Concours Centrale-Supélec, France

Session 2025, filière PC

Chimie

Durée : 4 heures

Ce que traite le sujet

- Partie A : synthèse du Tamoxifène
- Partie B : formulation et amélioration de l'efficacité du principe actif
- Partie C : étude cinétique de l'action inhibitrice du Tamoxifène
- Partie D : étude d'autres principes actifs

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/2025/chimie

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

CONCOURS CENTRALE•SUPÉLEC

Chimie

4 heures

PC

Calculatrice autorisée

2025

Le Tamoxifène dans le traitement du cancer du sein

Le Tamoxifène est un médicament efficace dans le traitement des cancers féminins, en particulier le cancer du sein car il inhibe la prolifération des cellules cancéreuses en se liant sélectivement aux récepteurs à œstrogène [1]. Ce sujet traite de divers aspects de la chimie du Tamoxifène. Il comporte quatre parties indépendantes.

A. Synthèse du Tamoxifène

B. Formulation et amélioration de l'efficacité du principe actif

C. Étude cinétique de l'action inhibitrice du Tamoxifène

D. Étude d'autres principes actifs

Les données nécessaires sont réunies en fin de sujet.

Partie A – Synthèse du Tamoxifène

Les modulateurs sélectifs des récepteurs à œstrogène (SERM) sont des principes actifs décrits comme efficaces dans la prévention et le traitement des cancers du sein. Tous dérivent du Tamoxifène (figure 1) dont la synthèse a été décrite dans de nombreux articles scientifiques. Une des difficultés rapportées est l'obtention quantitative du stéréoisomère de configuration souhaité, auquel est reliée l'action biologique du médicament.

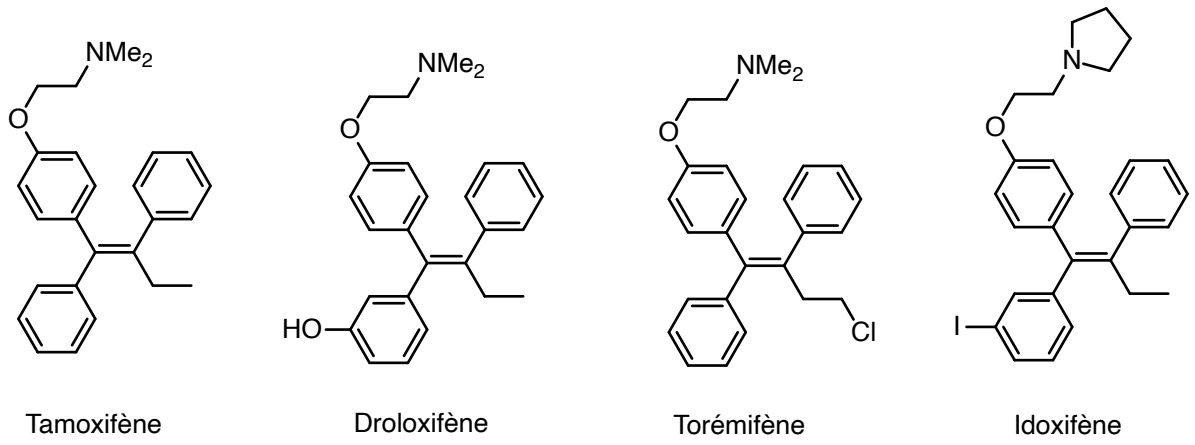


Figure 1 – Structure de quelques SERM à usage thérapeutique.

Q1. Prévoir le nombre de stéréoisomères de configuration possibles pour le Tamoxifène. Établir le descripteur stéréochimique du centre stéréogène du Tamoxifène.

I – Synthèse totale du Tamoxifène

Shiina *et al.* ont proposé une voie de synthèse du Tamoxifène [2], dont les premières étapes sont décrites sur la figure 2.

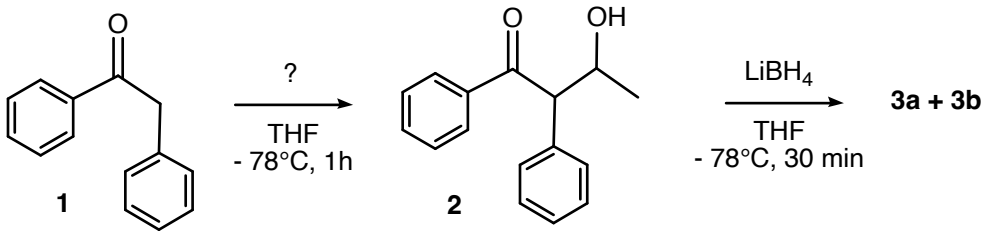


Figure 2 – Schéma réactionnel des deux premières étapes de synthèse du Tamoxifène. THF = tétrahydrofurane.

Dans une première étape, la 2-phénylacétophénone **1** est convertie en 3-hydroxy-1,2-diphénylbutan-1-one **2**.

Q2. Nommer des réactifs envisageables pour réaliser la transformation de la 2-phénylacétophénone **1** en 3-hydroxy-1,2-diphénylbutan-1-one **2**.

Q3. Proposer un mécanisme réactionnel modélisant cette transformation à l'échelle submicroscopique.

Le protocole expérimental suivant a été mis en œuvre en vue d'obtenir l'intermédiaire **3** à partir de la 3-hydroxy-1,2-diphénylbutan-1-one **2** : « To a solution of **2** (2.00 g, 8.32 mmol) in THF (33 mL) at −78 °C was added a solution of lithium borohydride in THF (2.0 mol · L^{-1}, 4.37 mL, 8.74 mmol). The reaction mixture was stirred [1] for 30 min at −78 °C and then saturated aqueous ammonium chloride was added. The mixture was extracted with diethyl ether, and the organic layer was washed with brine [2, 3], dried [4] over sodium sulfate. After filtration of the mixture and evaporation of the solvent, the crude product was purified by column chromatography to afford the titled compound **3a** (1.32 g, $M = 242$ g · mol^{-1}) and **3b** (451 mg, $M = 242$ g · mol^{-1}). » [2]

Q4. Proposer la représentation topologique du composé **3** sans tenir compte de la stéréochimie. Nommer le type de transformation mise en jeu.

La stéréochimie relative des composés **3a** et **3b** peut être déterminée par spectroscopie RMN ^{1}H à effet Overhauser nucléaire (NOE). Cette méthode repose sur l'étude des interactions entre deux spins à travers l'espace et non pas à travers les liaisons chimiques, sur une portée d'environ 5×10^{-10} à 6×10^{-10} m. Les composés **3a** et **3b** sont convertis respectivement en intermédiaires cycliques **4a** et **4b** dont les structures ont été déterminées en RMN NOE (figure 3).

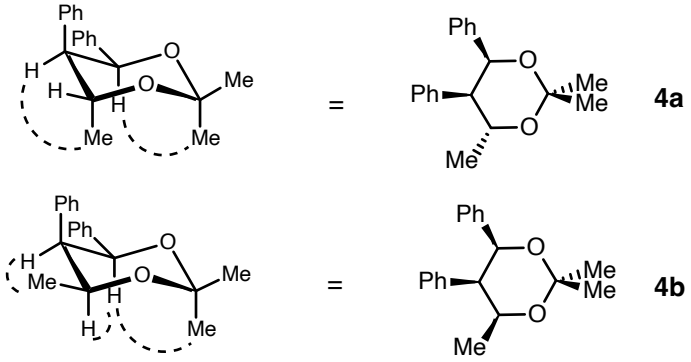


Figure 3 – Représentation en perspective et en convention de Cram des composés **4a** et **4b** obtenus après analyse en RMN NOE [2]. En pointillés figurent les interactions spatiales spin-spin.
On note : Me— = CH_3— et Ph— = C_6H_5—

Q5. Proposer des conditions opératoires pour l'obtention de **4a** et **4b** à partir de **3a** et **3b** respectivement.

Q6. Déduire de cette étude les représentations de Cram de **3a** et **3b**.

Q7. Expliquer l'intérêt de l'étape soulignée dans le protocole expérimental d'obtention de l'intermédiaire **3**. La chromatographie sur colonne répondant aux mêmes principes que la chromatographie sur couche mince, justifier pourquoi il a été possible de séparer **3a** et **3b** par chromatographie sur colonne.

1. To stir : agiter.
2. Organic layer : phase organique.
3. Brine : eau salée.
4. To dry : sécher.

Q8. Déterminer une valeur des rendements de formation des espèces chimiques **3a** et **3b** à partir de **2**.

La synthèse se poursuit à partir de **3a** et **3b** selon la séquence réactionnelle décrite à la figure 4. Le carbone marqué par un astérisque indique que le composé **6** est présent sous la forme de deux diastéréoisomères dans des proportions non précisées.

