode d'assimilation du médicament dans l'organisme ;
— de caractériser la stabilité du médicament afin d'en fixer la posologie et la date de péremption.

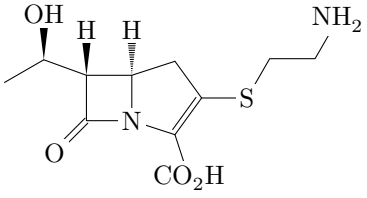
Ce sujet propose d'aborder successivement ces quatre aspects sur les exemples concrets de l'ibuprofène et de la thiénamycine, un antibiotique dont la structure présente un noyau β-lactame.



Ibuprofène



Noyau β-lactame



Thiénamycine

Le candidat pourra adopter une représentation simplifiée des molécules lors de l'écriture des mécanismes réactionnels en chimie organique.

I Stratégie de synthèse

I.A – Procédé Boots

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dont la synthèse historique par le procédé Boots a été établie en 1960[1]. La séquence réactionnelle de cette synthèse est précisée sur figure 1.

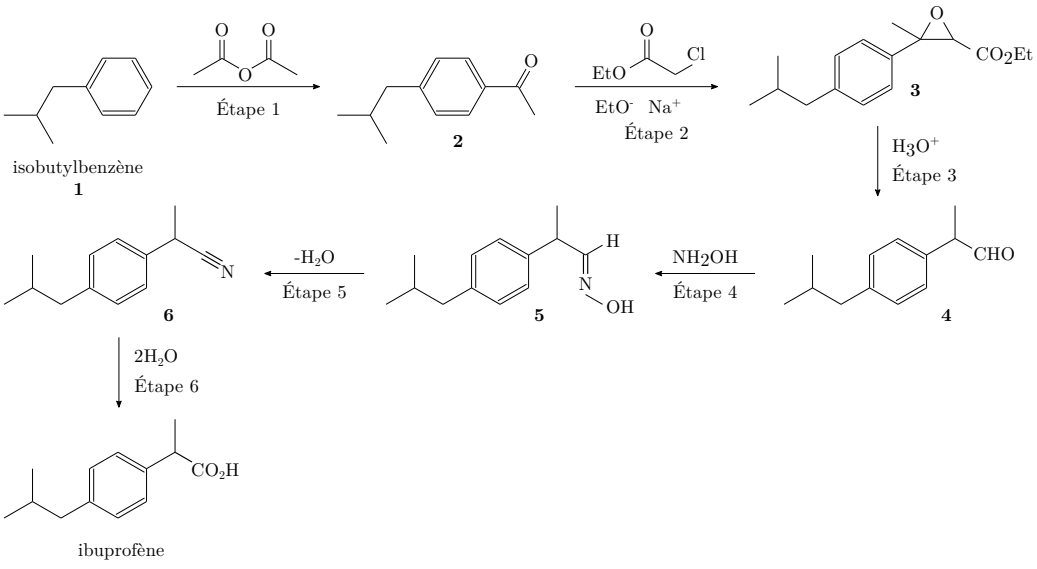


Figure 1 Séquence réactionnelle du procédé Boots.

[1] COUDERT, P. (2020). `Sources actuelles et futures des médicaments.` Techniques de l'ingénieur, PHA 1 005v2, (p 1-26)

BY-NC-SA

I.A.1) Acylation de Friedel-Crafts (étape 1)

L'étape 1 du processus correspond à une réaction d'acylation de Friedel-Crafts. Elle permet de passer du réactif initial l'isobutylbenzène (IBB ou 2-méthyl-1-phénylpropane, composé **1**) à la 4-isobutylacétophénone (notée 4-IBAP, composé **2**) sous l'action de l'anhydride éthanoïque (Ac_2O, l'agent acétylant). Elle nécessite de travailler dans un premier temps en milieu anhydre en présence d'une quantité stœchiométrique de chlorure d'aluminium $AlCl_3$ également anhydre qui permet d'activer l'électrophilie de l'anhydride éthanoïque. L'hydrolyse effectuée dans un second temps permet de décomposer le complexe acide-base de Lewis qui se forme entre $AlCl_3$ et le produit **2**, ce qui permet de libérer **2** en dissolvant le chlorure d'aluminium en milieu aqueux.

Q 1. Justifier le caractère électrophile de l'anhydride éthanoïque et le comparer, en justifiant qualitativement la réponse, à celui de l'acide éthanoïque (qui ne réagit donc pas avec **1**).

Q 2. Représenter un schéma de Lewis du chlorure d'aluminium mettant en évidence l'existence d'une lacune électronique sur l'aluminium (acidité au sens de Lewis). Expliquer en quoi la coordination de l'anhydride éthanoïque sur $AlCl_3$ permet d'exalter l'électrophilie de l'anhydride.

I.A.2) Réaction de Darzens (étape 2)

Le chloroéthanoate d'éthyle est d'abord traité par de l'éthanolate de sodium puis opposé au composé **2** afin d'obtenir le composé **3**.

Q 3. Justifier le choix de la base utilisée au cours de cette étape puis proposer un mécanisme expliquant la transformation associée à l'étape 2 de la séquence réactionnelle.

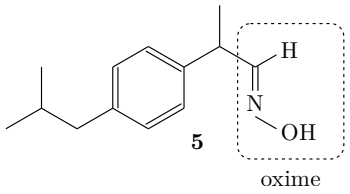
I.A.3) étape 3

L'étape 3 de la séquence réactionnelle se décompose en deux sous-étapes successives : l'hydrolyse en milieu acide de l'ester puis une décarboxylation. La fonction époxyde (éther-oxyde cyclique à 3 chaînons) n'est pas altérée par l'hydrolyse lors de cette étape.

Q 4. Montrer que le produit résultant de l'hydrolyse présente une liaison hydrogène intramoléculaire. On ne cherchera pas à expliquer la formation de la fonction aldéhyde.

I.A.4) Action de l'hydroxylamine NH_2OH (étape 4)

L'étape 4 consiste à transformer le composé **4** en oxime **5** (figure 2) par action de l'hydroxylamine en présence de traces d'acide. Les orbitales frontalières de l'hydroxylamine sont fournies dans les données.



5

oxime

Figure 2 Identification du groupe fonctionnel créé lors de la transformation **4** → **5**.

Q 5. Préciser le caractère σ ou π des orbitales frontalières de l'hydroxylamine NH_2OH.

Q 6. Indiquer le site le plus nucléophile de la molécule sous contrôle orbitalaire. Discuter succinctement de ce qu'il en serait s'il était sous contrôle de charge.

Q 7. Proposer un mécanisme, en milieu acide, de formation de l'oxime (groupe fonctionnel créé) obtenue lors de l'étape 4. Conclure sur la nature du contrôle.

I.A.5) Obtention de l'ibuprofène

Q 8. Justifier la non stéréosélectivité du procédé Boots.

I.B – Dédoublement de l'ibuprofène racémique

L'ibuprofène® est commercialisé sous forme d'un mélange racémique. Néanmoins, seul le (S)-ibuprofène est responsable de l'effet clinique (160 fois plus efficace que le (R)-ibuprofène in vitro). De plus, pris seul, le (S)-ibuprofène agit plus rapidement et diminue les effets secondaires par rapport à la prise du mélange racémique. Il est donc opportun d'effectuer le dédoublement. Le principe est d'estérifier l'ibuprofène par le méthanol en présence d'une enzyme, la *Candida Rugosa Lipase*, notée CRL7. Dans ces conditions l'énantiomère (S) réagit plus vite que l'énantiomère (R). Le protocole de séparation des énantiomères de l'ibuprofène est indiqué ci-dessous :

— on laisse réagir pendant 5h et sous agitation un mélange réactionnel contenant $5,0$ mL d'isooctane ; $0,10$ mmole d'ibuprofène® ; 1,00 mmol de méthanol et 0,100 g de CRL7 introduit à l'instant $t = 0$;

— au bout de 5h, les esters formés à partir de chaque énantiomère sont séparés par chromatographie sur colonne chirale ;

— les esters sont totalement hydrolysés ce qui permet de récupérer 0,040 mmol de (S)-ibuprofène et 0,010 mmol de (R)-ibuprofène.

On modélise la cinétique réactionnelle de la manière simplifiée suivante :

BY-NC-SA

transformation	constante de vitesse apparente
Énantiomère R → ester ER	k_R
Énantiomère S → ester ES	k_S

Les réactions sont supposées d'ordre apparent 1 par rapport au substrat (R) ou (S). Les constantes de vitesse apparentes tiennent compte de la présence du méthanol et de l'enzyme. On note C_0 la concentration initiale totale en ibuprofène racémique. La caractérisation du système nécessite l'introduction des trois grandeurs suivantes :

Facteur de sélectivité	Excès énantiomérique	Taux de conversion
$s = k_S/k_R \geq 1$	$ee = \left\lvert \frac{[S]-[R]}{[S]+[R]} \right\rvert$	$\tau = 1 - \frac{[S]+[R]}{C_0}$

On se propose d'étudier le facteur de sélectivité de la réaction d'estérification de l'ibuprofène dans ces conditions.

Q 9. Déduire des quantités d'ibuprofène récupérées après hydrolyse des esters, les quantités d'ibuprofène (R et S) non transformées lors de la réaction d'estérification.

Q 10. Calculer la valeur de l'excès énantiomérique d'ibuprofène restant lors de la réaction d'estérification et le taux de transformation d'ibuprofène lors de la réaction d'estérification.

Q 11. Démontrer la relation suivante : $s = \dfrac{\ln\left[(1-\tau)(1-ee)\right]}{\ln\left[(1-\tau)(1+ee)\right]}$ puis calculer le facteur de sélectivité de la réaction d'estérification de l'ibuprofène.

