

Centrale PC 2025 - Chimie

Corrigé

proposé sur [Tout pour CPGérer](#) - corrigé par A. Cornet - Version de octobre 2026



Ce corrigé peut contenir des erreurs. Merci de les notifier à tout.pour.cpgerer@gmail.com.

A Synthèse du Tamoxifène

Q.1. Prévoir le nombre de stéréoisomères de configuration possibles pour le Tamoxifène. Établir le descripteur stéréochimique du centre stéréogène du Tamoxifène.

Solution :

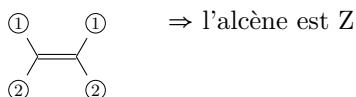
Rapport du jury

Beaucoup trop de candidats sont perturbés par le fait que la molécule ne présente aucun carbone asymétrique.

Le centre stéréogène est la double liaison centrale du Tamoxifène. Il y a alors deux stéréoisomères possibles (alcène Z ou E).

D'après les règles de Cahn, Ingold et Prelog :

- à droite : C-(CCC) est prioritaire par rapport à C-CH₂
- à gauche : C-C-C-C-O est prioritaire par rapport à C-C-C-C-H.



A.I Synthèse totale du Tamoxifène

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

Solution : On réalise une aldolisation à l'aide d'éthanal et d'une base comme la soude.

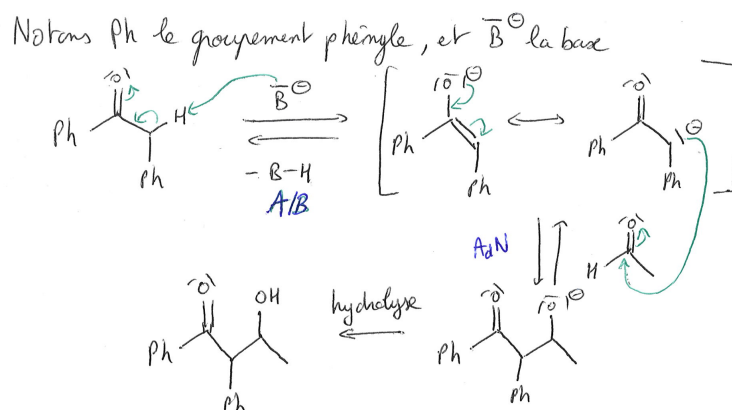
Remarque

Le pK_a de **1** est plus bas que d'habitude (17,7 contre 25 habituellement) car le carbanion est stabilisé par le groupement phényle.

L'utilisation de soude permettrait de mélanger **1** et l'éthanal en même temps mais ne déprotonner que **1**. Si on utilise le LDA, on a un fort risque d'aldolisation de l'énolate de l'éthanal sur la cétone de **1**.

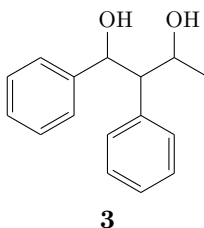
Q.3. Proposer un mécanisme réactionnel modélisant cette transformation à l'échelle submicroscopique.

Solution :



Q.4. Proposer la représentation topologique du composé **3** sans tenir compte de la stéréochimie. Nommer le type de transformation mise en jeu.

Solution : Il y a eu réduction de la cétone de **2** en alcool. On obtient alors le composé **3**.



Q.5. Proposer des conditions opératoires pour l'obtention de **4a** et **4b** à partir de **3a** et **3b** respectivement.

Solution : Une acétalisation a été réalisée. Pour cela, on utilise :

- la propanone : cétone permettant l'acétalisation du diol **3**
- APTS (acide para-toluènesulfonique) : catalyseur acide
- Cyclohexane : solvant
- Montage de Dean-Stark : montage spécifique permettant de déplacer l'équilibre de l'acétalisation

Rapport du jury

Les conditions d'acétalisation sont, à l'inverse de l'aldolisation, moins bien connues : oubli fréquent de la catalyse acide ou bien de la propanone.

L'utilisation d'un Dean-Stark avec un solvant adapté (formant un hétéroazéotrope avec l'eau) a été valorisée.

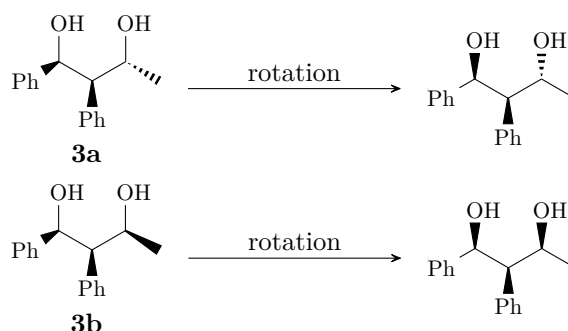
Q.6. Dédire de cette étude les représentations de Cram de **3a** et **3b**.

Solution :

Rapport du jury

La représentation spatiale (vue de Cram) des espèces de façon claire est assez rare. On rappelle ici qu'il est préférable de représenter la chaîne carbonée principale dans le plan de la feuille et de disposer les substituants de part et d'autre de ce plan.

Il faut remettre dans le plan la chaîne carbonée principale.



Q.7. 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.

Solution : Cette étape permet un pré-séchage de la phase organique (diminution de la quantité d'eau).

Remarque

- Le mot « lavage » ne colle pas car aucune molécule présente dans la phase organique (il n'y a que **3**) ne va dans la phase aqueuse.
- Le mot « relargage » a été accepté mais n'est pas exact. Le relargage consiste en l'ajout d'une solution salée pour diminuer la solubilité des molécules organiques dans la phase aqueuse. Mais ici, si on avait pas cette étape, on aurait pas de problème de molécule organique dans la phase aqueuse vu qu'il n'y aurait pas de phase aqueuse.
- Le mot « pré-séchage » est plus exact : par la forte présence d'ions, l'eau résiduelle présente dans la phase organique migre en phase aqueuse. D'où la notion de pré-séchage, c-à-d de diminution de la quantité d'eau de la phase organique.