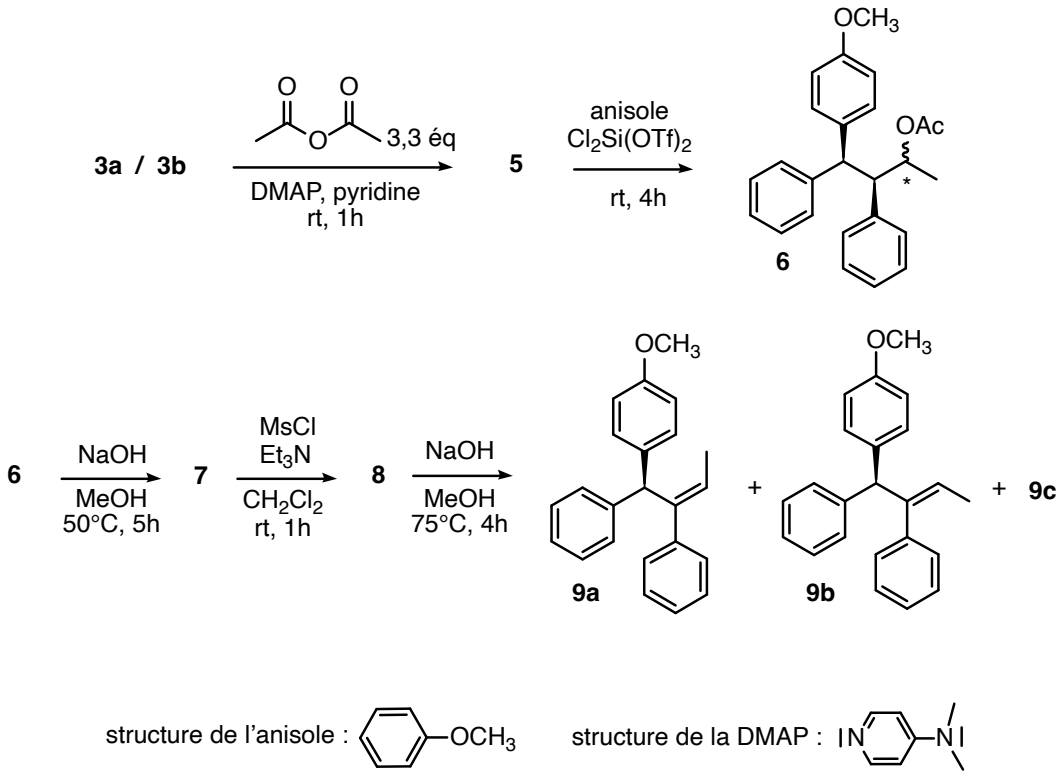


Figure 4 – Suite de la synthèse du Tamoxifène.
On note : Ac— = $CH_3C(O)$— et Ms— = $CH_3(SO_2)$—

Q9. Représenter le composé **5** sans tenir compte de la stéréochimie.

La DMAP utilisée dans la transformation **3** $\rightarrow$ **5** permet une activation électrophile de l'anhydride éthanoïque par addition nucléophile suivie d'une élimination.

Q10. Identifier, en justifiant, le site nucléophile de la DMAP mis en jeu lors de cette activation.

Q11. Représenter le composé **7** et proposer un mécanisme réactionnel pour modéliser sa formation à partir de **6**.

Q12. Représenter une structure pour le composé **8**. Indiquer l'intérêt de l'étape **7** $\rightarrow$ **8**. Préciser le rôle de la triéthylamine Et_3N.

Q13. Représenter les stéréoisomères de configuration de **6** qui ont respectivement conduit à la formation des composés **9a** et **9b**. Justifier.

L'analyse chromatographique indique la formation d'un troisème dérivé éthylénique **9c** lors de la transformation **8** $\rightarrow$ **9**.

Q14. Représenter la structure du composé **9c**. Identifier le dérivé éthylénique obtenu, *a priori*, majoritairement.

La synthèse du Tamoxifène se termine par la migration de la double liaison C=C et l'installation de la chaîne latérale comme décrit sur la figure 5.

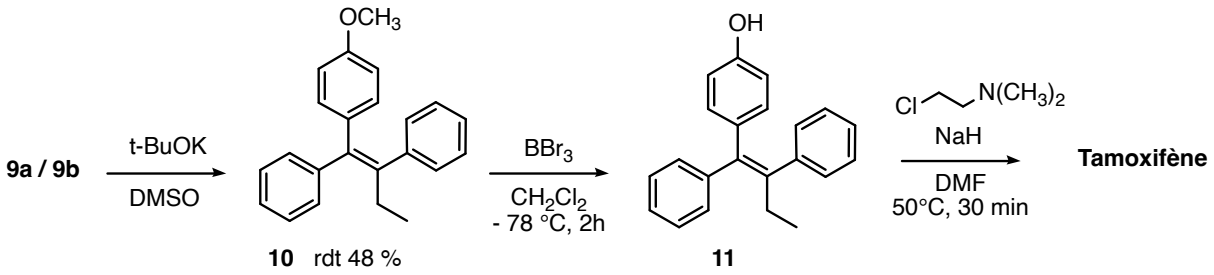


Figure 5 – Fin de la synthèse du Tamoxifène.
On note : t-Bu— = $(CH_3)_3C$—, DMSO = diméthylsulfoxide et DMF = N,N-diméthylformamide

Q15. Proposer un mécanisme réactionnel pour rendre compte de la migration de la double liaison C=C et proposer une explication au rendement observé pour l'obtention du stéréoisomère **10**.

Le stéréoisomère de configuration souhaité du Tamoxifène est isolé puis purifié par chromatographie préparative. Son spectre RMN ^{1}H est enregistré dans $CDCl_3$. Certains signaux caractéristiques sont donnés ci-après :
« $\delta = 3,87$ $(t, J = 5,7$ Hz, $2H)$, $\delta = 2,60$ $(t, J = 5,7$ Hz, $2H)$, $\delta = 2,38$ $(q, J = 7,5$ Hz, $2H)$, $\delta = 2,23$ $(s, 6H)$, $\delta = 0,85$ $(t, J = 7,5$ Hz, $3H)$ » [2]. Le déplacement chimique δ est exprimé en ppm.

Q16. Montrer que les résultats du spectre RMN ^{1}H fournis sont en accord avec la structure du Tamoxifène.

II – Amélioration de la stéréosélectivité de la synthèse du Tamoxifène

Depuis la commercialisation du Tamoxifène dans les années 1970, de nombreux laboratoires de recherche ont proposé des synthèses de plus en plus efficaces. En 2019, le LaSyROC (Laboratoire de Synthèse et de Réactivité Organiques et Catalyse) de l'Université de Strasbourg a élaboré une synthèse basée sur le couplage de Suzuki [3] entre deux synthons : le tosylate de vinyle **12** et l'acide boronique **13** (figure 6).

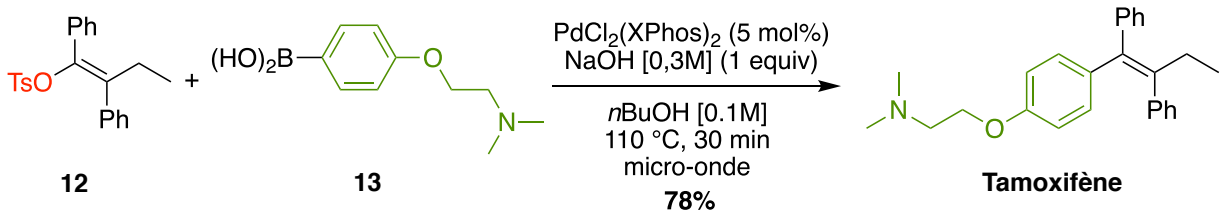


Figure 6 – Synthèse du Tamoxifène par le couplage de Suzuki. Adapté de [3].

Ce couplage pallado-catalysé a valu le prix Nobel à A. Suzuki en 2010. Il permet l'obtention du stéréoisomère de configuration souhaité du Tamoxifène avec une bonne sélectivité. La figure 7 décrit le cycle catalytique proposé pour cette transformation.

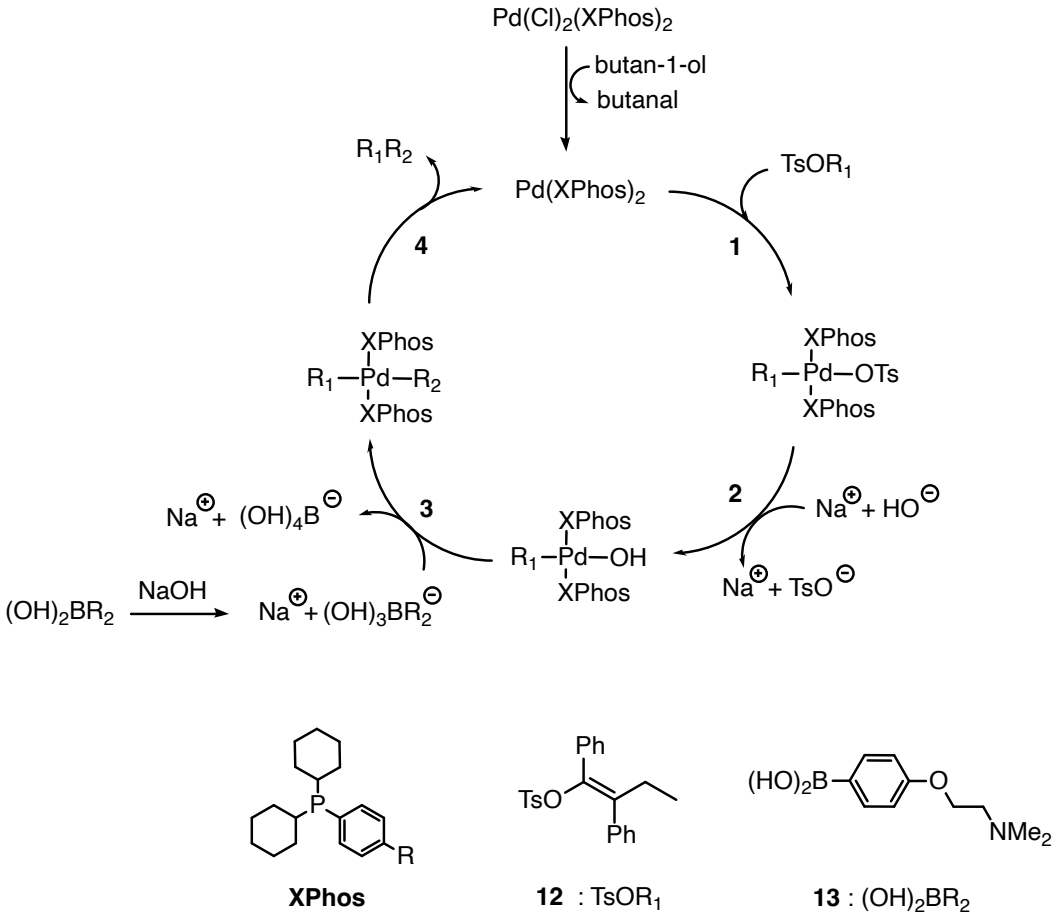


Figure 7 – Cycle catalytique modélisant le couplage de Suzuki.

Les auteurs de la publication ont mis en évidence la présence de traces de butanal en fin de réaction.

Q17. Expliquer le rôle du butan-1-ol dans le couplage de Suzuki.