I.C – Contrôle qualité du produit commercialisé

Cette partie porte sur un contrôle qualité d'un comprimé commercial d'ibuprofène dont une des indications de la notice est la suivante :

« La substance active est l'ibuprofène : 200 mg pour un comprimé enrobé »

Dans l'optique de vérifier la conformité de la notice, un expérimentateur (expérimentateur A) souhaite estimer la masse d'ibuprofène contenue dans un comprimé et l'incertitude-type associée. Le protocole[2] mis en œuvre est le suivant :

Dans un erlenmeyer de 150 mL, on introduit un comprimé d'ibuprofène ainsi que de la soude en excès. Après agitation vigoureuse durant 15 minutes, le comprimé est dissous puis le contenu de l'erlenmeyer filtré à l'aide d'un dispositif de type Büchner. La solution obtenue est transférée dans un bécher de 200 mL. La fiole à vide est soigneusement rincée avec de l'eau distillée, l'eau de rinçage étant ensuite additionnée à la solution précédente. Soit (S) la solution contenue dans le bécher. On suit par pH-métrie le titrage de la solution (S) par de l'acide chlorhydrique de concentration $C_2 = 0,100$ mol $\cdot$ L^{-1}.

La courbe de titrage et sa dérivée première sont données sur la figure 3.

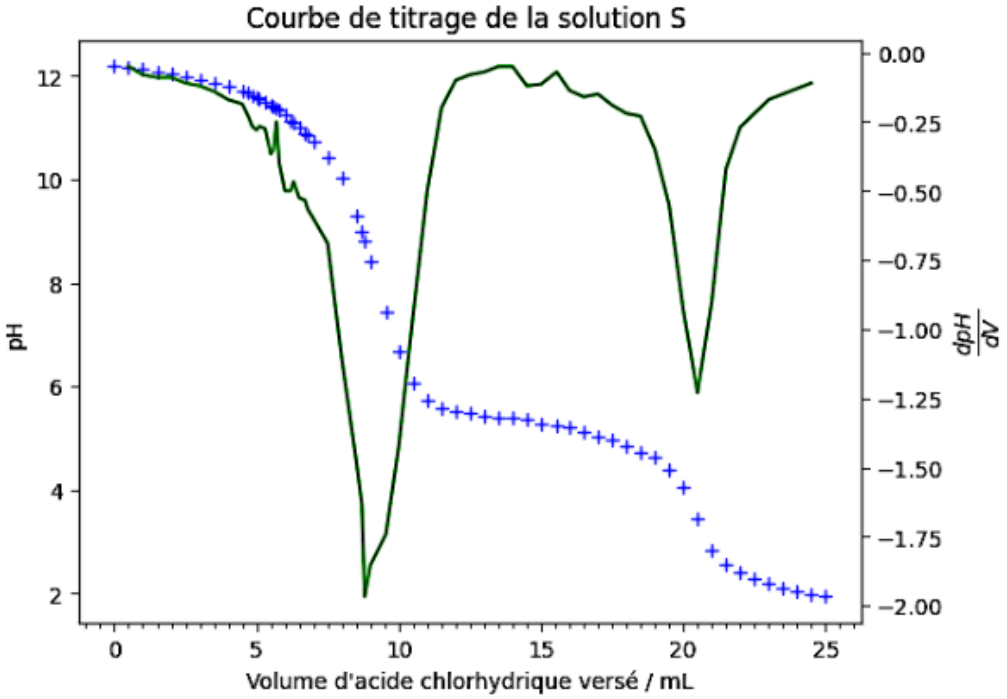


Figure 3 Courbe de titrage pH-métrique de la solution (S) par l'acide chlorhydrique et dérivée première

[2] D'après Bayle, J. P. (2008). `400 manipulations commentées de chimie organique.` Ellipses.

BY-NC-SA

Q 12. Indiquer l'intérêt de filtrer la solution à titrer avant le titrage.

Q 13. En adoptant une représentation simplifiée, écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation entre la substance active et la soude lors de la dissolution du comprimé. Déterminer la valeur de la constante d'équilibre thermodynamique et conclure.

Q 14. En supposant que les autres substances contenues dans le comprimé ne présentent pas de réactivité acido-basique, exploiter le titrage afin de déterminer une valeur de la masse d'ibuprofène contenue dans le comprimé.

Par une analyse de sa procédure, l'expérimentateur est amené à considérer les données suivantes :

— précision des solutions fournies par les techniciens : 1 % ;

— indication sur la burette graduée : ±0,03 mL ;

— demi-étendue associée aux volumes équivalents estimée à ±0,05 mL ;

— la variabilité des différentes grandeurs est simulée à l'aide d'une loi uniforme.

En s'appuyant sur ces indications et sur le recueil de données expérimentales, l'expérimentateur estime l'incertitude-type sur la masse en ibuprofène en mettant à l'épreuve une simulation de type Monte-Carlo codée en langage Python™. Lors de l'exécution du script, la console renvoie : u_m = 0.0019126 g.

Q 15. Écrire, en langage python™, la série d'instructions permettant de compléter la partie « simulation Monte-Carlo » du programme dont le début et la fin sont détaillées ci-dessous. On supposera les grandeurs expérimentales pertinentes déjà définies en amont dans le programme.

```
#Importation des bibliothèques

import numpy as np                  #pour faire des calculs
import numpy.random as rd           #sous-module de numpy pour générer des nombres aléatoires
import matplotlib.pyplot as plt     #pour tracer divers graphiques

#Données du problème et résultats expérimentaux supposées définis

#Simulation Monte-Carlo

N = 100000                              #nombre de simulations

# ** Partie à compléter par le candidat **

u_m = np.std(m_sim, ddof=1)
print('u_m =',u_m,'g')
```

Q 16. Présenter la masse déterminée par titrage à la Q 14 munie de son incertitude-type puis évaluer la compatibilité avec l'indication figurant dans la notice.

La description complète de la composition de l'excipient du comprimé commercial d'ibuprofène est la suivante :

« La substance active est l'ibuprofène : 200 mg pour un comprimé enrobé. Les autres substances sont :

— Acide stéarique, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, citrate de sodium, laurylsulfate de sodium.

— Enrobage : gomme arabique, talc, carmellose sodique, saccharose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171).

— Encre d'impression rouge : gomme laque (Shellac), oxyde de fer rouge (E172), propylène glycol (E1520), hydroxyde d'ammonium (E527), siméthicone. »

Q 17. Proposer une interprétation détaillée de la réponse apportée à la Q 16.

Le titrage a été réalisé quatre autres fois dans des conditions identiques par un autre expérimentateur (expérimentateur B). Pour chacun des titrages, la masse de principe actif a été calculée puis consignée dans le tableau 1 ci-dessous.

Titrage	1	2	3	4
m en mg	232	228	231	235

Tableau 1 Masses de substance active déterminées par l'expérimentateur B

Q 18. Comparer les résultats des deux expérimentateurs A et B. Commenter succinctement.

BY-NC-SA

II Génie des procédés

Au début des années 1990, le laboratoire BHC (Boots Company Hoechst Celanese) a modifié la synthèse originelle. Dans le procédé initial en 6 étapes seuls 40% des atomes réactifs se retrouvent dans le produit final. Le procédé BHC, dont la séquence réactionnelle est représentée sur la figure 4, ne comporte que trois étapes.

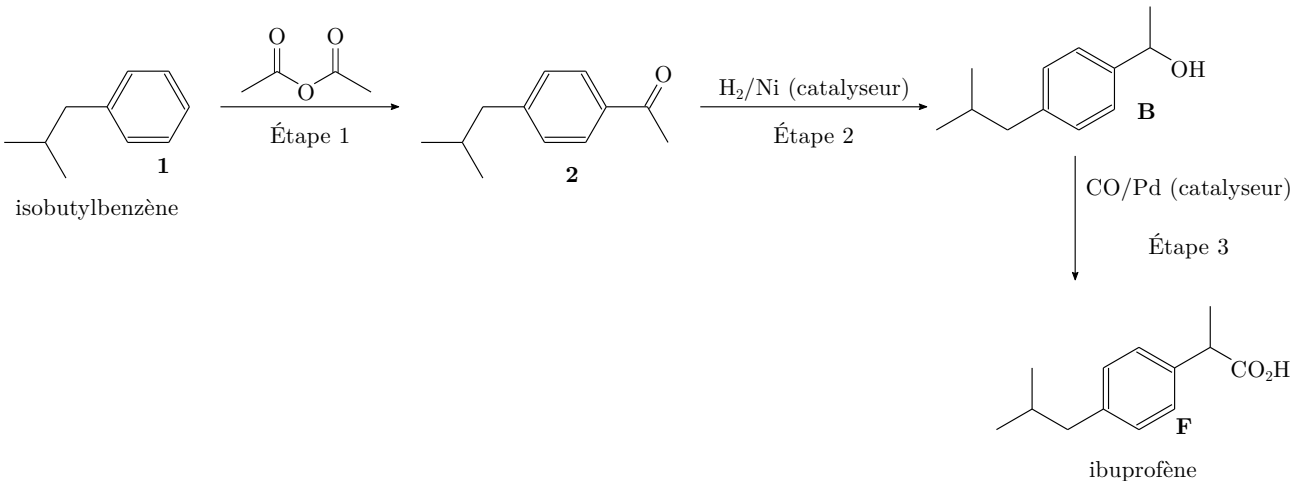


Figure 4 Séquence réactionnelle du procédé BHC.