Les composés **3a** et **3b** sont des diastéréoisomères donc ont des propriétés physiques différentes. Ainsi, ils peuvent être séparés par chromatographie.

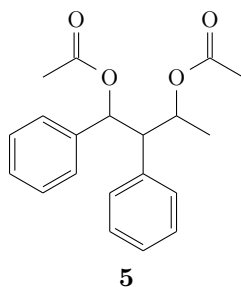
Q.8. Déterminer une valeur des rendements de formation des espèces chimiques **3a** et **3b** à partir de **2**.

Solution : Le réactif limitant est le composé **2**. Ainsi :

$$r_{\mathbf{3a}} = \frac{n_{\mathbf{3a}}}{n_{\mathbf{2}}} = \frac{m_{\mathbf{3a}}}{n_{\mathbf{2}}M_{\mathbf{3}}} = \frac{1,32}{8,32 \cdot 10^{-3} \times 242} = 66 \% \quad \& \quad r_{\mathbf{3b}} = \frac{m_{\mathbf{3b}}}{n_{\mathbf{2}}M_{\mathbf{3}}} = \frac{0,451}{8,32 \cdot 10^{-3} \times 242} = 22 \%$$

Q.9. Représenter le composé **5** sans tenir compte de la stéréochimie.

Solution : Comme l'anhydride éthanoïque a été utilisé à plus de 2 équivalents, les deux alcools ont réagi pour former un ester.

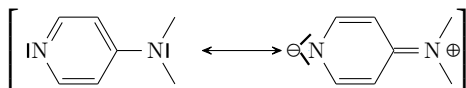


Rapport du jury

L'excès d'anhydride acétique laissait sous-entendre que les deux groupes hydroxyles allaient subir une réaction d'estérification, ce qui n'a pas forcément été bien compris pour la majorité des candidats.

Q.10. Identifier, en justifiant, le site nucléophile de la DMAP mis en jeu lors de cette activation.

Solution : On peut écrire la forme mésomère suivante :



Ainsi, le site nucléophile est l'azote dans le cycle.

Q.11. Représenter le composé **7** et proposer un mécanisme réactionnel pour modéliser sa formation à partir de **6**.

Solution : On réalise une saponification.

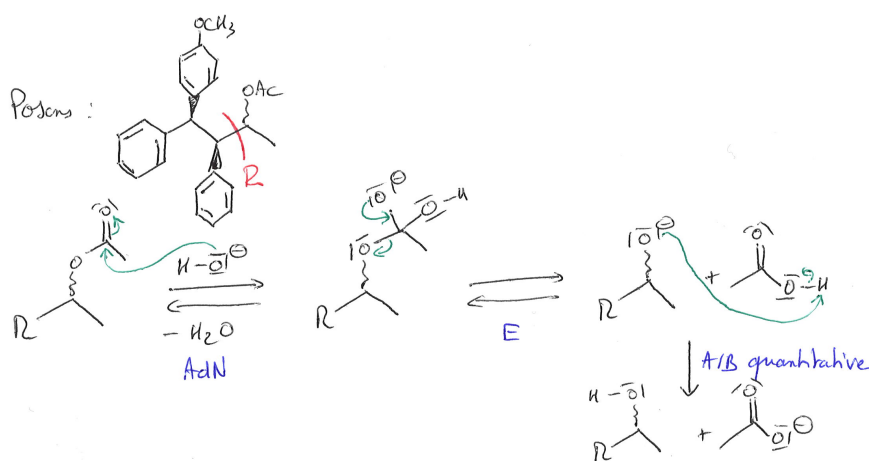
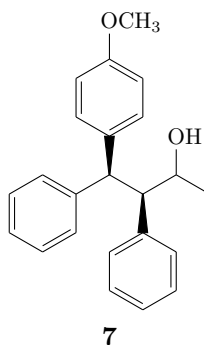
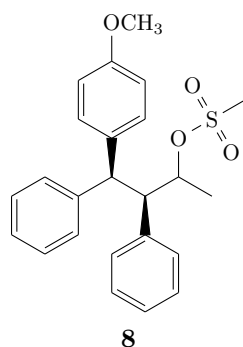


FIGURE 2 – Mécanisme de saponification de **6**



Q.12. Représenter une structure pour le composé **8**. Indiquer l'intérêt de l'étape **7** $\longrightarrow$ **8**. Préciser le rôle de la triéthylamine Et_3N .

Solution : On a réalisé une activation électrophile de l'alcool via la formation d'un mésylate.



La triéthylamine est une base faible non nucléophile permettant d'éviter la formation de HCl, un gaz dangereux.

Q.13. Représenter les stéréoisomères de configuration de **6** qui ont respectivement conduit à la formation des composés **9a** et **9b**. Justifier.