Q18. Nommer les étapes 1, 2 et 4.

Q19. Établir l'équation de réaction modélisant le couplage des synthons **12** et **13** de la figure 6.

Partie B – Formulation et amélioration de l'efficacité du principe actif

I – Formulation du Tamoxifène

I.1 – Solubilisation du Tamoxifène en milieu biologique

Un médicament est formulé de sorte à observer une assimilation optimale de la substance active par l'organisme pour une action thérapeutique efficace. Afin de quantifier la solubilité du Tamoxifène en milieu biologique aqueux, l'équipe de Charles M. Buchanan a réalisé des mesures de solubilité du Tamoxifène et du Tamoxifène encapsulé dans un dérivé de β-cyclodextrine (HBenBCD) [4]. Les résultats sont présentés sur la figure 8. Ces mesures ont été réalisées à partir de 422 mg de Tamoxifène et de 14 mL d'eau.

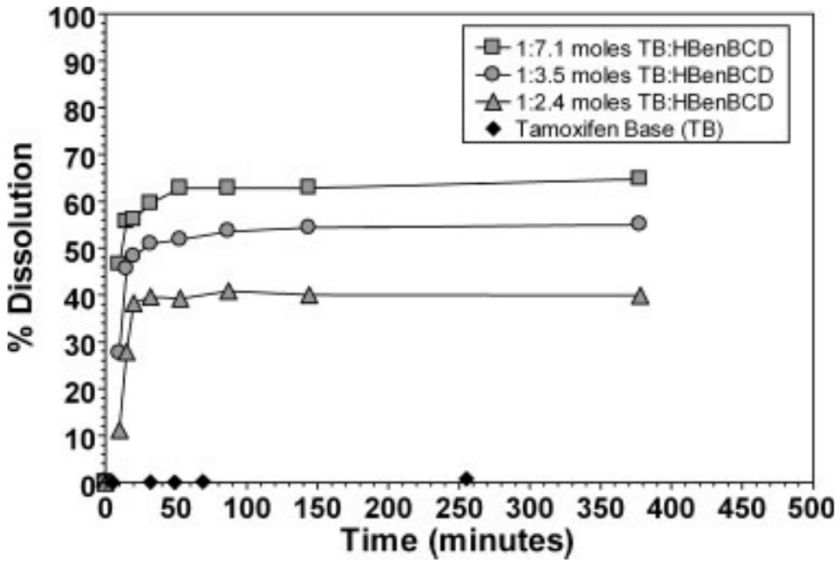


Figure 8 – Pourcentage de dissolution du Tamoxifène dans l'eau à 37 °C à pH = 6 pour différents rapports Tamoxifène (T) : HBenBCD. Reproduit d'après [4].

Une β-cyclodextrine (BCD) est un oligomère cyclique de sept sous-unités glucose. Cette macromolécule forme un cylindre creux (figure 9). Sur l'un des bords se trouvent sept groupes hydroxyle primaires, l'autre bord présentant quatorze groupes hydroxyle secondaires. L'intérieur de la cavité est quant à lui « tapissé » d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène dans laquelle s'encapsule le Tamoxifène. Les propriétés d'une β-cyclodextrine (BCD) sont supposées similaires à celles de son dérivé HBenBCD.

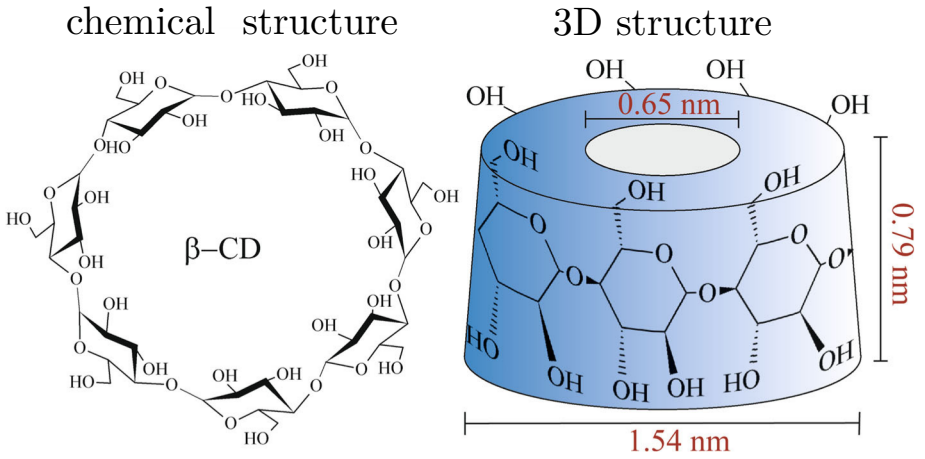


Figure 9 – Représentation d'une β-cyclodextrine (BCD). Reproduit d'après [5].

Q20. Justifier les conditions de température et de pH choisies pour l'expérience décrite sur la figure 8. Proposer une interprétation des résultats observés avec et sans dérivé de β-cyclodextrine (noté HBenBCD).

Q21. Estimer une valeur de la solubilité du Tamoxifène encapsulé dans HBenBCD, dans l'eau, à la température de l'expérience, pour chaque rapport T : HBenBCD. Proposer une interprétation des résultats obtenus.

I.2 – Encapsulation du Tamoxifène dans le captisol

Le captisol (C) est encore plus efficace que les β-cyclodextrines (BCD) pour solubiliser le Tamoxifène en milieu aqueux et a l'avantage de présenter moins d'effets secondaires toxiques pour les reins. L'encapsulation peut être modélisée comme une réaction de complexation entre le Tamoxifène libre (T) et le ligand captisol (C) formant le Tamoxifène encapsulé (T—C) comme le décrit la figure 10.

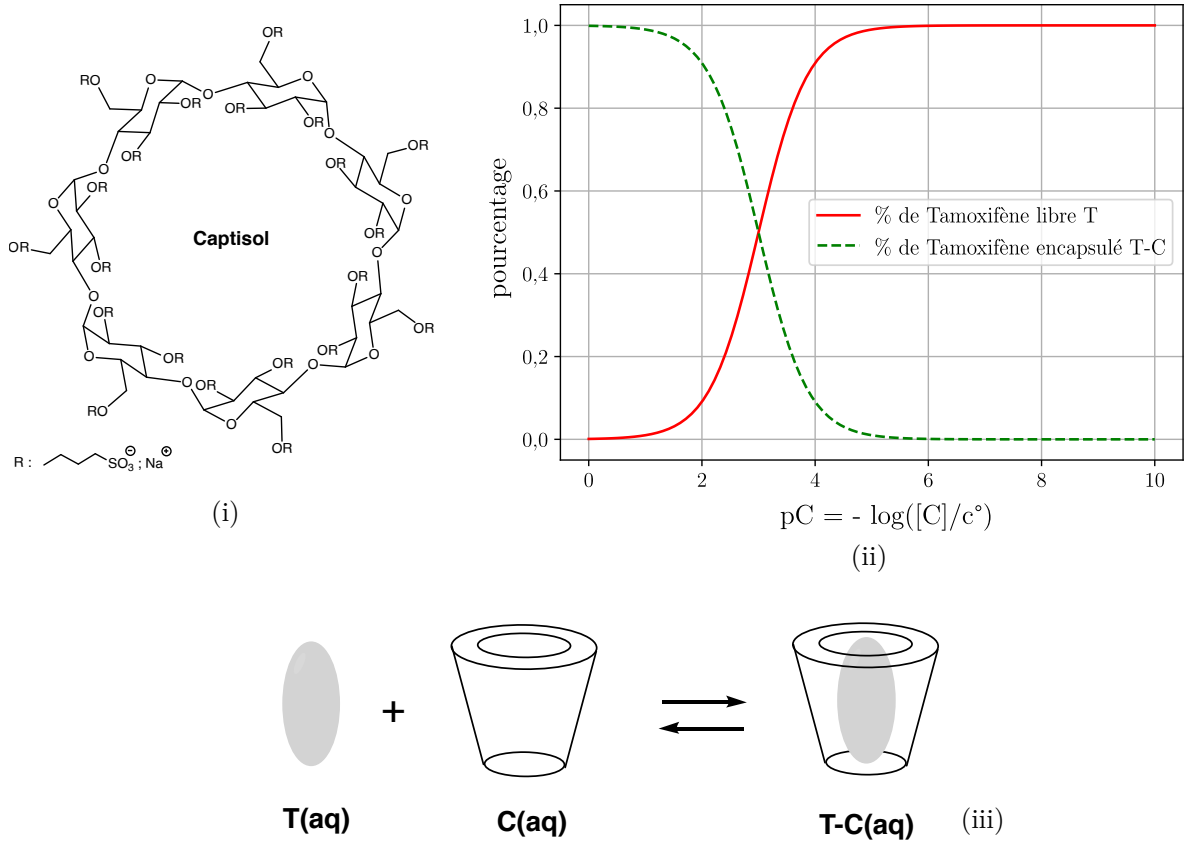


Figure 10 – (i) Représentation du captisol ; (ii) Diagramme de distribution du Tamoxifène à 298 K en fonction de $\mathrm{p}C = -\log\left(\frac{[C]}{c^\circ}\right)$ avec $[C]$ concentration en quantité de matière de captisol ; (iii) Représentation schématique de l'équilibre d'encapsulation du Tamoxifène par le captisol.

Q22. Estimer une valeur de la constante thermodynamique d'équilibre K_1° associée à la réaction d'encapsulation à 298 K.

Soit r le rapport :

$$r = \frac{\text{quantité de matière initiale de captisol}}{\text{quantité de matière inital de Tamoxifène}}.$$

Q23. Déterminer une valeur de r qui permettrait d'obtenir une solution de concentration en quantité de matière totale en Tamoxifène $C_T = 10^{-3}$ mol $\cdot$ L^{-1} contenant 99 % de principe actif assimilable.

Le diagramme de distribution donné sur la figure 10 (ii) a été tracé à l'aide d'un programme rédigé en langage Python.