On s'intéresse dans un premier temps aux opérations unitaires correspondantes à l'étape 1 du procédé BHC. Le schéma de principe du procédé correspondant à cette étape est indiqué figure 5 ci-dessous :

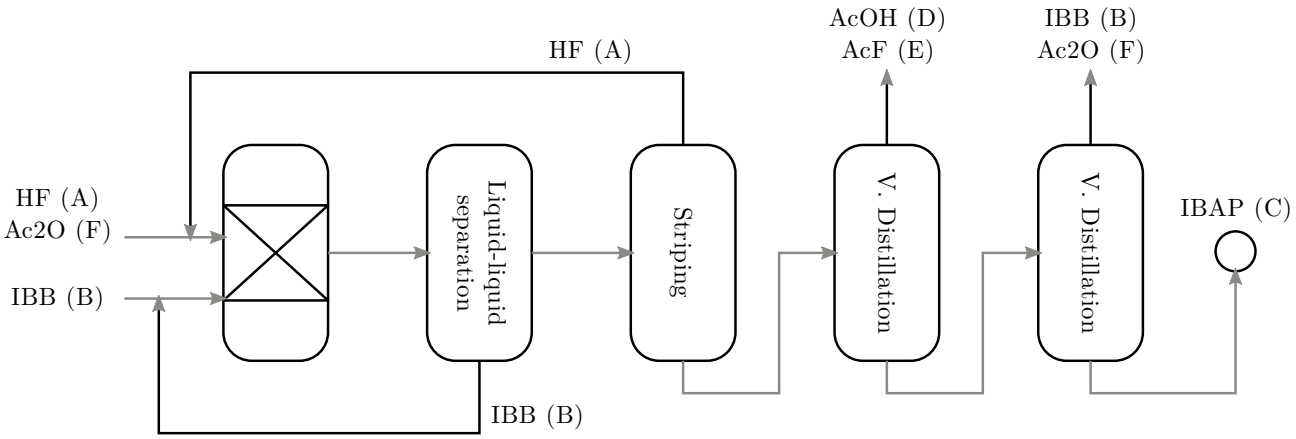


Figure 5 Schéma de principe du procédé BHC.

Il comprend deux opérations unitaires essentielles que l'on étudie : le réacteur dans lequel se met en place la transformation chimique et la séparation du produit principal souhaité par distillation. Les données proposées dans les parties A, B et C sont extraites de la thèse de doctorat suivante : Papadakis, E., Gani, R., & Woodley, J. (2016). `Modelling and synthesis of pharmaceutical processes: moving from batch to continuous`. Kgs. Lyngby : Technical University of Denmark.

BY-NC-SA

II.A – Le réacteur continu

Le réacteur (assimilé à un RPAC) est alimenté en continu par un mélange équimolaire d'IBB noté **1** et d'anhydride éthanoïque en présence d'un excès de fluorure d'hydrogène HF (qui joue le rôle de catalyseur). Le réacteur ouvert a l'avantage de permettre le recyclage de HF et de la quasi-intégralité de l'IBB qui n'a pas réagi comme on peut le voir dans le schéma de principe, figure 5. Le milieu réactionnel présente deux phases : l'une riche en HF qui contient Ac_2O, le produit principal de la réaction (4-IBAP noté **2**) et une petite quantité de IBB (légèrement soluble dans HF) et une seconde pauvre en HF qui contient essentiellement IBB.

Les conditions et résultats de cette transformation sont consignés dans le tableau 2.

Reaction step :		
Friedel-Craft acylation	Reactant A	Isobutylbenzene (IBB)
	Reactant B	Acetic anhydride
	Main product	4-Isobutylacetophenone
	Side product	2-Isobutylacetophenone ; acetic acid ; acetyl fluoride
	Phases	IBB rich phase - HF rich phase
	Solvent	HF
	Solvent role	Product extraction
	Catalyst	HF (acid source)
	Reaction conditions	$T = 80\,°C$; $P = 0\,7$ MPa ; $t = 3$ h
	Reaction data	$X_{IBB} = 85\%$; $S_{IBAP} = 81\%$
	Experimental data	Starting and end points
	Scale	Lab scale
	Models	Not available

Tableau 2

On suppose que l'équation modélisant la transformation dans le RPAC s'écrit :

$$\text{IBB} + \text{Ac}_2\text{O} = \text{4-IBAP} + \text{AcOH}$$

La loi de vitesse est supposée de la forme $r = k[\text{IBB}][\text{Ac}_2\text{O}]$ avec $k = 16\ \text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$.

On supposera un régime permanent et une masse volumique constante à l'intérieur du réacteur. Les débits volumiques d'entrée et de sortie du RPAC sont identiques.

On considère à l'entrée du réacteur un mélange équimolaire de réactifs avec un débit global en volume égal à $D_e = 10\ \text{L} \cdot \text{h}^{-1}$, ce qui représente un débit en quantité de matière pour chacun des réactifs de $6\ \text{mol} \cdot \text{h}^{-1}$. Le débit en volume d'introduction de HF – qui est intégralement recyclé – est aussi de $10\ \text{L} \cdot \text{h}^{-1}$.

Q 19. Déterminer la quantité de 4-IBAP récupérée à la sortie du réacteur en une heure.

Q 20. Déterminer le volume du réacteur et le temps de passage correspondant.

II.B – La séparation du produit

HF est éliminé, les produits secondaires (acide éthanoïque et fluorure d'acyle) par une première distillation ; le produit souhaité est purifié lors d'une seconde distillation. On considère pour simplifier un mélange constitué de Ac_2O et de 4-IBAP. On suppose que la fraction molaire de Ac_2O en entrée de colonne à distiller est de 15% et que le débit en quantité de matière d'entrée du mélange est de $6\,\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}$. Le distillat contenant 95% en mole de 4-IBAP est produit avec un débit en quantité de matière égal à 1/3 du débit d'alimentation.

Q 21. Déterminer le débit en quantité de matière du résidu et les quantités de 4-IBAP récupérées dans le distillat et le résidu en une heure de fonctionnement.

BY-NC-SA

II.C – Carbonylation

Les conditions de la réaction de carbonylation (étape 3, figure 4) conduisant à l'ibuprofène sont résumées ci-dessous :

Reaction step :		
Carbonylation	Reactant A	isobutyl phenyl ethanol (IBPE)
	Reactant B	CO
	Main product	Ibuprofen
	Side product	Isobutyl styrene (IBS), 1-(4-isobutylphenyl)-ethyl chloride (IBPCI), 3-(4'-isobutyl phenyl) propionic acid
	Phases	G-L-L
	Solvent	Solvent free or MEK
	Solvent role	Dissolve reactants
	Catalyst	$PdCl_2/PPh_3$
	Reaction conditions	$T = 110 - 140°C$; $P = 5 - 16.5$ MPa ; $t = 2 - 4$ h
	Reaction data	$X_{IBPE} > 99\%$; $S_{IBU} = 96 - 98\%$, $S_{IPPA} = 1.00\%$, $S_{IBPCl} = 1.00\%$, $S_{IBS} = 0.2\%$
	Experimental data	Dynamic data (concentration with respect time) for different reaction conditions
	Scale	Lab scale
	Models	Available

La figure 6 schématise le cycle catalytique permettant d'interpréter cette transformation.

BY-NC-SA

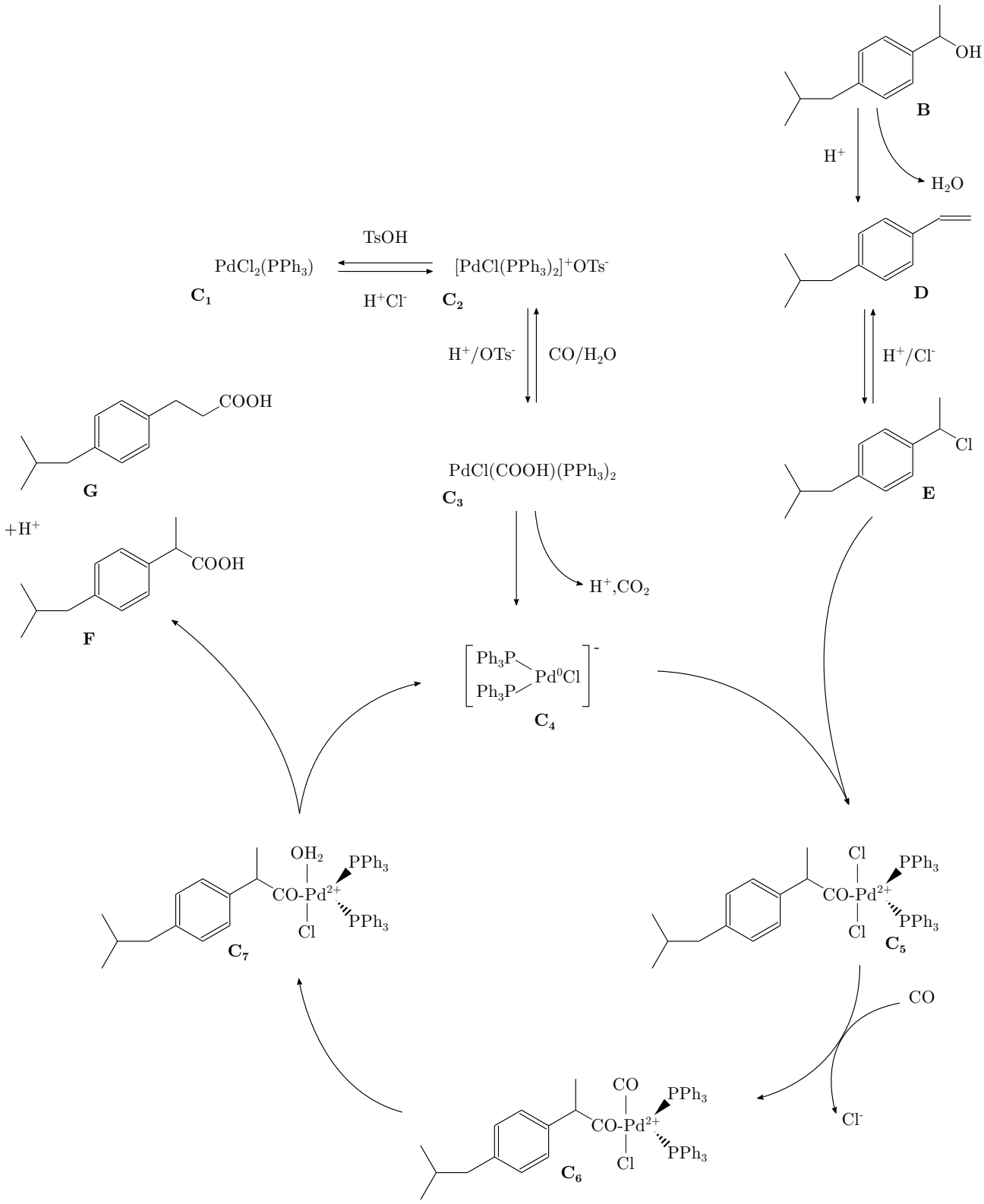


Figure 6 Cycle catalytique

BY-NC-SA

Q 22. Identifier le catalyseur et nommer chacune des étapes du cycle catalytique.