Solution : L'élimination se fait selon une conformation de type anti, donc

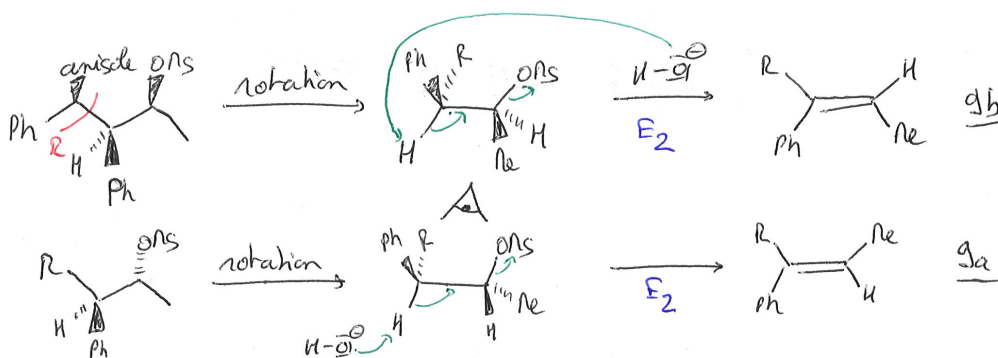


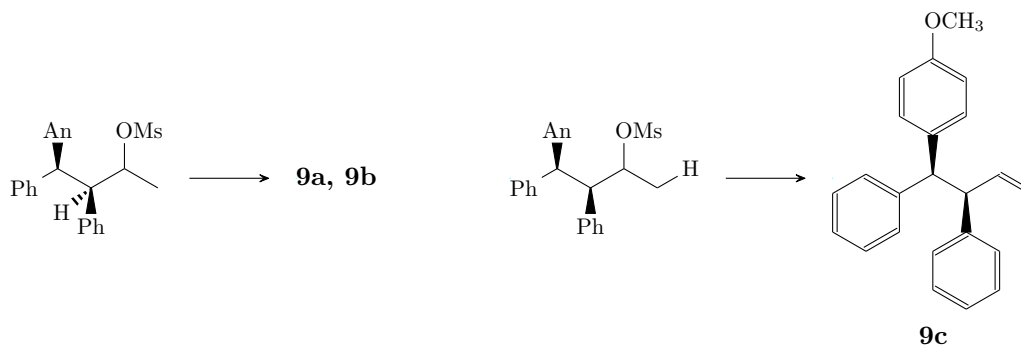
FIGURE 3 – Représentation spatiale

Rapport du jury

Question assez délicate car il faut bien visualiser la position relative des groupes qui subit la réaction d'élimination selon un mécanisme de type E2. Peu de candidats ont répondu correctement et encore moins ont su justifier proprement à l'aide de représentations spatiales correctes.

Q.14. Représenter la structure du composé **9c**. Identifier le dérivé éthylénique obtenu, *a priori*, majoritairement.

Solution : Le passage **8** $\longrightarrow$ **9** est une élimination. Or, il y a deux carbones en alpha du groupe partant possédant un H.



en notant *Am* le groupement anisole.

D'après les règles de Saytzev, le composé obtenu majoritairement est : celui dont la double liaison est conjuguée avec le groupement phényle (**9a** ou **9b**), et de stéréodescripteur *E*, c'est-à-dire le composé **9a**.

Q.15. 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**.

Solution :

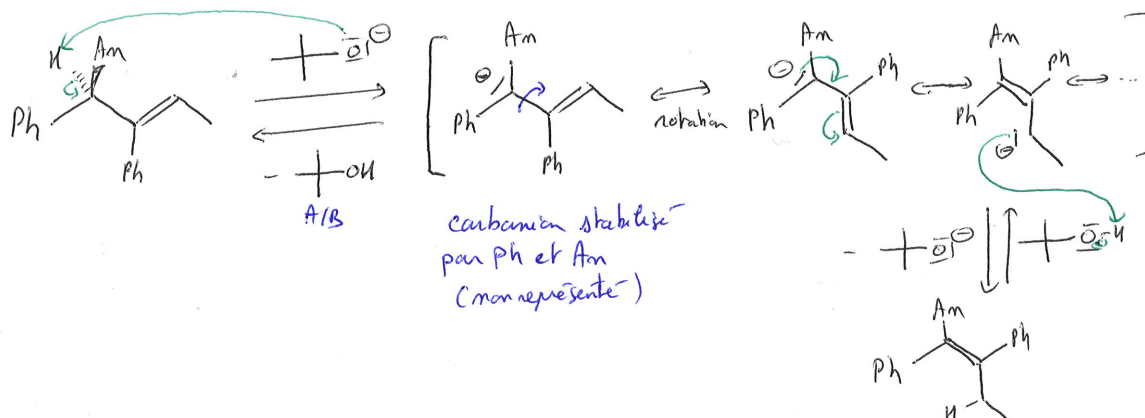
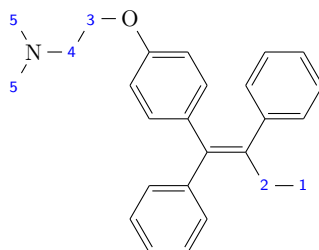


FIGURE 4 – Mécanisme **9** $\longrightarrow$ **10**

Le rendement (48 %) est faible car la déprotonation est assez dure (gêne stérique et pK_a *a priori* plus grand que $t\text{BuOK}$), mais pas affreux car le produit est très stable : toutes les doubles liaisons sont conjuguées.

Q.16. Montrer que les résultats du spectre RMN ^1H fournis sont en accord avec la structure du Tamoxifène.

Solution :



δ (ppm)	Attribution	Justification
3,87	3	2H, triplet car couple avec 4 et $^3J = 5,7$ Hz avec 4. De plus, plus déblindé que 4 car $\chi(O) > \chi(N)$
2,60	4	2H, triplet et $^3J = 5,7$ Hz car couple avec 3
2,38	2	2H, quadruplet et $^3J = 7,5$ Hz car couple avec 1
2,23	5	6H, singulet
0,85	1	3H, triplet et $^3J = 7,5$ Hz car couple avec 2

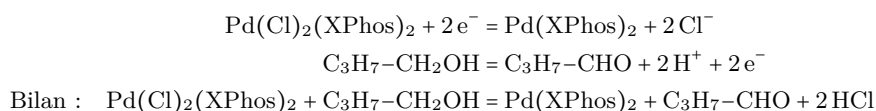
A.II Amélioration de la stéréosélectivité de la synthèse du Tamoxifène

Q.17. Expliquer le rôle du butan-1-ol dans le couplage de Suzuki.

Solution : Le butan-1-ol sert à former le catalyseur à partir du précurseur de catalyseur.

Remarque

On a une réduction du palladium par l'oxydation du butan-1-ol.



Q.18. Nommer les étapes 1, 2 et 4.

Solution :

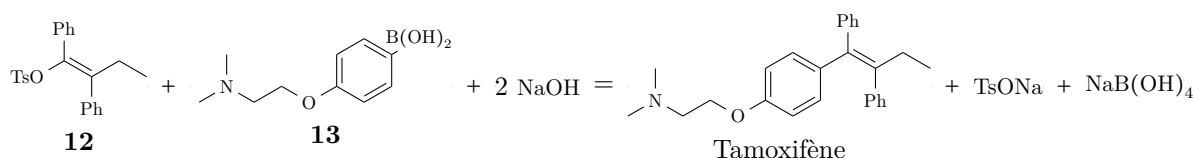
- Étape 1 : Addition oxydante
- Étape 2 : Substitution de ligand
- Étape 4 : Élimination réductrice

Q.19. Établir l'équation de la réaction modélisant le couplage des synthons **12** et **13** de la figure 6.