Q24. Établir l'expression du pourcentage de Tamoxifène libre (T) en fonction de $\mathrm{p}C = -\log\left(\frac{[C]}{c^\circ}\right)$. Écrire alors en Python les deux fonctions d'en-tête :

- `def f(pC : float, pK : float) -> float` : qui calcule le pourcentage de Tamoxifène libre.
- `def g(pC : float, pK : float) -> float` : qui calcule le pourcentage de Tamoxifène encapsulé.

pour des valeurs de pC et $\mathrm{p}K = -\log(K_1^\circ)$ données.

I.3 – Mesure expérimentale d'une constante thermodynamique d'équilibre d'encapsulation par la méthode de Benesi-Hildebrand

L'équipe de J. Hernandez-Benito propose un exemple de mesure de constante thermodynamique d'équilibre d'encapsulation par spectrophotométrie UV-visible. L'étude porte sur l'encapsulation de l'acide 3-méthyl-5-(4-sulfophénylazo)salicylique (S) dans une α-cyclodextrine (ACD) [6]. L'équilibre est modélisé par la réaction d'équation $\mathrm{S(aq)} + \mathrm{ACD(aq)} = \mathrm{S{-}ACD(aq)}$ de constante thermodynamique d'équilibre K_2°, à la température de l'expérience.

Les notations utilisées sont les suivantes :

- $[\mathrm{S}]_0$ concentration en quantité de matière initiale de S ;
- $[\mathrm{ACD}]_0$ concentration en quantité de matière initiale de ACD ;
- c° concentration de référence égale à 1 $\mathrm{mol \cdot L^{-1}}$;
- A absorbance du mélange à l'état d'équilibre ;
- A_0 absorbance du mélange à l'état initial ;
- $\Delta A = A - A_0$;
- ε_S, ε_ACD et $\varepsilon_{\mathrm{S-ACD}}$ coefficients d'absorption molaires respectifs de S, ACD et S—ACD.

L'absorbance de sept mélanges à l'équilibre est mesurée à 298 K dans une cuve de longueur l à $\lambda = 363$ nm, longueur d'onde à laquelle S, ACD et S—ACD absorbent. Pour toutes les expériences, seules les espèces S et ACD sont introduites initialement et la concentration initiale $[\mathrm{ACD}]_0$ est suffisamment importante devant $[\mathrm{S}]_0$ pour que la concentration en quantité de matière de ACD soit considérée comme constante durant l'encapsulation. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

$[\mathrm{ACD}]_0$ $\mathrm{mmol \cdot L^{-1}}$	0,2919	0,4176	0,5836	1,167	1,670	2,334	3,341
$\frac{[\mathrm{ACD}]_0}{\Delta A}$ $\mathrm{mmol \cdot L^{-1}}$	-16,5	-19,4	-20,2	-31,6	-49,1	-61,3	-85,4

Tableau 1 – Résultats obtenus à 298 K à 363 nm pour différents mélange à l'équilibre.
$[\mathrm{S}]_0 = 3{,}338 \times 10^{-5}$ $\mathrm{mol \cdot L^{-1}}$

.

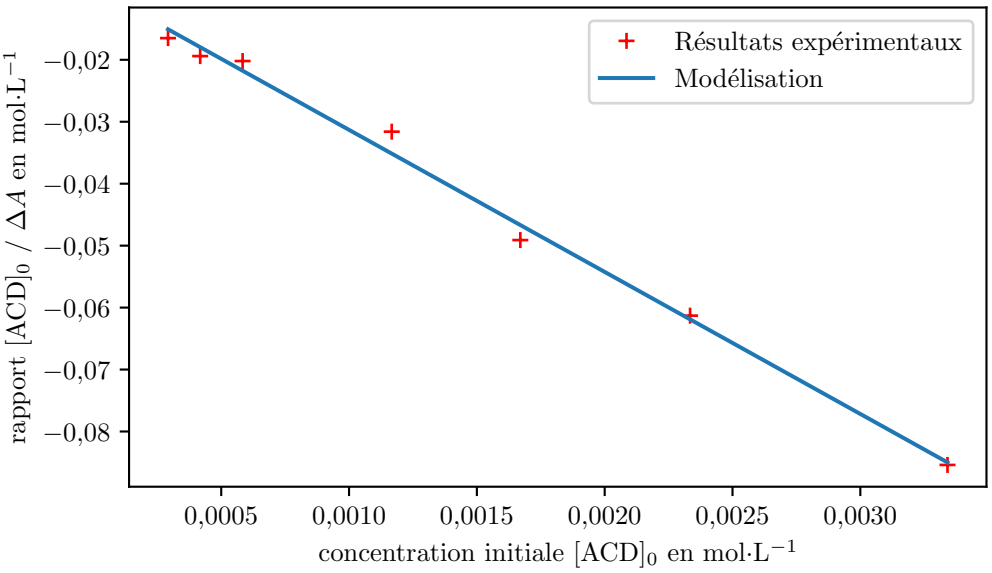
Q25. Montrer que ΔA peut se mettre sous la forme : $\Delta A = \Delta\varepsilon\, l\, [\mathrm{S{-}ACD}]$ où $[\mathrm{S-ACD}]$ est la concentration en quantité de matière de S—ACD à l'équilibre. Expliciter $\Delta\varepsilon$.

Q26. Établir la relation :

$$[\mathrm{S{-}ACD}] = \frac{K_2^\circ [\mathrm{ACD}]_0 [\mathrm{S}]_0}{c^\circ + K_2^\circ [\mathrm{ACD}]_0}.$$

Q27. Montrer que le tracé de $\frac{[ACD]_0}{\Delta A}$ en fonction de $[\mathrm{ACD}]_0$ permet d'accéder à une valeur numérique de la constante thermodynamique d'équilibre d'encapsulation K_2° à 298 K.

Un programme rédigé en langage Python renvoie les graphiques présentés en figure 11.



coefficient directeur : -22.92914
ordonnée à l'origine : -0.008382 mol·L^{-1}

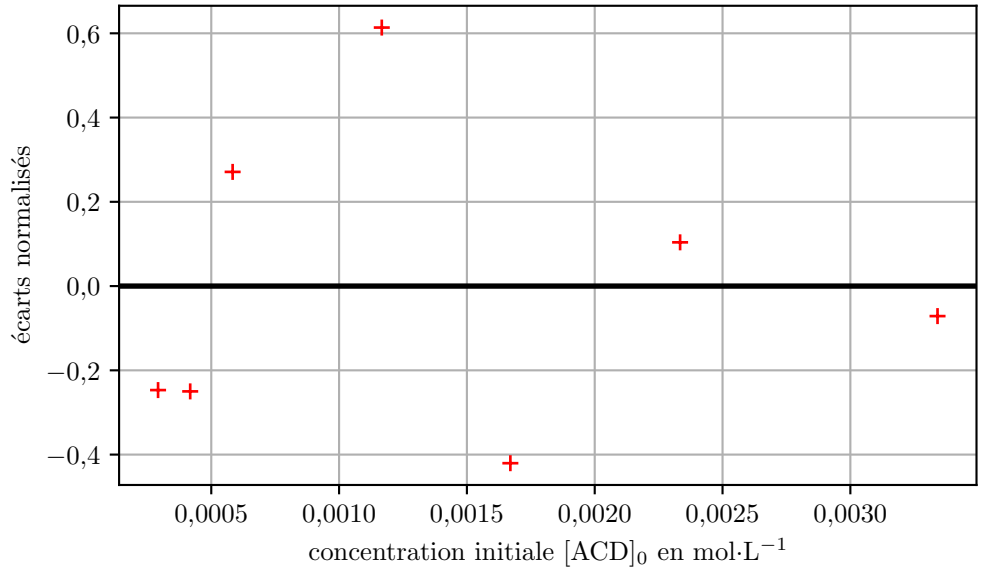


Figure 11 – Tracé et modélisation affine de $\frac{[ACD]_0}{\Delta A}$ en fonction de $[ACD]_0$, représentation des écarts normalisés (z-score).

Q28. Discuter le modèle utilisé. Déterminer une valeur de la constante thermodynamique d'équilibre K_2° à 298 K.

Des expériences similaires mettant en jeu l'encapsulation d'un colorant (l'écarlate de Biebrich, noté EB) dans une α-cyclodextrine (noté ACD) permettent de montrer que l'encapsulation modélisée par la réaction d'équation $EB(aq) + ACD(aq) = EB{-}ACD(aq)$ est moins efficace à mesure que la température augmente : à 25 °C $K_3^\circ = 2{,}3 \times 10^{17}$; à 45 °C $K_4^\circ = 1{,}2 \times 10^{16}$ [7].

Q29. Déterminer les valeurs de l'enthalpie standard et de l'entropie standard de réaction d'encapsulation de l'écarlate de Biebrich, supposées indépendantes de la température. Commenter les résultats obtenus.

II – Amélioration de l'action cytotoxique du principe actif

Le groupe de G. Jaouen a démontré qu'il était possible d'améliorer les propriétés cytotoxiques du Tamoxifène vis-à-vis des cellules cancéreuses, en substituant un groupe phényle par un dérivé du ferrocène [8]. Le composé obtenu est appelé Ferrocifène (figure 12).