Q 23. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation de l'étape 3 (figure 4) puis évaluer l'enthalpie standard de cette réaction.

Q 24. Par une étude thermodynamique, analyser l'influence de la pression et de la température sur le sens d'évolution de la transformation. Commenter les choix industriels. On supposera chacun des constituants à l'état gazeux.

II.D – Analyse du procédé BHC

Q 25. Qualifier les conditions catalytiques des étapes 2 et 3 du procédé BHC et avancer quelques avantages et inconvénients de chaque type de catalyse.

III Solubilité de l'ibuprofène

L'assimilation d'un médicament nécessite sa solubilisation en milieu aqueux. L'ibuprofène est souvent administré sous forme de comprimés solides. On constate expérimentalement que l'assimilation dépend énormément du pH du milieu, à la fois sur le plan cinétique et thermodynamique. La courbe expérimentale donnée figure 7 représente la solubilité de l'ibuprofène (exprimée en $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) en fonction du pH du milieu aqueux à 37 °C.

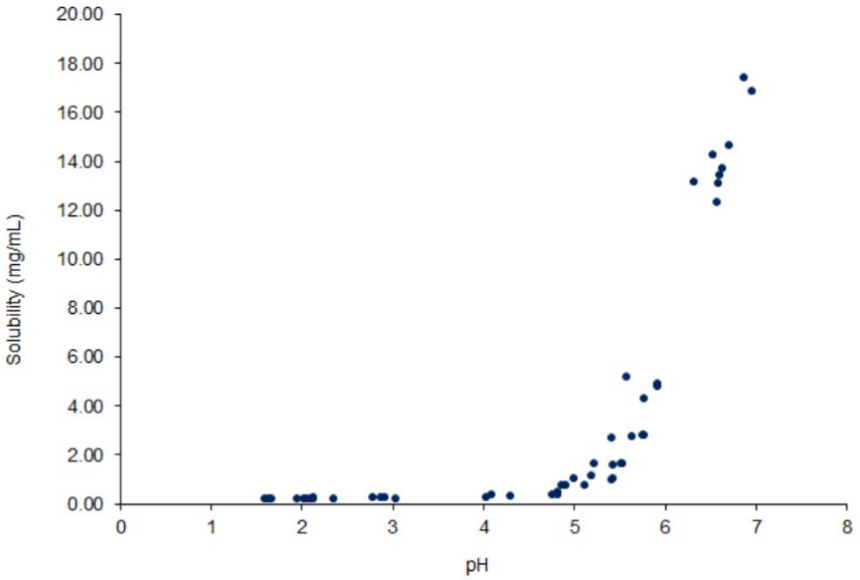


Figure 7 Solubilité de l'ibuprofène ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) en fonction du pH (International Journal of Pharmaceutics 253 (2003) 49-59)

Pour interpréter cette courbe on se propose de modéliser la solubilité de l'ibuprofène dans l'eau en tenant compte de deux équilibres : l'équilibre acido-basique de l'ibuprofène (caractérisé par la constante d'acidité K_a) et l'équilibre de dissolution de l'ibuprofène solide en milieu aqueux ibuprofène(s) = ibuprofène(aq) dont la constante thermodynamique de solubilité est $K_s = 10^{-3,8}$ à 298 K.

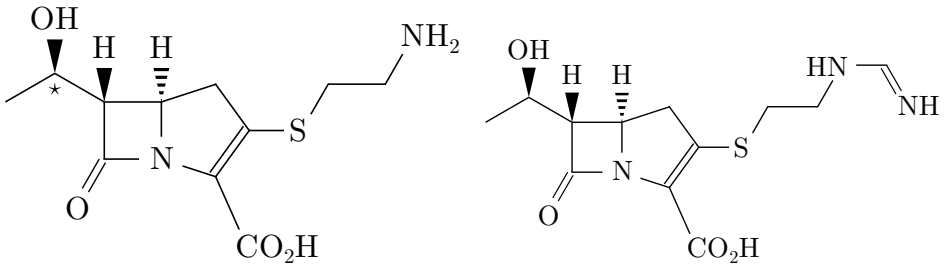
Q 26. Établir l'équation de la courbe $s = f(\text{pH})$ où s représente la solubilité de l'ibuprofène dans l'eau en effectuant les approximations nécessaires.

BY-NC-SA

IV Stabilité du médicament

La stabilité d'un médicament et la prévision de sa durée de vie reposent sur une étude de l'évolution de la concentration du principe actif en solution aqueuse (dans des conditions acides ou basiques données) à température fixée. Les directives d'ICH (*International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*) font référence et sont essentielles pour fixer la date de péremption des produits finis.

Si l'ibuprofène présente une très forte stabilité (sa date de péremption est de 4 à 5 ans), ce n'est pas le cas de la plupart des antibiotiques, telle que la (+)-thiénamycine (figure 8 a) ou l'un de ses dérivés, l'imipénèm (figure 8 b) dont la stabilité en milieu aqueux est étudiée dans cette partie.



a. Structure de la thiénamycine b. Structure de l'imipénem

Figure 8

IV.A – Étude de la dégradation d'un dérivé de la thiénamycine

IV.A.1) Étude structurale de la thiénamycine

Q 27. Indiquer la signification physique du symbole (+) devant thiénamycine.

Q 28. Attribuer le descripteur stéréochimique de la double liaison CC dissymétrique ainsi que de l'atome de carbone stéréogène repéré par un astérisque dans la structure de la thiénamicyne.

Q 29. Déterminer le nombre total de stéréoisomères de configuration de la thiénamycine. Justifier la réponse. On ne demande pas de les représenter.

IV.A.2) Cinétique de dégradation de l'imipénem en milieu tampon

On étudie la cinétique d'hydrolyse de l'imipénem noté Im à 298 K en présence d'un tampon phosphaté. La réaction modélisant la transformation admet un ordre. Les conditions expérimentales sont les suivantes : $T = 298\,\text{K}$, concentration initiale en imipénem $[\text{Im}]_0 = 6,0 \cdot 10^{-3}\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]_0 = [\text{HPO}_4^{2-}]_0 = 1\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. La cinétique est suivie par des mesures d'absorbance notée A à 300 nm. Les spectres d'absorption de l'imipénem (courbe A) et d'un de ses produits d'hydrolyse (courbe B) sont reproduits sur la figure 9.

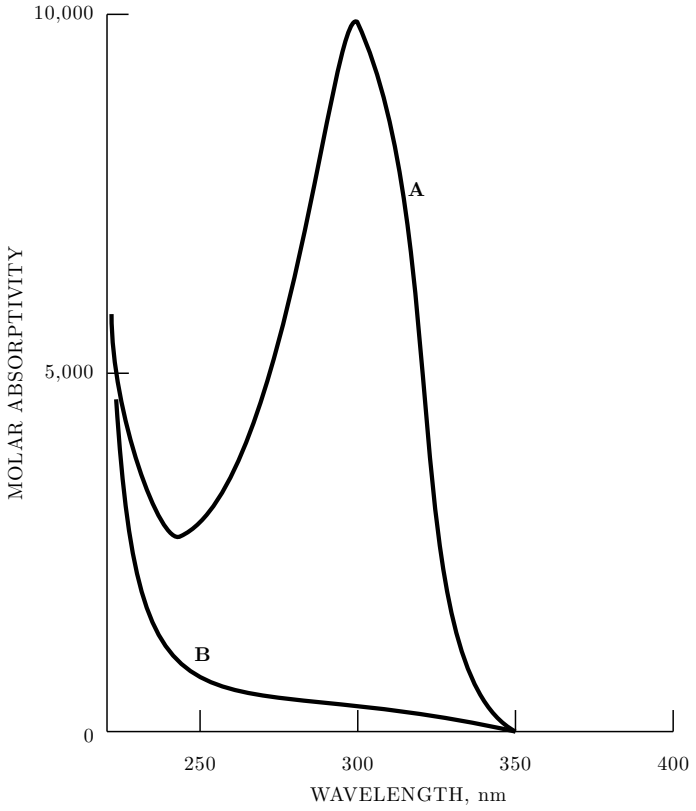


Figure 9 Spectres d'absorption de l'imipénem et du produit d'hydrolyse

BY-NC-SA

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 3 (Absorbance notée A et temps t exprimé en heures).

t	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1,00	0,96	0,92	0,88	0,85	0,82	0,79	0,76	0,73	0,70	0,67	0,64	0,62

Tableau 3 Évolution temporelle de l'absorbance A (`Journal of Pharmaceutical Sciences Vol 87, n°12, décembre 1998, p.1572-1576`)

On admet que l'équation de la réaction modélisant la transformation s'écrit de manière simplifiée : Imipénem $\rightarrow$ Produits.

Q 30. Commenter les conditions expérimentales et évaluer le pH du milieu réactionnel.

Dans l'optique de proposer un modèle cinétique qui permette de décrire convenablement les résultats expérimentaux du tableau 3, on trace les nuages de points suivants et les barres d'incertitude associées :

— A en fonction du temps (figure 10)

— $\ln A$ en fonction du temps (figure 11)

— $\frac{1}{A}$ en fonction du temps (figure 12)

Les droites de régression et leur équation ont été également ajoutées à l'aide du logiciel python.