Solution :

Rapport du jury

REMARQUE DU PROFESSEUR : Attention à ne pas écrire R_1 et R_2 , mais à bien remplacer par **12** et **13**.



B Formulation et amélioration de l'efficacité du principe actif

B.I Formulation du Tamoxifène

B.I.1 Solubilisation du Tamoxifène en milieu biologique

Q.20. 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).

Solution :

- La température de 37°C et le pH de 6 servent à reproduire les conditions dans le corps humain.
- *Observation* : Le Tamoxifène libre est très peu soluble, alors que le Tamoxifène encapsulé l'est beaucoup plus. On observe aussi que plus il y a de cyclodextrine, plus la solubilité est grande.
- *Interprétation* : Le Tamoxifène libre est une molécule organique possédant une grande partie apolaire (cycles benzyliques), d'où sa faible solubilité dans l'eau.

A l'inverse, la cyclodextrine l'est beaucoup vu le grand nombre de groupes hydroxyles (faisant des ponts hydrogène).

Ainsi, l'encapsulation permet de donner une « coque » hydrosoluble au Tamoxifène, d'où l'augmentation drastique de solubilité.

Q.21. 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.

Solution : On dispose de 422 mg de Tamoxifène dans 14 mL d'eau.

Rapport	1 : 2.4	1 : 3.5	1 : 7.1
Pourcentage de dissolution (%)	40	56	67
Masse solubilisée (en mg dans 14 mL d'eau)	168.8	236.3	282.7
Solubilité (en g/L)	12.1	16.9	20.2

La solubilité augmente car en ajoutant de plus en plus de cyclodextrine on déplace l'équilibre de complexation.

B.I.2 Encapsulation du Tamoxifène dans le captisol

Q.22. Estimer une valeur de la constante thermodynamique d'équilibre K_1° associée à la réaction d'encapsulation à 298 K.

Solution : Au croisement entre les deux courbes de la figure 10.ii. on a $[T] = [T-C]$, et on lit $pC = 3$.
Ainsi,

$$K_1^\circ = \frac{[T-C]c^\circ}{[T][C]} = 10^{pC} = 10^3$$

Q.23. Déterminer une valeur de r qui permettrait d'obtenir une solution de concentration en quantité de matière totale en Tamoxifène $C_T = 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ contenant 99 % de principe actif assimilable.

Solution :

Espèce	T	C	T-C
État initial	C_T	rC_T	0
Équilibre	$0.01C_T$	$(r - 0.99)C_T$	$0.99C_T$

Tableau d'avancement

Comme à l'état final, on est à l'équilibre, alors :

$$K_1^\circ = \frac{0.99C_T}{0.01C_T(r - 0.99)C_T} \Rightarrow (r - 0.99)C_T = \frac{99}{K_1^\circ} \Rightarrow r = \frac{99}{K_1^\circ C_T} + 0.99 = 99.99$$

Rapport du jury

Cette question n'a donné lieu qu'à très peu de bonnes réponses, les candidats confondant souvent état initial et état final.

L'établissement d'un tableau d'avancement est une aide précieuse pour répondre à ce type de question.

Q.24. Établir l'expression du pourcentage de Tamoxifène libre (T) en fonction de $pC = -\log\left(\frac{[C]}{c^\circ}\right)$. 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 $pK = -\log(K_1^\circ)$ données.

Solution : Deux équations importantes :

$$\begin{aligned} - C_T &= [T] + [T-C] \\ - K_1^\circ &= \frac{[T-C]c^\circ}{[T][C]} \end{aligned}$$

Pour trouver la concentration en Tamoxifène libre :

$$C_T = [T] + \frac{K_1^\circ [T][C]}{c^\circ} \Rightarrow \frac{[T]}{C_T} = \frac{1}{1 + K_1^\circ \frac{[C]}{c^\circ}} = \frac{1}{1 + 10^{-pK-pC}}$$

Pareillement pour la concentration en Tamoxifène encapsulé :

$$C_T = \frac{C_T}{1 + 10^{-pK-pC}} + [T-C] \Rightarrow \frac{[T-C]}{C_T} = 1 - \frac{1}{1 + 10^{-pK-pC}} = \frac{10^{-pK-pC}}{1 + 10^{-pK-pC}}$$

Ainsi :

```
def f(pC, pK):
    return 1/(1 + 10**(-pK-pC))

def g(pC, pK):
    return 10**(-pK-pC)/(1 + 10**(-pK-pC))
```

Rapport du jury

Si l'établissement de l'expression du pourcentage de Tamoxifène libre pose parfois problème, la syntaxe Python attendue ici est maîtrisée par la plupart des candidats.

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

Q.25. Montrer que ΔA peut se mettre sous la forme : $\Delta A = \Delta \varepsilon l[S-ACD]$ où $[S-ACD]$ est la concentration en quantité de matière de S-ACD à l'équilibre. Expliciter $\Delta \varepsilon$.