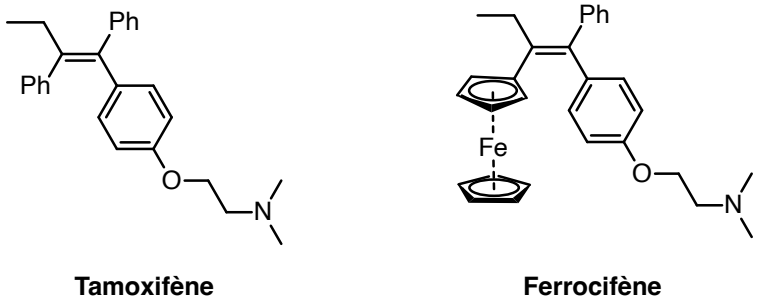
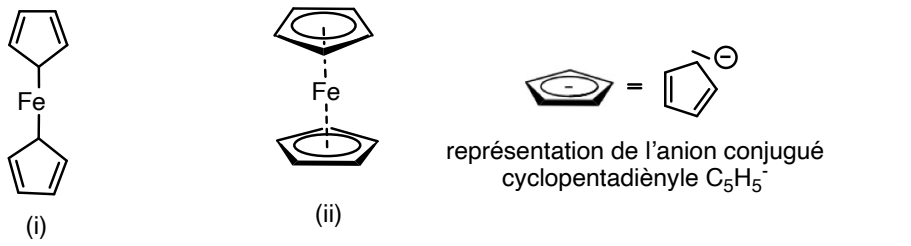


Figure 12 – Structures du Tamoxifène et du Ferrocifène.
On note : Ph— = C_6H_5—

Le ferrocène est un composé organométallique de formule $Fe(C_5H_5)_2$ de la famille des métallocènes. Il a été synthétisé pour la première fois en 1951. La structure initialement proposée est décrite sur la figure 13 (i). Néanmoins, les caractérisations expérimentales ont invalidé cette proposition au profit d'une structure type « sandwich » dans laquelle le centre métallique Fe^{2+} est entouré de deux anions cyclopentadiènyle $C_5H_5^-$ (figure 13 (ii)) jouant le rôle de ligands.



(iii) moment dipolaire nul
RMN ^1H dans $CDCl_3$ 300 MHz : singulet à 4,2 ppm (unique signal observé)

Figure 13 – (i) Structure proposée en 1951 ; (ii) Structure « sandwich » ; (iii) Caractérisations expérimentales du ferrocène.

Q30. Expliquer dans quelle mesure les caractérisations expérimentales ont permis de valider ou d'invalider la structure initialement proposée.

L'obtention du Ferrocifène nécessite la greffe d'une chaîne carbonée sur le cycle conjugué du ligand cyclopentadiènyle. Ce type de transformation peut être réalisé par une acylation de Friedel et Crafts entre un cycle aromatique et un chlorure d'acyle (figure 14). Dans cette transformation, le cycle aromatique joue le rôle de nucléophile. Usuellement, l'électrophilie du chlorure d'acyle est exaltée par l'utilisation d'un acide de Lewis comme le trichlorure d'aluminium $AlCl_3$. Dans le cas du ferrocène, l'acylation est observée sans acide de Lewis [9]. Cette réactivité particulière est étudiée dans le cadre d'un modèle quantique.

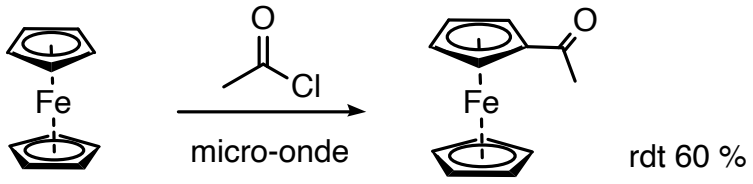


Figure 14 – Acylation de Friedel et Crafts et sur le ferrocène.

Q31. Représenter la configuration électronique du cation Fe^{2+} dans son état fondamental.

La figure 15 représente le diagramme d'orbitales moléculaires HO-1, HO et BV du ligand cyclopentadiènyle. L'interaction avec le cation Fe^{2+} est étudiée suivant l'axe z.

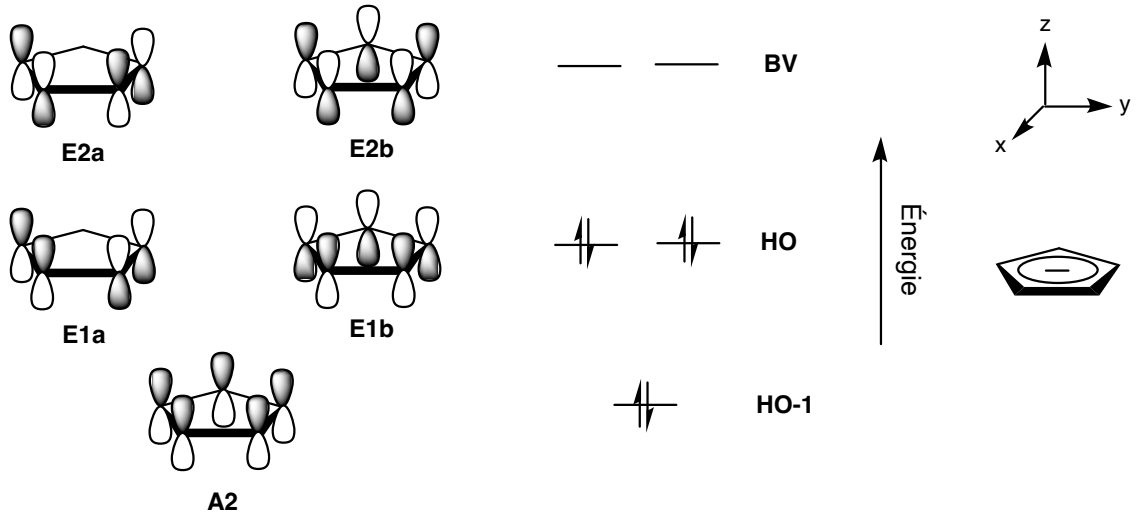


Figure 15 – Diagramme d'orbitales moléculaires HO-1, HO et BV du ligand cyclopentadiènyle $C_5H_5^-$.

Q32. Proposer une interaction orbitalaire mettant en avant le caractère σ-donneur du ligand cyclopentadiènyle.

Q33. Identifier d'autres interactions possibles entre les orbitales atomiques du cation métallique Fe^{2+} et les orbitales moléculaires les plus hautes occupées du ligand cyclopentadiènyle.

Le diagramme d'orbitales moléculaires du ferrocène est fourni en annexe.

Q34. Représenter la configuration électronique du ferrocène dans son état fondamental. Expliquer si ce modèle quantique est pertinent pour rendre compte de la réactivité du ferrocène dans l'acylation de Friedel et Crafts.

Partie C – Étude cinétique de l'action inhibitrice du Tamoxifène

Dans l'organisme, le Tamoxifène fonctionne comme un inhibiteur à œstrogène : il bloque l'action des œstrogènes sur les cellules réceptrices, en particulier sur les cellules cancéreuses [10].

Ce processus peut être modélisé par un schéma cinétique d'inhibition compétitive. En l'absence de Tamoxifène T, un substrat S se fixe sur le récepteur à œstrogène E conduisant à la formation d'un composé biologiquement actif P (figure 16 (i)). Le Tamoxifène T est un inhibiteur : il est en compétition avec le substrat S (figure 16 (ii)). La fixation du Tamoxifène T sur le récepteur à œstrogène E conduit à la formation d'un composé P' biologiquement inactif et donc à l'inhibition de l'activité de l'œstrogène. Les durées de vie des complexes intermédiaires ES et ET sont supposées très courtes.

$$\text{(i)}\qquad \mathrm{S + E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \xrightarrow{k_2} E + P}$$

$$\text{(ii)}\qquad \begin{aligned} \mathrm{S + E} &\underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{ES} \xrightarrow{k_2} \mathrm{E + P} \\ \mathrm{T + E} &\underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} \mathrm{ET} \xrightarrow{k_4} \mathrm{E + P'} \end{aligned}$$

Figure 16 – (i) Modèle cinétique d'action du substrat S sur le récepteur à œstrogène E ; (ii) Modèle cinétique d'inhibition compétitive en présence de Tamoxifène T.

Le modèle cinétique étudié dans un premier temps est celui représenté à la figure 16 (ii). Dans ce modèle, la concentration en quantité de matière initiale du récepteur à œstrogène E est notée $[E]_0$.

Q35. Établir les deux expressions : $\frac{[E]}{[ES]} = \frac{k_{-1}+k_2}{k_1[S]}$ et $\frac{[E]}{[ET]} = \frac{k_{-3}+k_4}{k_3[T]}$.

Q36. Exprimer la relation de conservation de la concentration en quantité de matière du récepteur à œstrogène au cours du temps.

Q37. En déduire l'expression de la vitesse v de formation du composé P en fonction, entre autres, de $[E]_0$ et des constantes de vitesse appropriées.

Q38. Montrer que le modèle proposé rend bien compte de l'action inhibitrice du Tamoxifène.

Les courbes simulées en figure 17 ont été tracées à l'aide d'un langage de programmation Python basé sur la méthode d'Euler : on désigne par `duree` la durée de la simulation et par `h` le pas de temps. La liste `t` (qui contient les valeurs simulées de temps) et la liste `P` (qui contient les valeurs simulées de la concentration en quantité de matière de P **sans** inhibiteur, modèle de la figure 16 (i)) ont été initialisées.

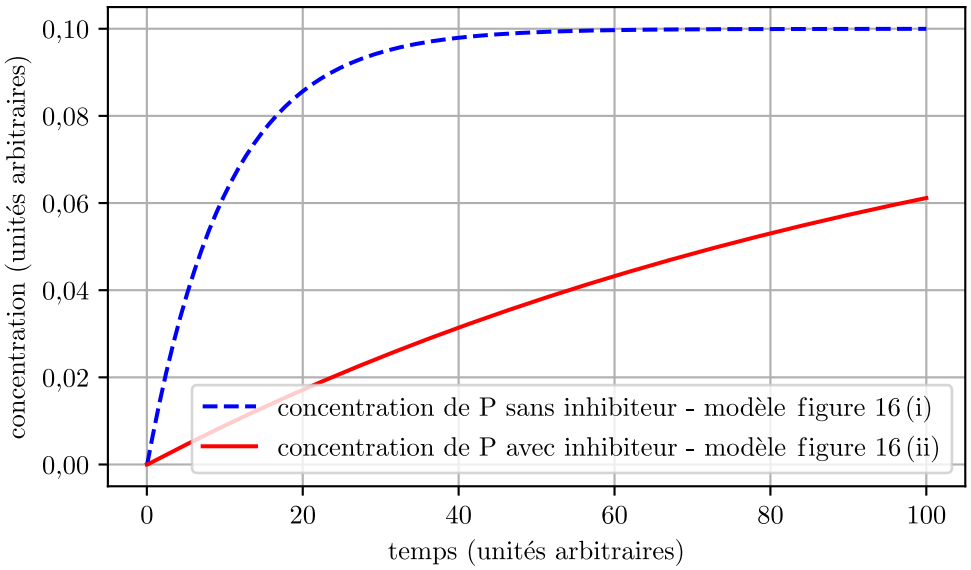


Figure 17 – Simulation de l'évolution temporelle de la concentration en quantité de matière du composé P avec et sans inhibiteur.