BY-NC-SA

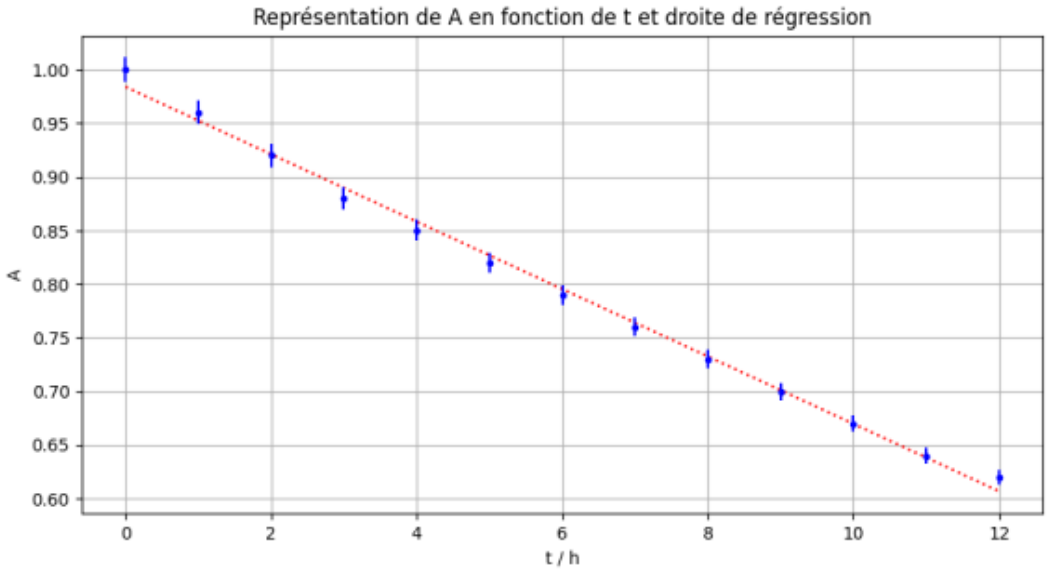


Figure 10 Tracé de A en fonction de t ; équation de la droite de régression $A = -0,0314t + 0,984$

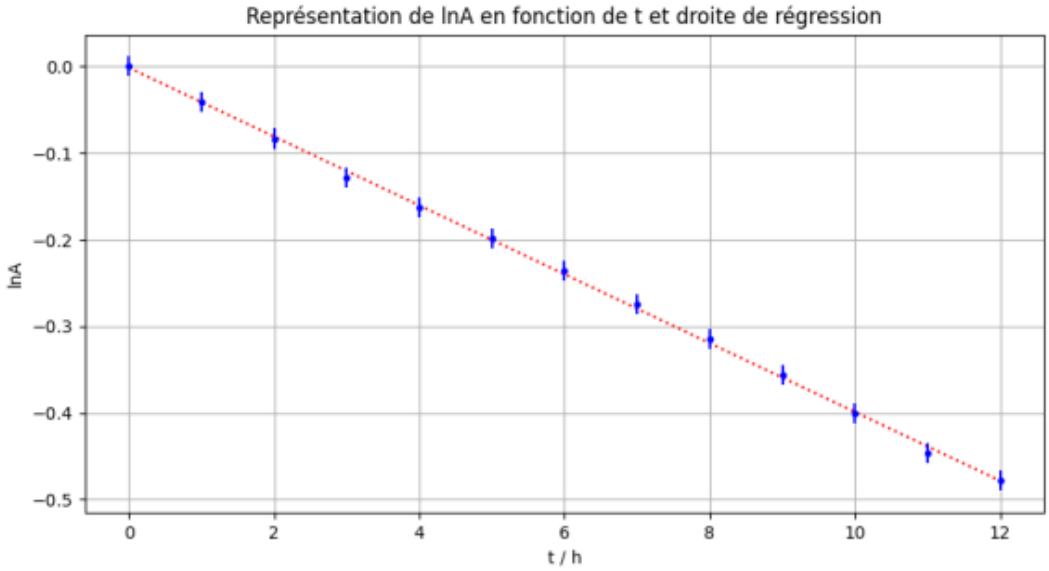


Figure 11 Tracé de $\ln A$ en fonction de t ; équation de la droite de régression $\ln A = -0,0397t - 0,00157$

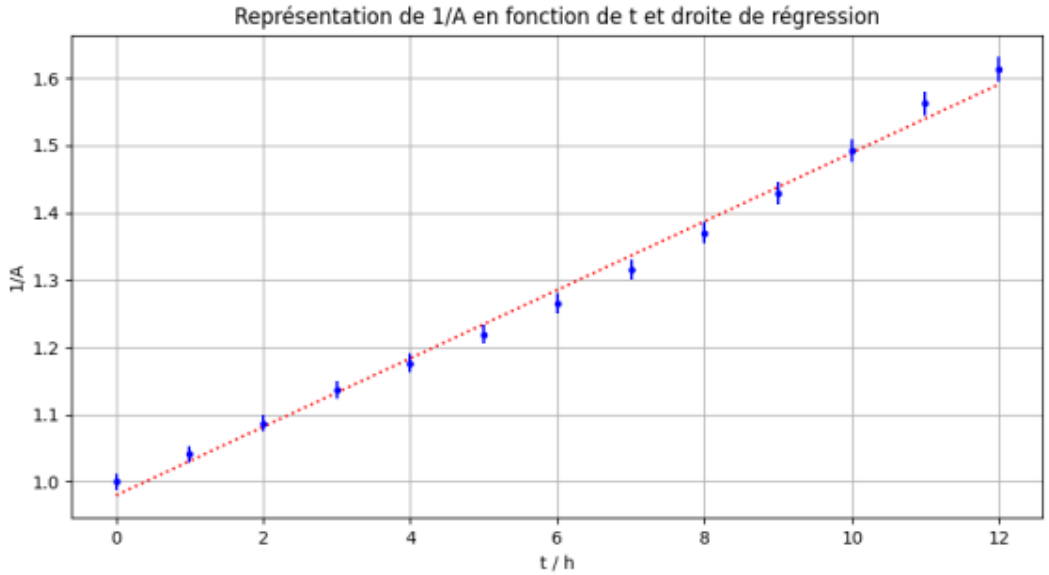


Figure 12 Tracé de $\frac{1}{A}$ en fonction de t ; équation de la droite de régression $\frac{1}{A} = 0,0509t + 0,980$

BY-NC-SA

Q 31. Proposer un modèle cinétique macroscopique approprié permettant d'expliquer les résultats du tableau 3. Une réponse argumentée avec l'établissement d'une expression analytique du modèle choisi est attendue. Déterminer une valeur numérique du (des) paramètre(s) du modèle.

Q 32. Estimer le temps de demi-réaction pour une concentration initiale en imipénem $[\mathrm{Im}]_0 = 3{,}0 \times 10^{-3}\ \mathrm{mol{\cdot}L^{-1}}$.

IV.B – Synthèse totale de la (+)-thiénamycine

La stratégie de synthèse de la thiénamycine présentée dans la suite du sujet est celle élaborée par Hanessian et ses collaborateurs (1990) dans l'article suivant : `Hanessian, S., Desilets, D., & Bennani, Y. L. (1990). A novel ring-closure strategy for the carbapenems: The total synthesis of (+)-thienamycin. The Journal of Organic Chemistry, 55(10), 3098-3103. https://doi.org/10.1021/jo00297a026`

La numérotation des différents composés (1, 2, 3 etc) est totalement indépendante de celle des parties I et II du sujet.

La synthèse de la (+)-thiénamycine débute à partir du composé énantiomériquement pur 1 disponible dans le commerce ou préparé à partir de la L-thréonine elle-même énantiomériquement pure. Le schéma rétrosynthétique est présenté sur la figure 13.

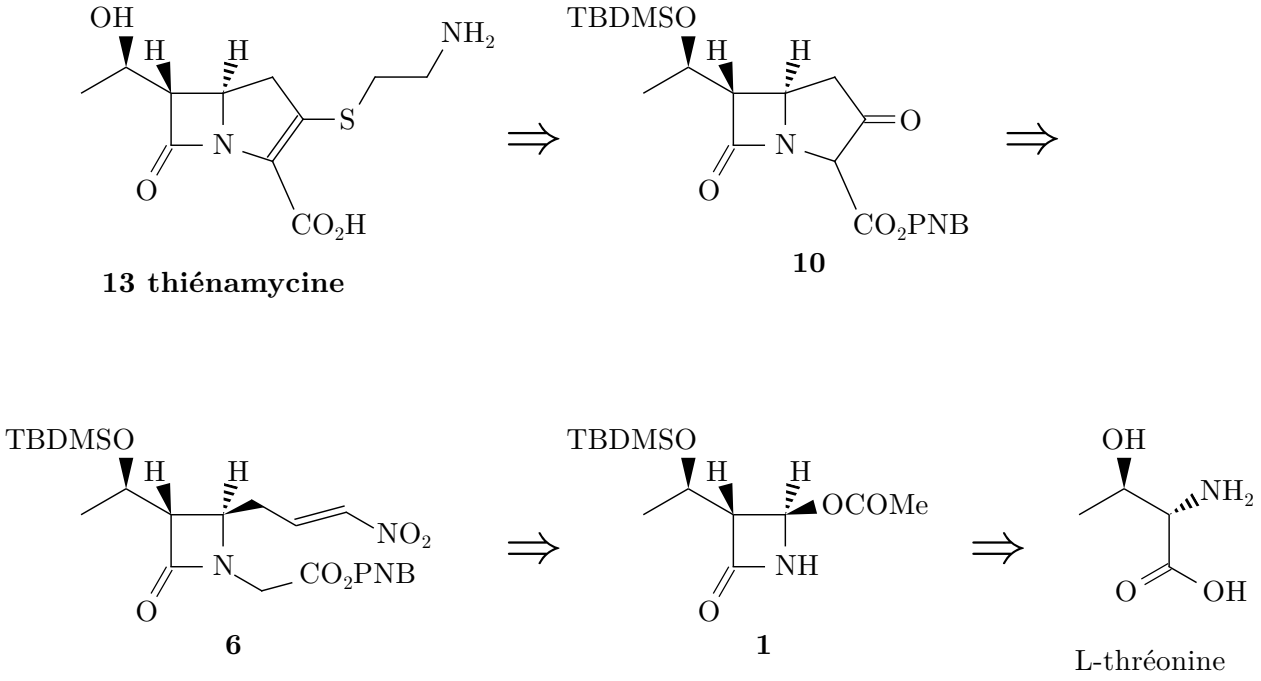


Figure 13 Schéma rétrosynthétique

IV.B.1) Synthèse du composé 6

Le composé **6** est obtenu à partir du composé commercial **1** selon la séquence réactionnelle présentée sur la figure 14.