Solution :

Espèce	S	ACD	S-ACD
État initial	$[S]_0$	$[ACD]_0$	0
Équilibre	$[S]_0 - [S-ACD]$	$[ACD]_0 - [S-ACD]$	$[S-ACD]$
		$\underbrace{\hspace{1.5cm}}_{\approx [ACD]_0}$	

Tableau d'avancement

Ainsi, par la loi de Beer-Lambert :

$$\begin{aligned} - A_0 &= \varepsilon_S l[S]_0 + \varepsilon_{ACD} l[ACD]_0 \\ - A &= \varepsilon_S l[S] + \varepsilon_{ACD} l[ACD] + \varepsilon_{S-ACD} l[S-ACD] = \varepsilon_S l([S]_0 - [S-ACD]) + \varepsilon_{ACD} l[ACD]_0 + \varepsilon_{S-ACD} l[S-ACD] \end{aligned}$$

Finalement :

$$\Delta A = \underbrace{(\varepsilon_{S-ACD} - \varepsilon_S)}_{\Delta \varepsilon} l[S-ACD]$$

Q.26. Établir la relation :

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

Solution : On utilise le tableau d'avancement précédent et l'expression de la constante d'équilibre :

$$\begin{aligned} K_2^\circ &= \frac{[\text{S-ACD}]c^\circ}{([\text{S}]_0 - [\text{S-ACD}])([\text{ACD}]_0)} \\ \Rightarrow K_2^\circ [\text{ACD}]_0 [\text{S}]_0 - K_2^\circ [\text{ACD}]_0 [\text{S-ACD}] &= [\text{S-ACD}]_0 c^\circ \\ \Rightarrow [\text{S-ACD}] &= \frac{K_2^\circ [\text{ACD}]_0 [\text{S}]_0}{c^\circ + K_2^\circ [\text{ACD}]_0} \end{aligned}$$

Q.27. Montrer que le tracé de $\frac{[\text{ACD}]_0}{\Delta A}$ en fonction de $[\text{ACD}]_0$ permet d'accéder à une valeur numérique de la constante thermodynamique d'encapsulation K_2° à 298 K.

Solution : Par les deux questions précédentes, on a :

$$\begin{aligned} \frac{[\text{ACD}]_0}{\Delta A} &= \frac{[\text{ACD}]_0}{\Delta \varepsilon l [\text{S-ACD}]} && \text{par Q.25} \\ &= \frac{[\text{ACD}]_0}{\Delta \varepsilon l \frac{K_2^\circ [\text{ACD}]_0 [\text{S}]_0}{c^\circ + K_2^\circ [\text{ACD}]_0}} && \text{par Q.26} \\ &= \frac{c^\circ + K_2^\circ [\text{ACD}]_0}{\Delta \varepsilon l K_2^\circ [\text{S}]_0} \\ \underbrace{\frac{[\text{ACD}]_0}{\Delta A}}_y &= \underbrace{\frac{c^\circ}{\Delta \varepsilon l K_2^\circ [\text{S}]_0}}_b + \underbrace{\frac{1}{\Delta \varepsilon l [\text{S}]_0}}_a \underbrace{[\text{ACD}]_0}_x \end{aligned}$$

La régression linéaire de $\frac{[\text{ACD}]_0}{\Delta A}$ en fonction de $[\text{ACD}]_0$ permet d'obtenir les coefficients a et b .

On déduit $K_2^\circ = \frac{ac^\circ}{b}$.

Q.28. Discuter le modèle utilisé. Déterminer une valeur de la constante thermodynamique d'équilibre K_2° à 298 K.

Solution :

- *Discussion du modèle :* Les écarts normalisés sont tous compris entre -2 et 2, et ils sont aléatoirement répartis autour du 0, ce qui confirme le modèle.
- Par la question précédente, on a $K_2^\circ = \frac{ac^\circ}{b} = \frac{-22.92914}{-0.008382} = 2.74 \times 10^3$

Rapport du jury

Pour avoir l'intégralité des points, les candidats devaient discuter de l'adéquation entre les mesures et le modèle en utilisant les écarts normalisés fournis ou, au minimum, en précisant que la répartition des points expérimentaux est aléatoire autour de la droite moyenne.

Q.29. 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.

Solution : Notons T_3 et T_4 les températures respectivement associées à K_3° et K_4° .

— D'une part, on a :

$$\begin{aligned}\frac{K_3^\circ}{K_4^\circ} &= \frac{\exp\left(-\frac{\Delta_r H^\circ}{RT_3} + \frac{\Delta_r S^\circ}{R}\right)}{\exp\left(-\frac{\Delta_r H^\circ}{RT_4} + \frac{\Delta_r S^\circ}{R}\right)} = \exp\left(-\frac{\Delta_r H^\circ}{RT_3} + \frac{\Delta_r H^\circ}{RT_4}\right) \\ \Rightarrow \ln\left(\frac{K_3^\circ}{K_4^\circ}\right) &= \frac{\Delta_r H^\circ}{R} \left(\frac{1}{T_4} - \frac{1}{T_3}\right) \\ \Rightarrow \Delta_r H^\circ &= \frac{R \ln\left(\frac{K_3^\circ}{K_4^\circ}\right)}{\left(\frac{1}{T_4} - \frac{1}{T_3}\right)} = -116 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}\end{aligned}$$

On retrouve bien que la réaction est exothermique, c'est-à-dire favorisée à basse température.

— En réinjectant dans K_3° , on a :

$$\Delta_r H^\circ - T_3 \Delta_r S^\circ = -RT_3 \ln(K_3^\circ) \Rightarrow \Delta_r S^\circ = R \ln(K_3^\circ) + \frac{\Delta_r H^\circ}{T_3} = -58 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Ce qui est cohérent car le désordre diminue au cours de la réaction.

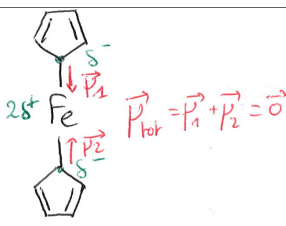
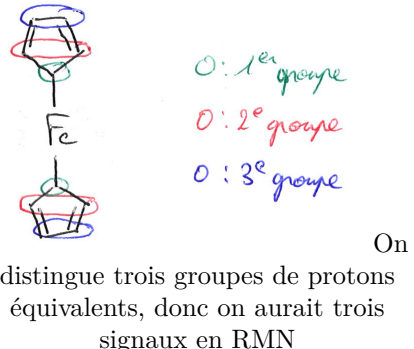
B.II Amélioration de l'action cytotoxique du principe actif

Q.30. Expliquer dans quelle mesure les caractérisations expérimentales ont permis de valider ou d'invalidier la structure initialement proposée.

Solution :

Rapport du jury

REMARQUE DU PROFESSEUR : A mon avis, il fallait aussi montrer que les caractérisations expérimentales n'entraient pas en contradiction avec la structure actuelle.