Q39. Écrire une boucle permettant de construire les listes `t` et `P`. On supposera qu'une ligne de code, non détaillée ici, met à jour une liste notée `ES` à chaque itération de la boucle. Cette liste `ES` contient les valeurs de la concentration en quantité de matière de l'espèce ES.

Partie D – Étude d'autres principes actifs

I – Extraction de l'eugénol

L'eugénol et ses dérivés possèdent des propriétés intéressantes pour la prévention des cancers. Des mécanismes spécifiques d'anti-prolifération des cellules cancéreuses ont été mis en évidence *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, l'utilisation d'eugénol en complément d'un traitement classique par modulateurs sélectifs des récepteurs à œstrogène est à l'étude pour limiter leurs effets secondaires [11].

L'eugénol est un terpène que l'on trouve dans l'huile essentielle de clou de girofle, extraite par hydrodistillation. Un volume V d'eau distillée et une masse de 12 g de clous de girofle sont introduits dans un ballon. L'hydrodistillation de ce mélange est réalisée et permet de recueillir un distillat laiteux. Après traitement, l'huile essentielle est isolée. On considère une situation modèle pour laquelle on suppose que cette huile essentielle est exclusivement composée d'eugénol.

Le diagramme binaire isobare à pression atmosphérique du système eugénol-eau est donné sur la figure 18. L'axe des abscisses représente la fraction molaire en eugénol. Ce diagramme n'est pas à l'échelle, le point H a pour coordonnées $x_H = 0,002$; $T_H = 96$ °C.

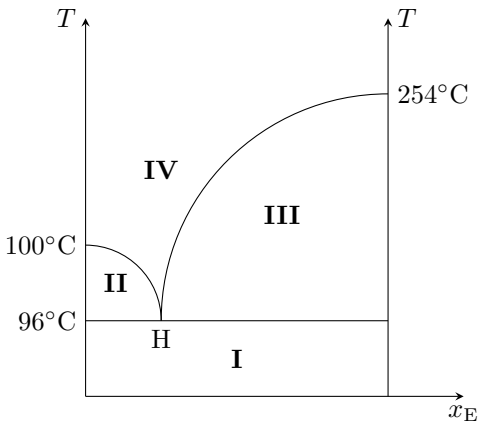


Figure 18 – Diagramme binaire isobare du système eugénol-eau.

Q40. Attribuer les espèces physico-chimiques aux domaines I à IV du diagramme binaire. Préciser, pour chaque domaine, le nombre de phases.

Q41. Indiquer les espèces physico-chimiques contenues dans le distillat. Proposer une justification à son aspect laiteux.

Q42. Un clou de girofle contient environ 15 % en masse d'eugénol. Déterminer le volume minimal d'eau à utiliser pour récupérer, par hydrodistillation, l'eugénol contenu dans 12 g de clous de girofle, sachant que l'on souhaite distiller uniquement la moitié de l'eau introduite.

En réalité, l'huile essentielle n'est pas exclusivement composée d'eugénol. Il est possible de déterminer la masse d'eugénol dans l'huile essentielle par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Il s'agit d'une technique analytique courante permettant de séparer puis de doser les composés volatils ou semi-volatils d'un mélange. Le résultat d'une analyse par CPG prend la forme d'un chromatogramme sur lequel chaque substance chimique détectée est à l'origine d'un pic.

Pour une substance donnée i, l'aire du pic A_i est proportionnelle à la concentration en masse $C_\mathrm{m,i}$ de l'espèce i dans l'échantillon et au volume injecté dans la colonne V_inj :

$$A_\mathrm{i} = k_\mathrm{i} V_\mathrm{inj} C_\mathrm{m,i}$$

k_i est un coefficient qui dépend de l'espèce chimique i et de la colonne. L'introduction de biphényle dans chaque échantillon permet de s'affranchir de la connaissance du volume injecté V_inj qui peut varier d'une expérience à l'autre.

Afin de doser l'eugénol dans une huile essentielle, on prépare cinq échantillons en dissolvant une masse m d'eugénol dans 1 mL d'une solution de biphényle dans l'acétone. À l'aide d'une microseringue, on introduit un volume de quelques microlitres V_inj dans l'injecteur. Un chromatogramme est alors enregistré. Une masse de 506 mg d'huile essentielle récupérée après hydrodistillation est traitée selon le même protocole. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

	masse d'eugénol m (en mg)	concentration en masse de biphényle $C_{m,B}$ (en $\mathrm{g \cdot L^{-1}}$)	aire du pic de l'eugénol A_E (unités arbitraires)	aire du pic du biphényle A_B (unités arbitraires)	Rapport $\frac{A_\mathrm{E}}{A_\mathrm{B}}$
1	323	70	87,40	29,04	3,01
2	367	70	96,68	28,44	3,40
3	402	70	108,09	28,60	3,78
4	431	70	122,40	30,45	4,02
5	469	70	115,36	26,16	4,41
huile essentielle	-	70	109,64	27,51	3,99

Tableau 2 – Résultats de l'analyse en CPG [12].

Q43. Déterminer le pourcentage en masse d'eugénol dans l'huile essentielle.

II – Titrage d'un acide aminé contenu dans un complément alimentaire

Durant le traitement, les patientes peuvent ressentir des fatigues intenses ou des épisodes de stress. La glycine ou acide 2-aminoéthanoïque est un acide aminé connu pour activer le glutathion, un puissant antioxydant qui permet une meilleure adaptation au stress [13]. La glycine est solide à température ambiante et est très soluble dans l'eau.

Q44. Tracer le diagramme de prédominance de la glycine en fonction du pH. Représenter une formule topologique de la forme prédominante de la glycine pour chaque domaine.

Par la suite, on notera GH la forme de la glycine prédominante à pH = 7.

Afin de déterminer la teneur en glycine d'un complément alimentaire commercial affichant «glycine pure à 98 %», un comprimé de 500 mg est dissout dans une fiole jaugée de 100 mL complétée jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée. La solution obtenue est appelée S_0. Un volume de 20,0 mL de la solution S_0 est prélevé, auquel est ajouté un volume de 20 mL d'une solution de nitrate de cuivre (II) ($Cu^{2+}(aq)$; $2\,NO_3^-(aq)$) à 0,10 mol · L^{-1}. Cette solution, notée S, est titrée par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ($Na^+(aq)$; $HO^-(aq)$) à la concentration $1{,}0030 \times 10^{-1}$ mol · L^{-1} (incertitude-type associée $u(C) = 0{,}0010 \times 10^{-1}$ mol · L^{-1}). Le titrage est suivi par pH-métrie. La courbe donnant l'évolution du pH est présentée sur la figure 19. Les expériences sont menées à 298 K.

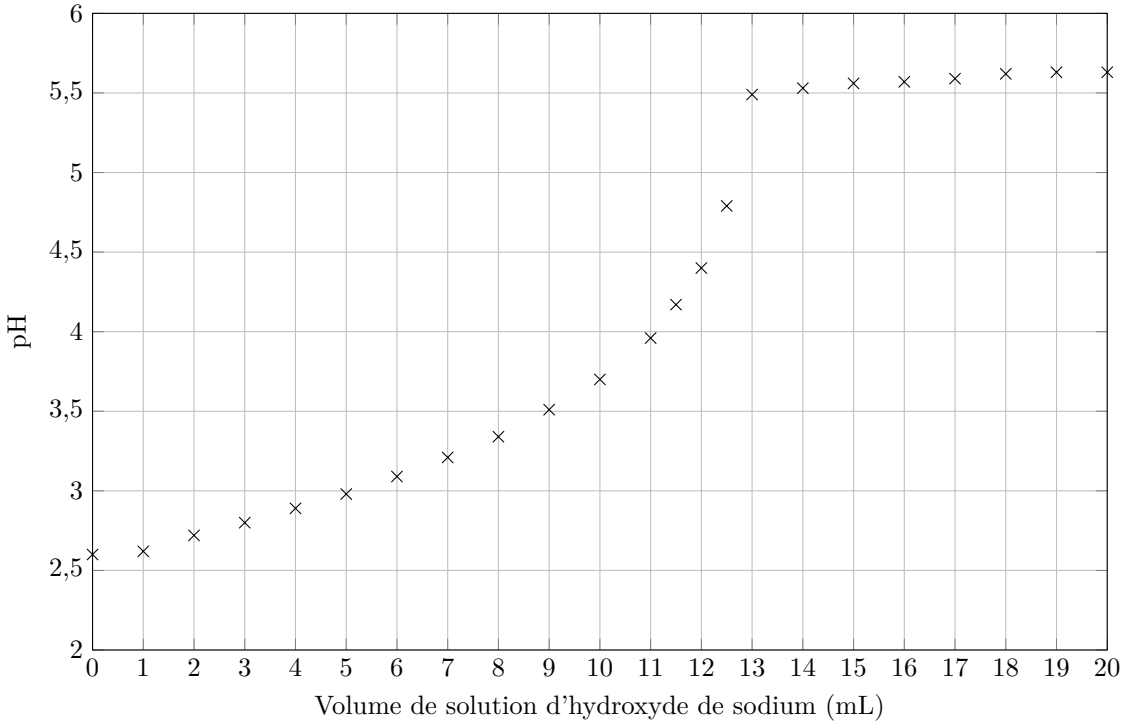


Figure 19 – Évolution du pH en fonction du volume de solution d'hydroxyde de sodium.
Coordonnées du point anguleux (V = 13,0 mL ; pH = 5,49).

Q45. Déterminer une valeur du pH de la solution S_0 à 298 K. Expliquer la non-pertinence d'un titrage direct de la glycine GH(aq) contenue dans la solution S_0 par la solution d'hydroxyde de sodium.