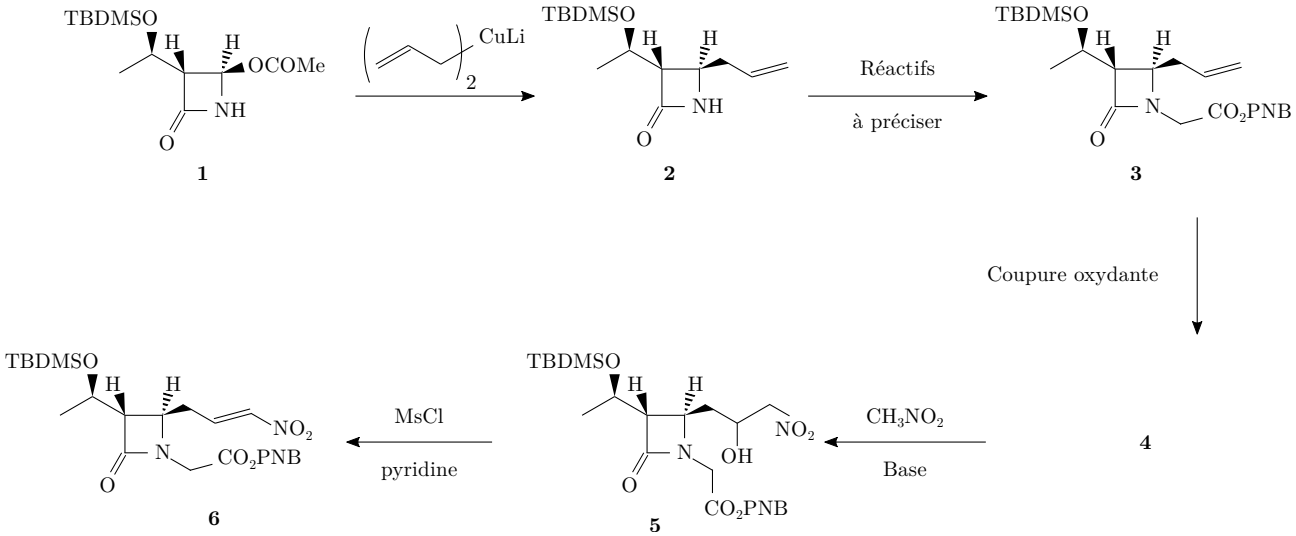


Figure 14 Séquence réactionnelle modélisant la synthèse du composé **6**

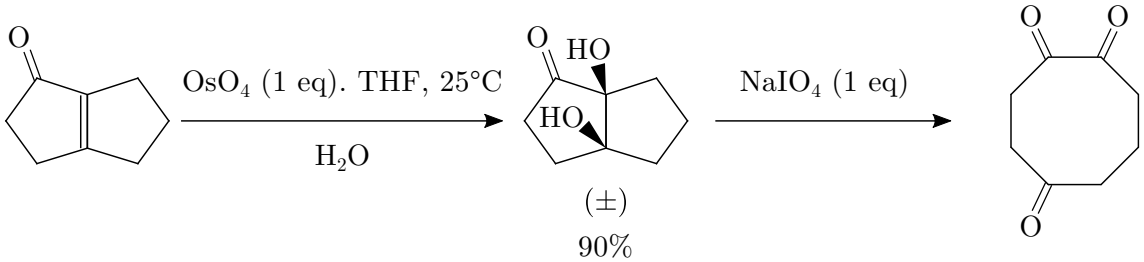
BY-NC-SA

Q 33. Indiquer la réactivité de l'organocuprate lithié $(CH_2 = CH - CH_2)_2$ CuLi mis en jeu lors de la transformation **1** → **2**.

Q 34. Proposer des réactifs pour transformer le composé **2** en composé **3**.

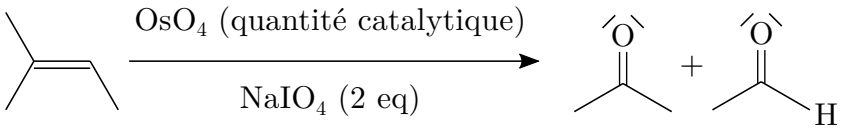
La transformation du composé **3** en composé **4** consiste à effectuer la coupure oxydante de la double liaison CC terminale. Les coupures oxydantes de doubles liaisons CC sont fréquemment utilisées en synthèse organique afin de dégrader le squelette hydrogénocarboné des molécules. Diverses méthodes de mise en œuvre de ces puissantes oxydations sont décrites dans la littérature, parmi lesquelles on retient celle utilisant le tétraoxyde d'osmium décrite dans l'encadré ci-après.

Un équivalent de tétraoxyde d'osmium, OsO_4, traite le dérivé éthylénique. Le diol vicinal syn obtenu est ensuite opposé à un équivalent de périodate de sodium $NaIO_4$ afin de réaliser la coupure.



(±)
90%
diol vivinal syn

Une alternative est d'utiliser simultanément une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium (de l'ordre de quelques mg) et deux équivalents de $NaIO_4$: un pour regénérer OsO_4 et l'autre pour couper le diol vicinal intermédiairement obtenu. L'ensemble des réactifs est introduit dans « le même pot » (« one pot reaction » en anglais).



Le coût de cette méthode est le suivant :

— périodate de sodium : 22 € pour 5 g ;

— tétraoxyde d'osmium : 329 € pour 1 g.

Les pictogrammes indiqués sur le flacon de tétraoxyde d'osmium sont donnés sur la figure 15.

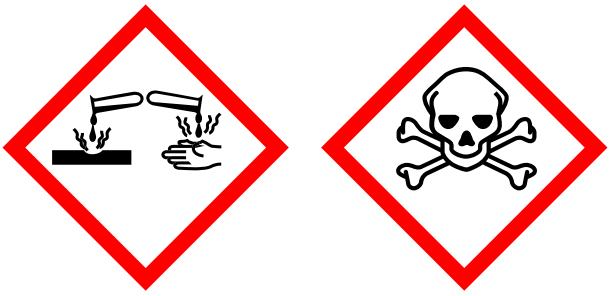


Figure 15 Pictogrammes portés sur le flacon de tétraoxyde d'osmium

Q 35. Donner la configuration électronique de valence de l'osmium de symbole Os à l'état fondamental en justifiant.

Q 36. Proposer un schéma de Lewis du tétraoxyde d'osmium OsO_4.

Q 37. Donner la structure du composé **4**.

Q 38. Indiquer deux intérêts à l'alternative proposée dans les conditions opératoires présentées dans l'encadré.

On additionne progressivement une solution d'une base dans le nitrométhane anhydre CH_3NO_2 sur le composé **4** lui-même en solution dans le nitrométhane anhydre. Après traitement du brut réactionnel, on obtient le composé **5**. Ce dernier est traité par du chlorure de méthanesulfonyle en présence d'un excès de pyridine. Il se forme composé **6**.

Q 39. Écrire le mécanisme de la transformation **4** → **5** en symbolisant la base par $|B^{\ominus}$.

Q 40. Parmi les bases suivantes : pyridine ; 1,1,3,3-tétraméthylguanidine ; soude et triéthylamine, indiquer laquelle vous semble la plus appropriée pour former la base conjuguée du nitrométhane dans la transformation **4** → **5**. Justifier votre choix.

BY-NC-SA

Q 41. Expliquer l'intérêt d'utiliser du chlorure de méthanesulfonyle lors de la transformation **5** → **6** puis justifier la sélectivité observée lors de l'obtention du composé **6**.

IV.B.2) Synthèse du composé 10

Le composé **10** est préparé à partir du composé **6** en **4** étapes détaillées dans la séquence réactionnelle présentée sur la figure 16.