Caractérisation expérimentale	Modèle (i)	Modèle (ii)
$\vec{\mu} = \vec{0}$		On a bien $\vec{\mu} = \vec{0}$
1 signal en RMN		La molécule étant symétrique, tous les protons sont équivalents : 1 seul signal en RMN

Finalement, c'est la RMN qui a permis d'invalider la structure initiale.

Q.31. Représenter la configuration électronique du cation Fe^{2+} dans son état fondamental.

Solution : D'après le principe d'exclusion de Pauli et la règle de Klechkovski, la configuration électronique à l'état fondamental :

- de Fe est : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^6$;
- de Fe^{2+} est : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^6$.

Q.32. Proposer une interaction orbitale mettant en avant le caractère σ -donneur du ligand cyclopentadiényle.

Solution :

Remarque

Pour ces deux questions, la majorité de la réponse se trouve dans le diagramme complet disponible en annexe, en lisant les pointillés.

- La seule orbitale du ligand capable d'effectuer un recouvrement σ , c'est invariant par rotation selon l'axe (Oz), est l'orbitale **A2**.
- Le recouvrement étant axial, l'orbitale de Fe^{2+} impliquée dans cette interaction est $3d_{z^2}$.
- Finalement, l'interaction entre l'orbitale **A2** et $3d_{z^2}$ met en avant le caractère σ -donneur (interaction axiale avec une orbitale pleine du ligand) du ligand cyclopentadiényle.

On peut aussi proposer l'orbitale $4s$.

Remarque

On parle des HO dans la question du dessous, donc forcément c'était la HO-1 impliquée dans cette question.

Q.33. Identifier d'autres interactions possibles entre les orbitales atomiques du cation métallique Fe^{2+} et les orbitales moléculaires les plus hautes occupées du ligand cyclopentadiényle.

Solution :

Remarque

D'après le diagramme en annexe, on observe que les HO interagissent avec des orbitales $3d$ et $4p$. Reste à trouver lesquelles.

- Pour l'orbitale **E1a**, on constate un recouvrement non nul avec l'orbitale $3d_{yz}$ et l'orbitale $4p_y$.
- Pour l'orbitale **E1b**, on constate un recouvrement non nul avec l'orbitale $3d_{xz}$ et l'orbitale $4p_x$.

On en déduit que le ligand cyclopentadiényle est aussi un ligand π -donneur.

Remarque

D'après le diagramme en annexe, on observe que les orbitales **E2a** et **E2b** interagissent avec certaines orbitales d , ce qui montre aussi que le ligand cyclopentadiényle est un ligand π -accepteur.

Q.34. 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.

Solution : 6 électrons proviennent de Fe^{2+} et 12 des ligands cyclopentadiényle, donc il y a 18 électrons à placer sur le diagramme d'OM fourni en annexe. La configuration électronique du ferrocène dans son état fondamental est alors :

$$(a_{1g})^2(a_{2u})^2(e_{1g})^4(e_{1u})^4(e_{2g})^4(a_{1g})^2$$

Il est expliqué que « le cycle aromatique joue le rôle de nucléophile » et que « dans le cas du ferrocène, l'acylation est observée sans acide de Lewis ».

En effet, on observe que la HO du ferrocène (a_{1g}) est bien plus haute en énergie que la HO du cyclopentadiène (assimilée à la HO du fragment (cyclopentadiényle)₂ la e_{1g} et e_{1u}). Ainsi, le ferrocène est bien plus nucléophile que le cyclopentadiène, d'où sa réactivité bien plus importante.

Il y a accord entre le modèle quantique et la réactivité du ferrocène dans l'acylation de Friedel-Crafts.

Remarque

Selon [Orbimol](#), la HO du ferrocène a une énergie de -3,6 eV, et le cyclopentadiène de -9,1 eV.

Ce qui confirme *a posteriori* l'hypothèse effectuée ci-dessus.

C Étude cinétique de l'action inhibitrice du Tamoxifène

Q.35. Établir les deux expressions :

$$\frac{[E]}{[ES]} = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1[S]} \quad \text{et} \quad \frac{[E]}{[ET]} = \frac{k_{-3} + k_4}{k_3[T]}$$

Solution : Les durées de vie de ES et ET étant supposées très courtes, on peut leur appliquer l'AEQS.

— AEQS sur ES :

$$0 = \frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES] \Rightarrow \frac{[E]}{[ES]} = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1[S]}$$

— AEQS sur ET :

$$0 = \frac{d[ET]}{dt} = k_3[E][T] - k_{-3}[ET] - k_4[ET] \Rightarrow \frac{[E]}{[ET]} = \frac{k_{-3} + k_4}{k_3[T]}$$

Q.36. Exprimer la relation de conservation de la concentration en quantité de matière du récepteur à œstrogène au cours du temps.

Solution : Par conservation de la quantité de matière du récepteur à œstrogène entre l'instant initial et l'instant t :

$$[E]_0 = [E] + [ES] + [ET]$$

Q.37. 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.

Solution : Par définition de la vitesse de formation du composé P :

$$v = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]$$

Il suffit d'exprimer $[ES]$ à l'aide des questions précédentes :

$$\begin{aligned}
 [E]_0 &= [E] + [ES] + [ET] \\
 &= [E] + [ES] + [ES] + \frac{k_3[T]}{k_{-3} + k_4} [E] && \text{expression de } [ET] \\
 &= \frac{k_{-1} + k_2}{k_1[S]} [ES] + [ES] + \frac{k_3[T]}{k_{-3} + k_4} \frac{k_{-1} + k_2}{k_1[S]} [ES] \\
 \Rightarrow [ES] &= \frac{[E]_0}{1 + \left(1 + \frac{k_3[T]}{k_{-3} + k_4}\right) \frac{k_{-1} + k_2}{k_1[S]}}
 \end{aligned}$$

D'où :

$$v = \frac{k_2[E]_0}{1 + \left(1 + \frac{k_3[T]}{k_{-3} + k_4}\right) \frac{k_{-1} + k_2}{k_1[S]}}$$

Q.38. Montrer que le modèle proposé rend bien compte de l'action inhibitrice du Tamoxifène.