Lors de l'ajout de la solution de nitrate de cuivre (II), les ions $Cu^{2+}(aq)$ forment avec la glycine GH(aq) un complexe de formule $Cu(G)_2(aq)$.

Q46. Donner l'équation de la réaction modélisant la formation du complexe $Cu(G)_2(aq)$.

L'excès d'ions $Cu^{2+}(aq)$ et la formation du complexe $Cu(G)_2(aq)$ conduisent à un abaissement du pH permettant de pouvoir considérer la formation de ce complexe comme quantitative.

Q47. Écrire alors l'équation de la réaction support de ce titrage suivi sur la figure 19. Proposer une interprétation au point anguleux observé sur cette courbe de suivi par pH-métrie.

Q48. Justifier l'ajout de nitrate de cuivre (II) pour une meilleure détection de l'équivalence.

La manipulation a été réalisée plusieurs fois dans des conditions de répétabilité. L'exploitation des résultats a permis de déterminer l'incertitude-type associée à la lecture du volume équivalent : $V_e = 12,988$ mL et $u(V_e) = 0,054$ mL.

Q49. Déterminer la masse de glycine dans un comprimé, assortie d'une estimation de son incertitude-type. On négligera les incertitudes liées à l'utilisation de la verrerie de précision.

Les informations extraites de la notice du complément alimentaire permettent de conclure qu'un comprimé de 500 mg contient 98 % en masse de glycine avec une incertitude-type estimée à 3 mg.

Q50. Vérifier la compatibilité de la mesure de la masse de glycine dans un comprimé avec ce qui est indiqué sur la notice du complément alimentaire.

Références

[1] V. Craig Jordan : Tamoxifen (ici46, 474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *British Journal of Pharmacology*, 147(S1), janvier 2006.

[2] Isamu Shiina, Yoshiyuki Sano, Kenya Nakata, Masahiko Suzuki, Toshikazu Yokoyama, Akane Sasaki, Tomoko Orikasa, Tomomi Miyamoto, Masahiko Ikekita, Yukitoshi Nagahara et Yoshimune Hasome : An expeditious synthesis of tamoxifen, a representative serm (selective estrogen receptor modulator), via the three-component coupling reaction among aromatic aldehyde, cinnamyltrimethylsilane, and beta-chlorophenetole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(24):7599–7617, décembre 2007.

[3] Fatih Sirindil : *Développement de réactions catalysées à l'or et au palladium : synthèse totale d'alcaloïdes de la famille du Rhazinilam*. Theses, Université de Strasbourg, janvier 2019.

[4] Charles M. Buchanan, Norma L. Buchanan, Kevin J. Edgar, Juanelle L. Lambert, Jessica D. Posey-Dowty, Michael G. Ramsey et Michael F. Wempe : Solubilization and dissolution of tamoxifen-hydroxybutenyl cyclodextrin complexes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(10):2246–2255, octobre 2006.

[5] D. Noreña-Caro et M. Alvarez-Láinez : Experimental design as a tool for the manufacturing of filtering media based on electrospun polyacrylonitrile/ beta-cyclodextrin fibers. *International Journal on Interactive Design and Manufacturing (IJIDeM)*, 10(2):153–164, septembre 2014.

[6] Jesús Hernández-Benito, Samuel González-Mancebo, Emilio Calle, M. Pilar García-Santos et Julio Casado : A practical integrated approach to supramolecular chemistry. i. equilibria in inclusion phenomena. *Journal of Chemical Education*, 76(3):419, mars 1999.

[7] Jesús Hernández-Benito, M. Pilar García-Santos, Emma O'Brien, Emilio Calle et Julio Casado : A practical integrated approach to supramolecular chemistry iii. thermodynamics of inclusion phenomena. *Journal of Chemical Education*, 81(4):540, avril 2004.

[8] Siden Top, Anne Vessières, Guy Leclercq, Jacques Quivy, J. Tang, J. Vaissermann, Michel Huché et Gérard Jaouen : Synthesis, biochemical properties and molecular modelling studies of organometallic specific estrogen receptor modulators (serms), the ferrocifens and hydroxyferrocifens : Evidence for an antiproliferative effect of hydroxyferrocifens on both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cell lines. *Chemistry – A European Journal*, 9(21):5223–5236, octobre 2003.

[9] K.M. Doxsee et J.E. Hutchison : *Green Organic Chemistry : Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*. Thomson-Brooks/Cole, 2004.

[10] Wenjie Jessie Lu, Zeruesenay Desta et David A. Flockhart : Tamoxifen metabolites as active inhibitors of aromatase in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 131(2):473–481, mars 2011.

[11] Fadilah Fadilah, Arry Yanuar, Ade Arsianti et Retnosari Andrajati : Phenylpropanoids, eugenol scaffold, and its derivatives as anticancer. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(3):41, mars 2017.

[12] Concours et recrutements des ingénieurs et personnels techniques de recherche et de formation. *Rennes*, 2015.

[13] Rajagopal V. Sekhar, Sanjeet G. Patel, Anuradha P. Guthikonda, Marvin Reid, Ashok Balasubramanyam, George E. Taffet et Farook Jahoor : Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(3):847–853, septembre 2011.

Données

Masses molaires moléculaires

Eau	$M_{\text{eau}} = 18\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Glycine GH	$M_{\text{GH}} = 75\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Tamoxifène	$M_{\text{T}} = 564\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Eugénol	$M_{\text{E}} = 162\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

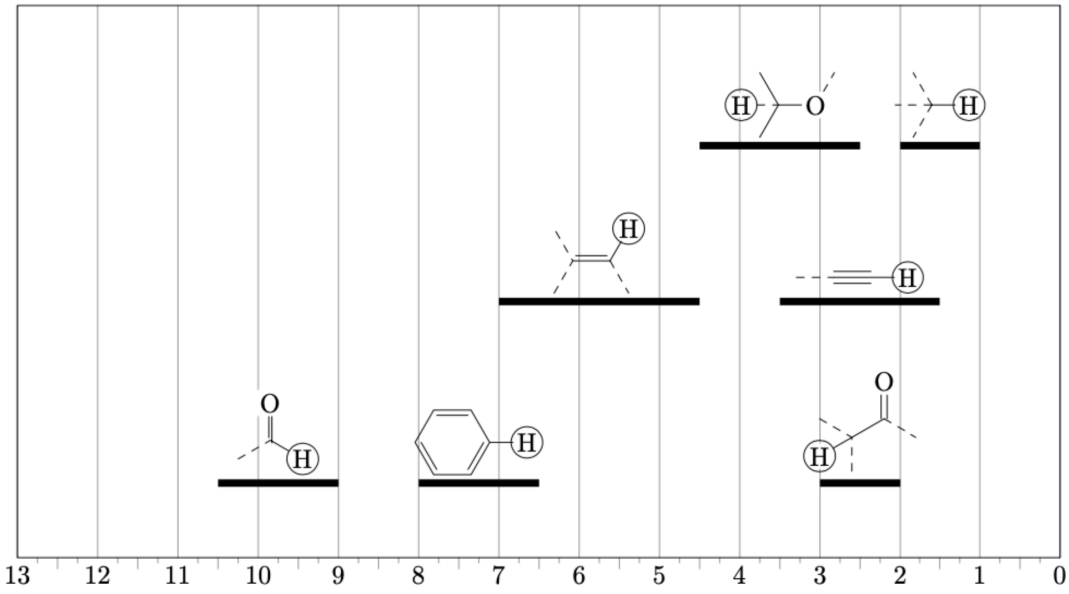
Constantes thermodynamiques d'équilibre à 298 K

Constantes d'acidité :		
- Ammonium/Ammoniac	$NH_4^+(\text{aq}) / NH_3(\text{aq})$	$\text{p}K_{\text{a}} = 9,2$
- Tertiobutanol/Tertiobutanolate	$t\text{–BuOH} / t\text{–BuO}^-$	$\text{p}K'_{\text{a}} = 16,5$
- Glycine	$GH_2^+(\text{aq}) / GH(\text{aq})$	$\text{p}K_{\text{a}_1} = 2,2$
	$GH(\text{aq}) / G^-(\text{aq})$	$\text{p}K_{\text{a}_2} = 9,6$
Constante de solubilité de $Cu(OH)_2(\text{s})$		$\text{p}K_{\text{s}} = 19$