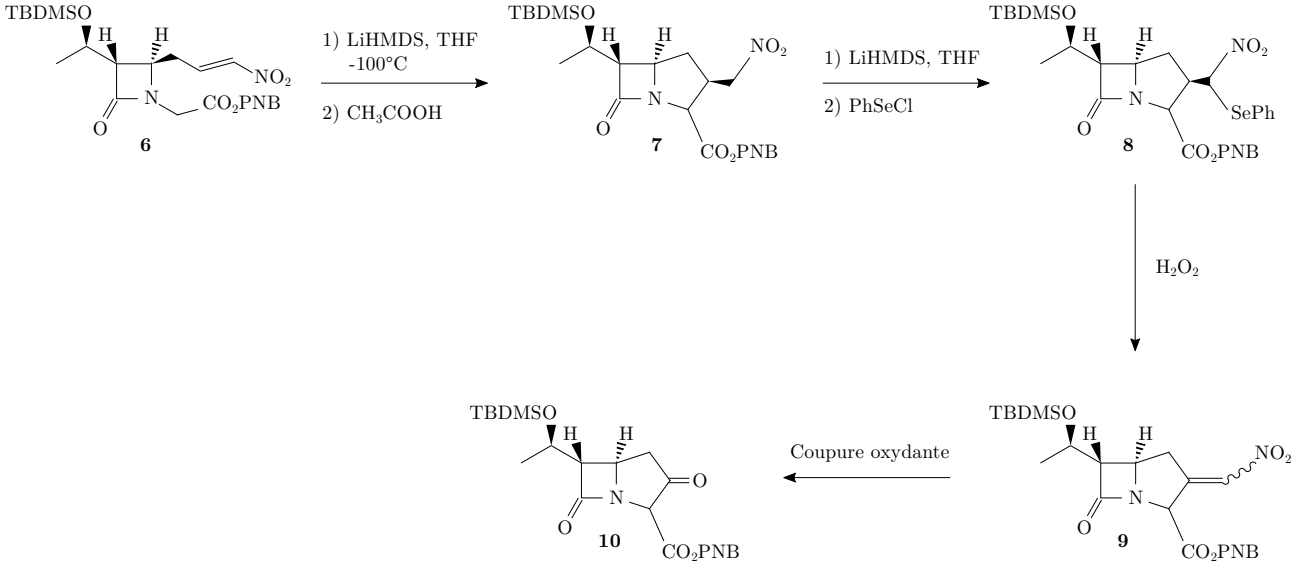


Figure 16 Synthèse du composé **10**

Le composé **7** est préparé en traitant d'abord le composé **6** par de l'hexaméthyldisilazane de lithium puis en neutralisant le milieu réactionnel avec de l'acide éthanoïque.

Q 42. Proposer un mécanisme pour la cyclisation du composé **6** en composé **7** sans justifier la stéréosélectivité.

Le protocole de la transformation **7** → **8** décrit dans la publication est le suivant :
« *To a solution of 69 mg of hexamethyldisilazane (M = 161,4 g · mol^{-1}) in 1,0 mL of THF at 0°C under argon was added 0,32 mL of 1,29 mol · L^{-1} nBuLi in hexane and the mixture was stirred*[1] *at 0°C for 20 min.* The solution was cooled at –100 °C and treated with 198 mg of compound **7** (M = 495,1 g · mol^{-1}) in 6 mL of THF at –78 °C. After being stirred at –100 °C for 15 min, the solution was slowly warmed to –80 °C and treated with 90 mg of phenylselenyl chloride PhSeCl (M = 191,5 g·mol^{-1}) in 2 mL of THF. The mixture was warmed to –40 °C, acetic acid was added until pH = 5, and then, the solution was diluted with 30 mL of saturated NaCl solution. The aqueous layer was extracted with 2 × 25 mL of EtOAc ; the organic layer[2] was treated in the usual manner, followed by chromatography on silica gel using a mixture of 10 : 2 hexane/EtOAc as eluant gave 184 mg of product **8** (M = 650,1 g·mol^{-1}) as an oil. »

[1] To stir : agiter

[2] The organic layer : la phase organique

Q 43. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation décrite dans la phrase en italique. Indiquer l'intérêt de cette étape.

Q 44. Expliquer le rôle de l'ajout de 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium ainsi que l'intérêt d'extraire deux fois la phase aqueuse avec 2 × 25 mL d'acétate d'éthyle.

Q 45. Décrire succinctement les étapes implicitement évoquées dans la phrase « the organic layer was treated in the usual manner ».

Q 46. Déterminer le rendement de la transformation **7** → **8** .

Le spectre de RMN du composé **10** est totalement décrit ci-après, à l'exception des signaux associés aux noyaux d'atomes d'hydrogène des groupes $-CO_2PNB$ et TBDMSO−. Chacun des signaux est ainsi présenté sous le format : δ (ppm) (multiplicité, intégration, couplage). Les abréviations utilisées sont les suivantes : singulet s, doublet d, triplet t, multiplet m.

4,75 (s, 1H) ; **4,31** (m, 1H, ^{3}J = 5,1 Hz ; ^{3}J = 6 Hz) ; **4, 14** (td, 1H, ^{3}J = 7,4 Hz, ^{3}J = 1,9 Hz) ;

3, 15 (dd, 1H, ^{3}J = 5,1 Hz, ^{3}J= 1,9 Hz) ; 2,89 (dd, 1H, ^{2}J = 18,8 Hz, ^{3}J = 6,9 Hz) ;

2,45 (dd, 1H, ^{2}J = 18,8 Hz, ^{3}J = 7,8 Hz) ; **1, 28** (d, 3H, ^{3}J = 6 Hz) ;

Q 47. Attribuer les signaux du spectre RMN repérés en gras et dont les déplacements chimiques (en ppm) sont 4,31 ; 4,14 ; 3,15 et 1,28.

IV.B.3) Obtention de la thiénamycine

Les trois dernières étapes mentionnées sur la figure 17 permettent d'obtenir la thiénamycine **13** à partir du composé **10**.

BY-NC-SA

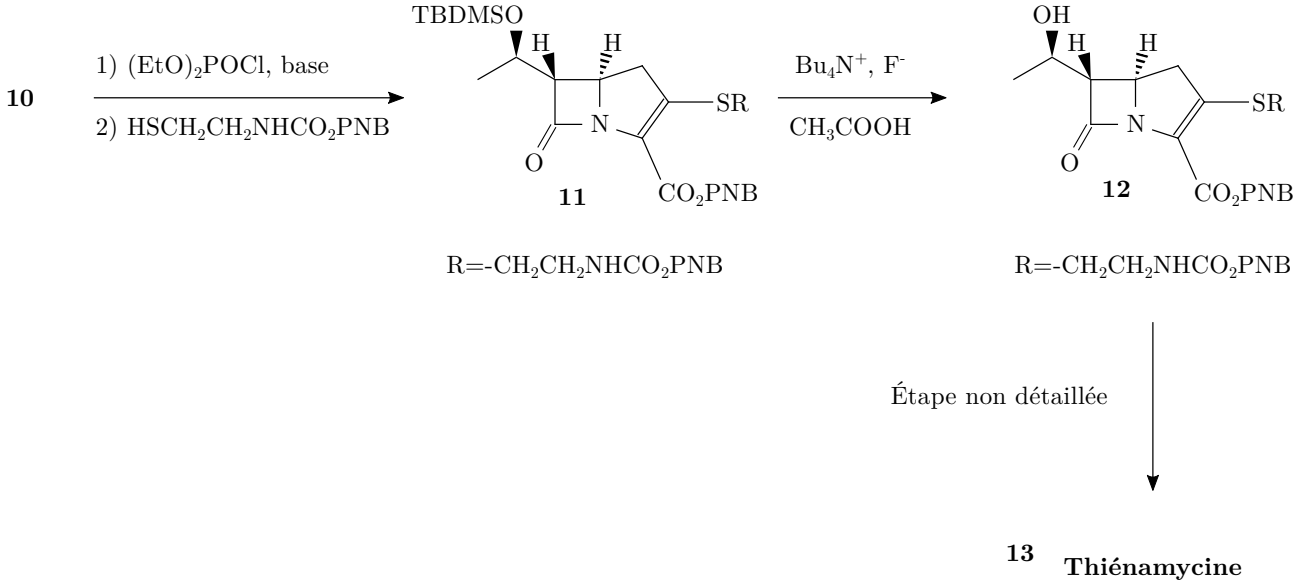


Figure 17 Obtention de la thiénamycine **13** à partir de **10**

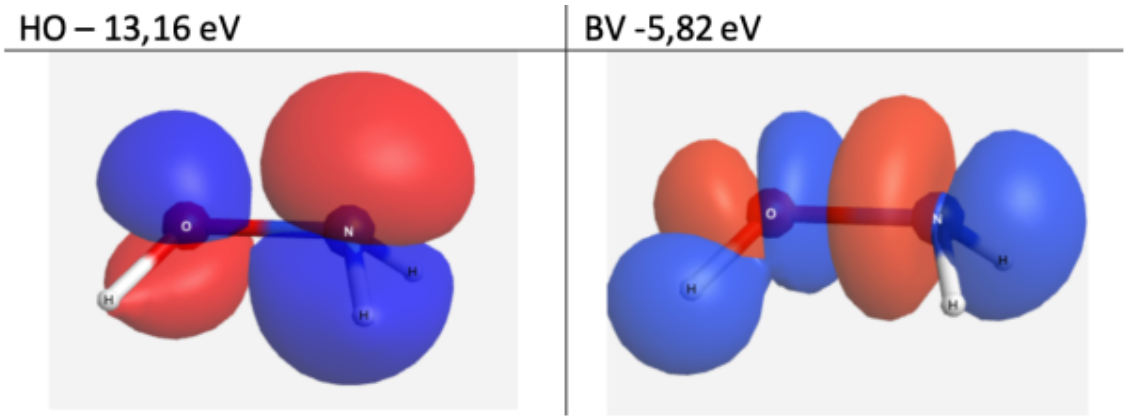
Q 48. Écrire l'équation modélisant la transformation **11** → **12** sachant que l'anion fluorure joue le rôle de nucléophile. Expliciter l'intérêt du groupe TBDMS- dans la stratégie de synthèse en identifiant deux étapes dans lesquelles sa présence était indispensable.

La dernière étape permettant d'obtenir la thiénamycine **13** à partir de **12** n'est pas étudiée dans le cadre de ce problème.