Solution : Si $[T]$ augmente, alors la vitesse est diminuée, donc il y a diminution de la quantité de P produite, d'où l'effet inhibiteur.

Q.39. 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.

Solution :

Remarque

En discrétisant l'équation $\frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]$, on a :

$$\frac{[P](t + \Delta t) - [P](t)}{\Delta t} = k_2[ES]$$

Soit en informatique, c'est-à-dire avec des indices i et en notant h le pas de temps :

$$P[i + 1] = P[i] + h \times k_2 \times ES[i]$$

On peut ainsi écrire le code suivant :

```

N = int(duree/h)
for i in range(N):
    t[i+1] = t[i] + h
    P[i+1] = P[i] + h*k2*ES[i]
```

Une autre possibilité utilisant une boucle **while** (plus intuitive sur la boucle) :

```

# Initialisation implicite dans le sujet
t = [0]
P = [0]

# Code à écrire
while t[-1] < duree :
    t.append(t[-1] + h)
    P.append(P[-1] + h*k2*ES[-1])
```

D Étude d'autres principes actifs

D.I Extraction de l'eugénol

Q.40. Attribuer les espèces physico-chimiques aux domaines I à IV du diagramme binaire. Préciser, pour chaque domaine, le nombre de phases.

Solution : On a un diagramme avec hétéroazéotrope, c'est-à-dire une miscibilité nulle.

Domaine	Composition	Nb de phases
I	eau (l,pur) + eugénol (l,pur)	2
II	eau (l,pur) + vapeur	2
III	eugénol (l,pur) + vapeur	2
IV	vapeur	1

Q.41. Indiquer les espèces physico-chimiques contenues dans le distillat. Proposer une justification à son aspect laiteux.

Solution : Vu que l'on a un diagramme binaire à miscibilité nulle, le distillat a la composition de l'hétéroazéotrope $x_H = 0,2$ %.

Remarque

Cf schéma dans le cours si cette affirmation n'est pas claire.

On a un aspect laiteux car l'hétéroazéotrope contient majoritairement de l'eau et quelques gouttes d'eugénol.

Remarque

C'est le même effet que le Ricard. C'est trouble car les petites gouttes diffusent la lumière.

Rapport du jury

Il s'agissait de repérer que le distillat avait nécessairement la composition de l'hétéroazéotrope (souvent confondu avec un homoazéotrope). Cela a été correctement perçu dans 30 % des copies.

En revanche, l'aspect laiteux est lié à la non-miscibilité des liquides après liquéfaction. Cet argument est absent dans 95 % des copies.

Q.42. 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.

Solution :

— La quantité de matière d'eugénol dans les clous de girofle est :

$$n_{\text{eugénol}} = \frac{mw}{M} = \frac{12 \times 0,15}{162} = 1,11 \times 10^{-2} \text{ mol}$$

— Or, la composition du distillat est donnée par la composition de l'hétéroazéotrope :

$$x_H = \frac{n_{\text{eugénol}}}{n_{\text{eugénol}} + n_{\text{eau}}} \Rightarrow n_{\text{eau}} = \frac{1 - x_H}{x_H} n_{\text{eugénol}} = 5,5 \text{ mol}$$

— Ainsi le volume d'eau dans le distillat est de :

$$V_{\text{eau, distillat}} = \frac{n_{\text{eau}} M}{\rho} = \frac{5,5 \times 18}{1000} = 10,0 \text{ mL}$$

— Ainsi le volume d'eau total à introduire est :

$$V_{\text{eau, total}} = 2 \times V_{\text{eau, distillat}} = 20 \text{ mL}$$

Q.43. Déterminer le pourcentage en masse d'eugénol dans l'huile essentielle.

Solution : D'après la formule donnée, on a :

$$\frac{A_E}{A_B} = \frac{k_E V_{\text{inj}} C_{m,E}}{k_B V_{\text{inj}} C_{m,B}} = \lambda C_{m,E}$$

avec λ une constante (dont on se fiche de l'expression). De plus, la concentration massique en eugénol $C_{m,E}$ est proportionnelle à la masse d'eugénol m contenue dans l'échantillon. Ainsi :

$$\frac{A_E}{A_B} = \beta \times m \quad \text{avec } \beta \text{ une constante}$$

Ainsi, il suffit de tracer une régression linéaire de A_E/A_B en fonction de m . La régression linéaire donne une droite d'équation $y = ax + b = 9,61 \times 10^{-3} \times x - 0,103$ (les points sont bien alignés et répartis de part et d'autre de la droite de régression).

Finalement : $m = \frac{\frac{A_E}{A_B} - b}{a} = 426 \text{ mg}$ (ce qui est bien cohérent car un peu en-dessous de l'échantillon 4).

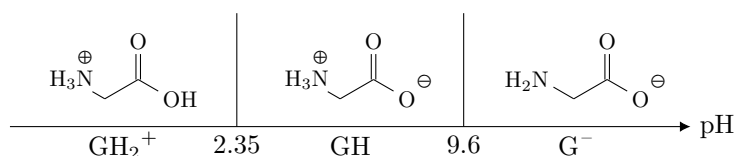
Remarque

Le biphenyle joue le rôle d'étalon interne. Plus d'explications sur les différents types d'étalonnages sont fournis sur [ce lien](#).

D.II Titrage d'un acide aminé contenu dans un complément alimentaire

Q.44. 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.

Solution :

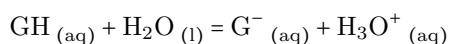


Rapport du jury

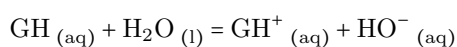
Question rarement traitée correctement : moins de 5 % des candidats dessinent les formes topologiques correctes de l'acide aminé selon le domaine de pH considéré.