Constante physique

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

Table de déplacements chimiques (δ en ppm) en spectroscopie RMN ^{1}H



Représentation des orbitales atomiques d

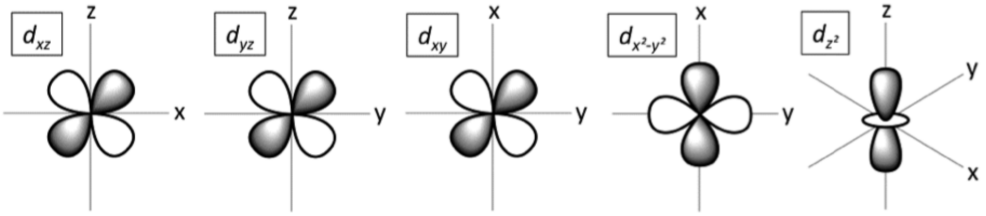


Tableau périodique des éléments

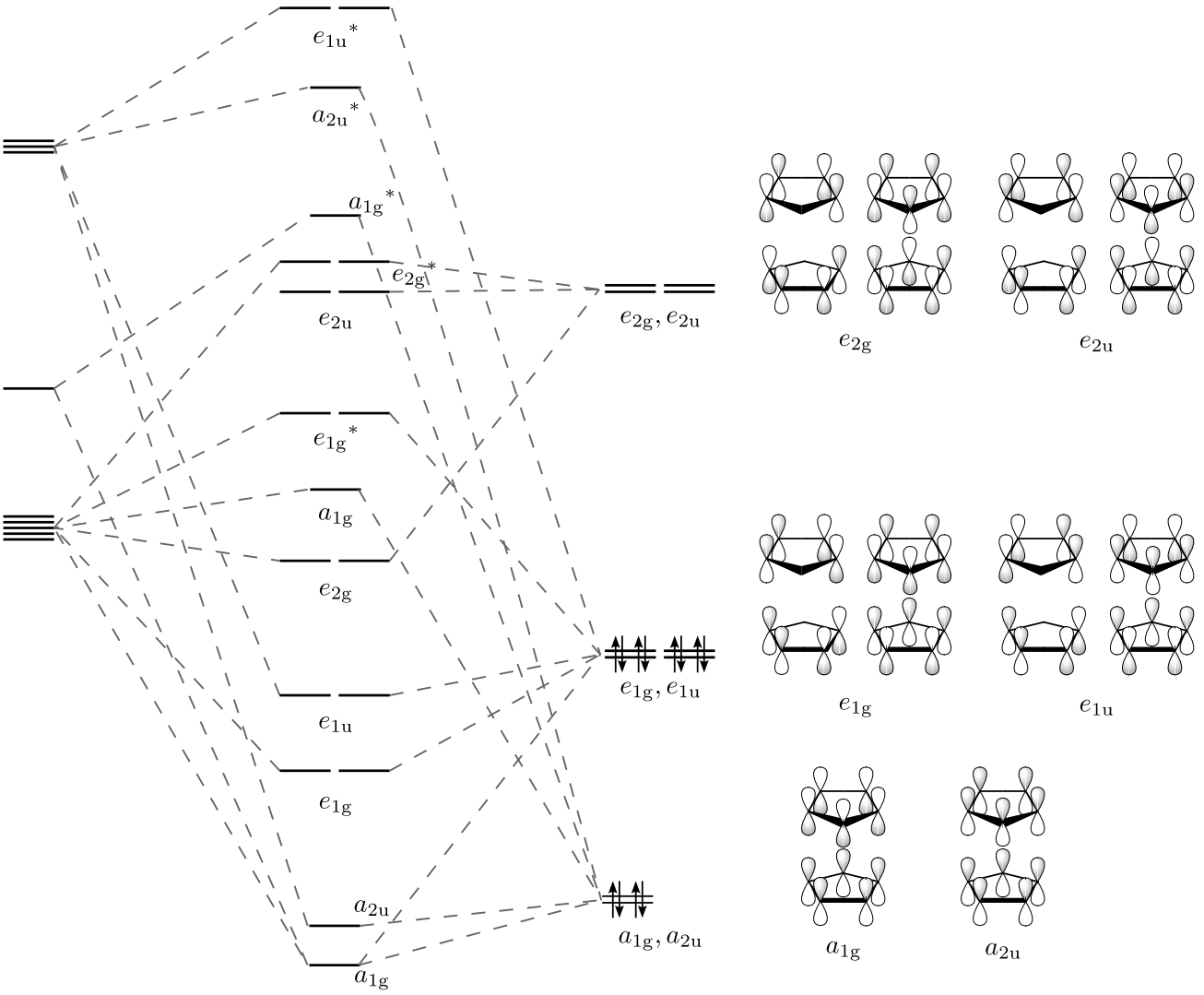
Hydrogène **1** **H** 1,008																	Hélium **2** **He** 4,00260
Lithium **3** **Li** 7	Beryllium **4** **Be** 9,01218											Bore **5** **B** 10,8	Carbone **6** **C** 12,01	Azote **7** **N** 14,01	Oxygène **8** **O** 16,00	Fluor **9** **F** 18,9984032	Néon **10** **Ne** 20,18
Sodium **11** **Na** 22,9897693	Magnésium **12** **Mg** 24,3											Aluminium **13** **Al** 26,98154	Silicium **14** **Si** 28,1	Phosphore **15** **P** 30,9737620	Soufre **16** **S** 32,1	Chlore **17** **Cl** 35	Argon **18** **Ar** 40
Potassium **19** **K** 39,098	Calcium **20** **Ca** 40,1	Scandium **21** **Sc** 44,9559	Titane **22** **Ti** 47,87	Vanadium **23** **V** 50,94	Chrome **24** **Cr** 52,00	Manganèse **25** **Mn** 54,9380	Fer **26** **Fe** 55,8	Cobalt **27** **Co** 58,9332	Nickel **28** **Ni** 58,69	Cuivre **29** **Cu** 63,5	Zinc **30** **Zn** 65,4	Gallium **31** **Ga** 69,72	Germanium **32** **Ge** 72,6	Arsenic **33** **As** 74,9216	Sélénium **34** **Se** 79,0	Brome **35** **Br** 79,9	Krypton **36** **Kr** 83,80
Rubidium **37** **Rb** 85,468	Strontium **38** **Sr** 87,6	Yttrium **39** **Y** 88,906	Zirconium **40** **Zr** 91,2	Niobium **41** **Nb** 92,9064	Molybdène **42** **Mo** 96	Technétium **43** **Tc** [98]	Ruthénium **44** **Ru** 101,1	Rhodium **45** **Rh** 102,9055	Palladium **46** **Pd** 106,4	Argent **47** **Ag** 107,868	Cadmium **48** **Cd** 112,4	Indium **49** **In** 114,82	Étain **50** **Sn** 118,7	Antimoine **51** **Sb** 121,76	Tellure **52** **Te** 127,6	Iode **53** **I** 126,90	Xénon **54** **Xe** 131,3
Césium **55** **Cs** 132,905452	Baryum **56** **Ba** 137,3	Lanthanides 57–71	Hafnium **72** **Hf** 178,5	Tantale **73** **Ta** 180,9479	Tungstène **74** **W** 184	Rhénium **75** **Re** 186,21	Osmium **76** **Os** 190	Iridium **77** **Ir** 192,22	Platine **78** **Pt** 195,1	Or **79** **Au** 196,96657	Mercure **80** **Hg** 200,6	Thallium **81** **Tl** 204,4	Plomb **82** **Pb** $2{,}1 \times 10^{2}$	Bismuth **83** **Bi** 208,9804	Polonium **84** **Po** [209]	Astate **85** **At** [210]	Radon **86** **Rn** [222]
Francium **87** **Fr** [223]	Radium **88** **Ra** [226]	Actinides 89–103	Rutherfordium **104** **Rf** [267]	Dubnium **105** **Db** [268]	Seaborgium **106** **Sg** [269]	Bohrium **107** **Bh** [270]	Hassium **108** **Hs** [277]	Meitnerium **109** **Mt** [278]	Darmstadtium **110** **Ds** [281]	Roentgenium **111** **Rg** [282]	Copernicium **112** **Cn** [285]	Nihonium **113** **Nh** [286]	Flérovium **114** **Fl** [289]	Moscovium **115** **Mc** [289]	Livermorium **116** **Lv** [293]	Tennesse **117** **Ts** [294]	Oganesson **118** **Og** [294]

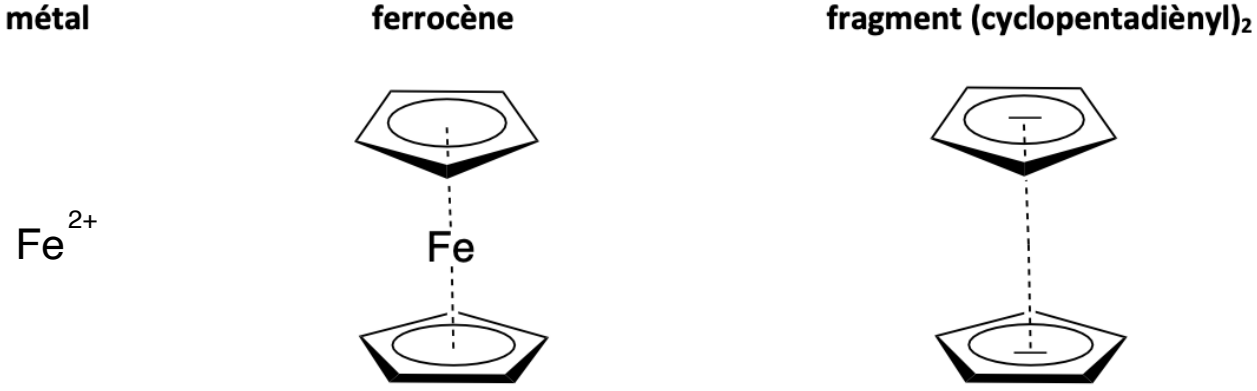
Lanthanides	Lanthane **57** **La** 138,91	Cérium **58** **Ce** 140,12	Praséodyme **59** **Pr** 140,9077	Néodyme **60** **Nd** 144,2	Prométhium **61** **Pm** [145]	Samarium **62** **Sm** 150	Europium **63** **Eu** 152,0	Gadolinium **64** **Gd** 157	Terbium **65** **Tb** 158,925	Dyprosium **66** **Dy** 162,50	Holmium **67** **Ho** 164,9303	Erbium **68** **Er** 167,26	Thulium **69** **Tm** 168,9342	Ytterbium **70** **Yb** 173	Lutecium **71** **Lu** 174,967
Actinides	Actinium **89** **Ac** [227]	Thorium **90** **Th** 232,04	Protactinium **91** **Pa** 231,0359	Uranium **92** **U** 238,0289	Neptunium **93** **Np** [237]	Plutonium **94** **Pu** [244]	Américium **95** **Am** [243]	Curium **96** **Cm** [247]	Berkélium **97** **Bk** [247]	Californium **98** **Cf** [251]	Einsteinium **99** **Es** [252]	Fermium **100** **Fm** [257]	Mendélévium **101** **Md** [258]	Nobélium **102** **No** [259]	Lawrencium **103** **Lr** [266]

← Masse atomique relative (d'après CIAAW, Atomic weights of the elements 2020)

Annexe

Diagramme d'orbitales moléculaires du ferrocène Fe(cyclopentadiènyle)$_2$.





◇ Fin ◇

X010 - 30 janvier 2025 - 10:53:49

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

- Second principe : enthalpie libre, potentiel chimique et équilibre chimique
- Bases de Python : expressions, types, instructions, fonctions
- Changements de phase de corps purs et mélanges binaires
- Réactions acide-base
- Mesures et incertitudes

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