BY-NC-SA

Données

Orbitales frontalières de l'hydroxylamine NH_2OH simulées

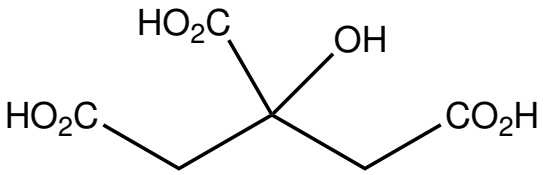


Données à T = 298 K :

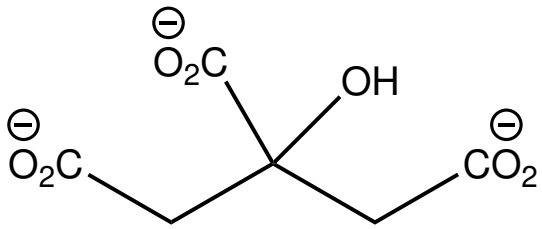
— Constante d'acidité de l'ibuprofène : $pKa = 4,4$

— Constantes d'acidité de l'acide phosphorique H_3PO_4 : $pKa_1 = 2,2$; $pKa_2 = 7,2$; $pKa_3 = 12,3$

— Constantes d'acidité de l'acide citrique (représenté ci-dessous) noté H_3Cit : $pKa_1 = 3,1$; $pKa_2 = 4,8$; $pKa_3 = 12,3$



Structure de l'acide citrique



Structure de l'ion citrate Cit^{3-}

— Constante d'acidité de l'acide stéarique noté RCO_2H : $pKa = 4,8$

— Constante d'acidité de l'ion ammonium NH_4^+ : $pKa = 9,2$

— Constante d'autoprotolyse de l'eau $pKe = 14,0$

— Constante des gaz parfaits : $R = 8,314\ J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$

— Enthalpie standard de dissociation de liaison $\Delta_r H°(kJ \cdot mol^{-1})$:

liaison	monoxyde de carbone CO	C=O	C-C
$\Delta_r H°(kJ \cdot mol^{-1})$	1072	799	345

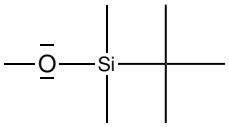
Masse molaire de l'ibuprofène $M = 206,27\ g \cdot mol^{-1}$

Électronégativités des éléments selon l'échelle de Pauling

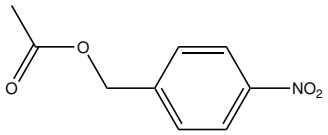
N : 3,0 - O : 3,4 – Li : 0,98 - C : 2,55 - Cu : 1,9

BY-NC-SA

Abréviations utilisées en chimie organique et pKa de composés organiques



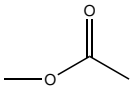
TBDMSO—
(tert-butyldiméthylsilyle)



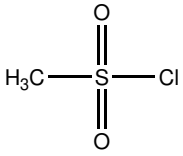
—CO_2PNB
(PNB : para-nitrobenzyle)



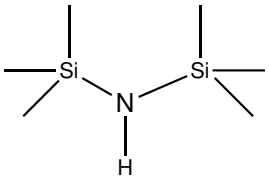
THF tétrahydrofurane



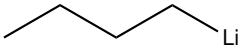
—OAc



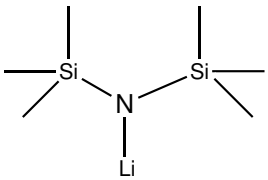
MsCl (chlorure de
méthanesulfonyle)



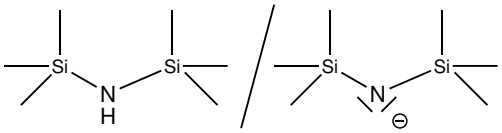
HDMS Hexamethyldisilazane



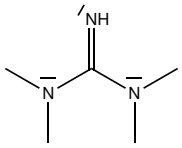
n-BuLi (n-butyllithium)



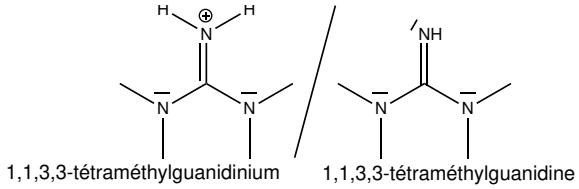
LiHDMS hexaméthyldisilazane de
lithium



(pK_a = 30)

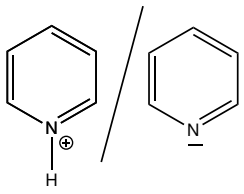


1,1,3,3-tétraméthylguanidine



1,1,3,3-tétraméthylguanidinium 1,1,3,3-tétraméthylguanidine

p*K*a = 13,6

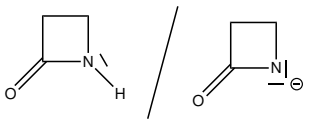


pyridinium pyridine

p*K*a = 5,3

$Et_3\overset{\oplus}{N}H$ / Et_3N
triethylammonium / triethylamine
pK_a = 10,3

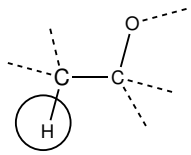
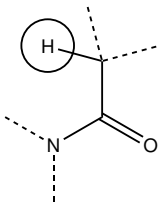
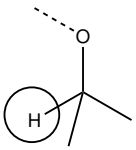
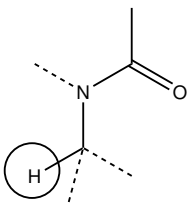
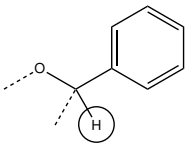
CH_3NO_2 / $\overset{\ominus}{C}H_2NO_2$
pK_a = 10,2



pK_a = 18

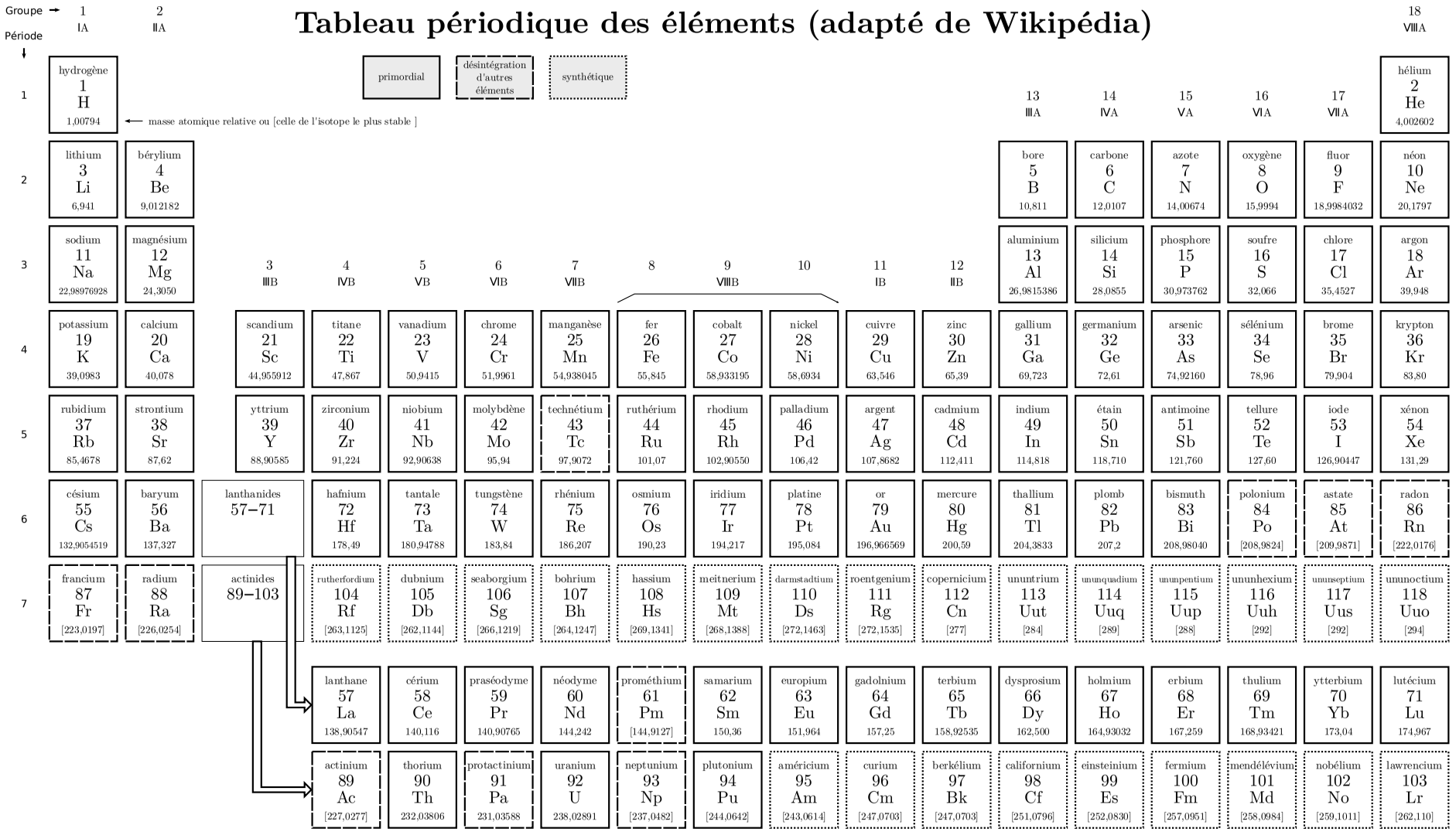
BY-NC-SA

Déplacements chimiques typiques de quelques protons (RMN ^{1}H)

				
1,3-1,5 ppm	2,1-3,2 ppm	2,5-4,5 ppm	3,8-4,3 ppm	4,5-5,5 ppm

BY-NC-SA

Tableau périodique des éléments (adapté de Wikipédia)



• • • • FIN • • • •

CC BY-NC-SA

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

- Réactions acide-base
- Mesures et incertitudes
- Bases de Python : expressions, types, instructions, fonctions
- Procédés industriels continus et réacteurs ouverts
- Premier principe appliqué aux transformations physico-chimiques : grandeurs standard de réaction et effets thermiques
- Optimisation d'un procédé : facteurs d'équilibre et déplacement d'équilibre
- Réactions de dissolution et de précipitation

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/centrale/pc