Q.45. Déterminer une valeur de pH de la solution S_0 à 298 K. Expliquer la non-pertinence d'un titrage direct de la glycine $\text{GH}_{(\text{aq})}$ contenue dans la solution S_0 par la solution d'hydroxyde de sodium.

Solution : Deux réactions sont possibles entre l'eau et la glycine :



$$K^{\circ} = K_{a2} = 10^{-9,6}$$



$$K^{\circ} = \frac{K_e}{K_{a1}} = 10^{-11,8}$$

La première réaction est la réaction prépondérante. On effectue un tableau d'avancement :

	GH	H ₂ O	G ⁻	H ₃ O ⁺
État initial	C ₀	excès	0	0
Équilibre	C ₀ - x ≈ C ₀	excès	x	x

Comme $K^{\circ} = 10^{-9,6} \ll 1$, on peut faire l'hypothèse de la réaction peu avancée, c'est-à-dire $x \ll C_0$. Ainsi :

$$K^{\circ} = \frac{[\text{G}^{-}][\text{H}_3\text{O}^{+}]}{[\text{GH}]c^{\circ}} = \frac{x^2}{C_0 c^{\circ}} \Rightarrow x = \sqrt{K^{\circ} C_0 c^{\circ}}$$

$$\text{Or, } C_0 = \frac{n_{\text{gly}}}{V} = \frac{m_{\text{gly}}}{MV} = \frac{0,98 \times 0,500}{75 \times 0,100} = 6,53 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}.$$

Finalement :

$$x = 4,05 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \quad \text{pH} = -\log([\text{H}_3\text{O}^{+}]) = -\log(x) = 5,39$$

Un titrage direct par la soude n'est pas possible car la différence de pK_a entre le titrant (soude de $pK_a = 14$) et du titré (glycine de $pK_{a2} = 9,6$) est trop faible pour distinguer très clairement un saut. Le saut n'étant pas abrupt, il existera une forte incertitude sur le volume équivalent, ce que l'on veut éviter.

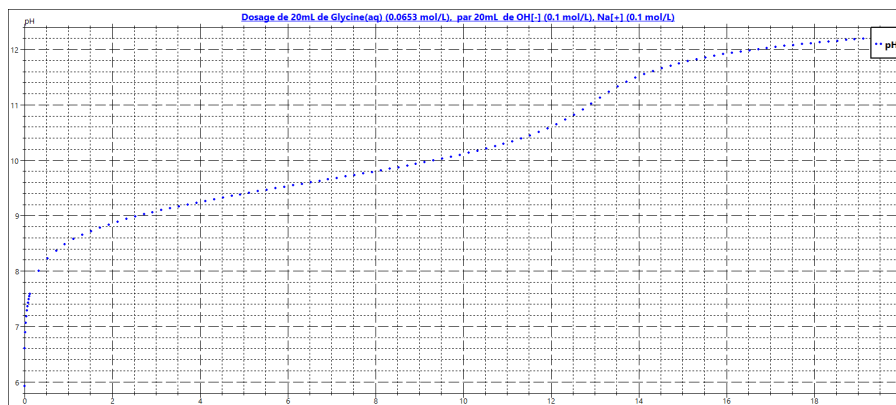
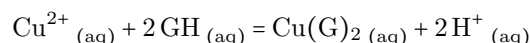


FIGURE 5 – Simulation du titrage direct de la solution S_0 par la soude, d'après Dozzaqueux

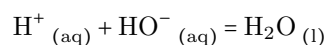
Q.46. Donner l'équation de la réaction modélisant la formation du complexe $\text{Cu}(\text{G})_2_{(\text{aq})}$.

Solution :



Q.47. 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.

Solution : Via la question précédente, on remarque que l'on forme des ions H^+ qui ont abaissé le pH et sont les premiers à être titré. L'équation de la réaction de titrage est :



Le point anguleux correspond à la précipitation de $Cu(OH)_2_{(s)}$ venant de la réaction entre l'excès d'ions $Cu^{2+}_{(aq)}$ et la soude.

Q.48. Justifier l'ajout de nitrate de cuivre (II) pour une meilleure détection de l'équivalence.

Solution : Le volume équivalent est bien plus lisible et donc est connu avec une meilleure précision (ce qui est indispensable pour le dosage d'un médicament).

Q.49. 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.

Solution : Par les équations de réaction présentes dans les questions précédentes, on déduit : $n_{H^+} = n_{GH}$. Ainsi :

$$m_{dosée} = CV_e M_{GH} \Rightarrow m = \frac{100}{20} m_{dosée} = 5CV_e M_{GH} = 489 \text{ mg}$$

Remarque

Comme dit dans l'énoncé, ils ont négligé les incertitudes sur la « verrerie de précision », c'est-à-dire les fioles jaugées ici. En réalité, le rapport $V_{fiole}/V_{prélevé}$ possède une incertitude.

Par la formule de propagation d'incertitude, on a :

$$\begin{aligned} u(m) &= m \times \sqrt{\left(\frac{u(C)}{C}\right)^2 + \left(\frac{u(V_e)}{V_e}\right)^2} \\ &= 488,5112 \times \sqrt{\left(\frac{0,0010 \times 10^{-1}}{1,0030 \times 10^{-1}}\right)^2 + \left(\frac{0,054}{12,988}\right)^2} \\ &= 2,1 \text{ mg} \end{aligned}$$

Ainsi, la masse de glycine dans un comprimé est de $488,5 \pm 2,1 \text{ mg}$.

Rapport du jury

Le titrage est rarement bien exploité (moins de 10 % des copies) et l'incertitude-type sur la masse est souvent exprimée avec un nombre de chiffres significatifs incorrect.

Q.50. 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.

Solution : La masse attendue de glycine est $m_{th} = 0,98 \times 500 = 490 \text{ mg}$. L'écart normalisé s'écrit :

$$E_N = \frac{|m - m_{th}|}{\sqrt{(u(m))^2 + (u(m_{th}))^2}} = \frac{|488,5 - 490|}{\sqrt{2,1^2 + 3^2}} = 0,4 < 2$$

L'écart normalisé est inférieur à 2, les valeurs sont compatibles.