

Centrale PC 2024 - Chimie

Corrigé

proposé sur [Tout pour CPGérer](https://toutpourcpgerer.com) - corrigé par A. Cornet - Version de août 2026



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

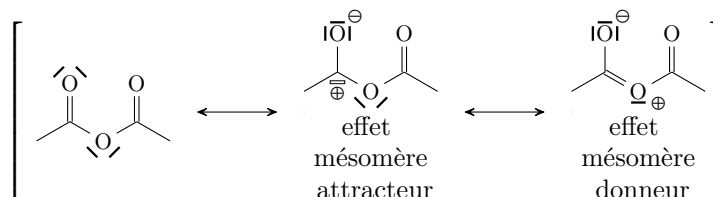
A Stratégie de synthèse

A.I Procédé Boots

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

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

Solution : Dans une des formes mésomères de l'anhydride éthanóïque, le carbone est sous forme de carbocation, d'où son électrophilie.



On a deux effets inductifs attracteurs (car $\chi(\text{O}) > \chi(\text{C})$), mais surtout un effet mésomère attracteur et un effet mésomère donneur.

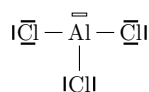
Pour l'anhydride éthanóïque, l'effet mésomère donneur de l'oxygène central est partagé entre les deux $\text{C}=\text{O}$, donc il est moins fort que celui dans l'acide éthanóïque. Ainsi, la forme carbocationique possède une plus grande probabilité dans l'anhydride que dans l'acide, d'où sa plus grande électrophilie.

Rapport du jury

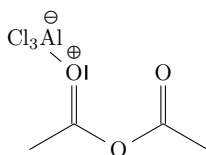
Les candidats ont su justifier l'électrophilie du carbone fonctionnel de l'anhydride éthanóïque en étudiant les effets électroniques mésomères ou inductifs. En revanche, la comparaison du caractère électrophile avec celui de l'acide éthanóïque a posé problème.

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 éthanóïque sur AlCl_3 permet d'exalter l'électrophilie de l'anhydride.

Solution : Schéma de Lewis du chlorure d'aluminium



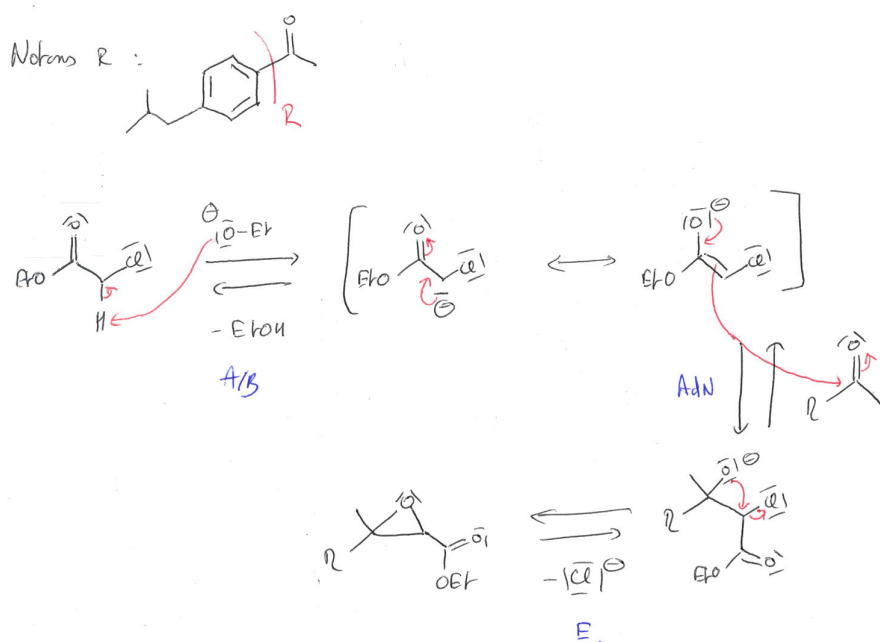
La coordination de l'anhydride éthanóïque sur AlCl_3 accentue l'effet mésomère attracteur de l'oxygène coordonné, ce qui stabilise davantage la forme carbocationique. Ainsi, la coordination permet d'exalter l'électrophilie.



A.I.2 Réaction de Darzens (étape 2)

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.

Solution : Le choix de l'éthanolate de sodium permet d'éviter la dégradation de la fonction ester présente (saponification si hydroxyde, transesterification si autre alcoolate).

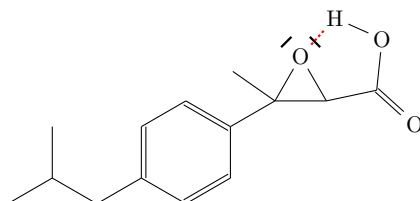


Mécanisme de la réaction de Darzens

A.I.3 Étape 3

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.*

Solution : La liaison hydrogène créée (représentée ici en pointillés rouges) forme un cycle à 5 qui est stable.



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

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

Solution :

- L'orbitale la plus haute occupée (HO) possède un caractère π car le recouvrement est latéral et on a un plan nodal contenant la liaison.
- L'orbitale la plus basse vacante (BV) possède un caractère σ car le recouvrement est axial.

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.

Solution : L'atome le plus nucléophile est celui possédant le plus gros coefficient dans l'orbitale la plus haute occupée (HO). Dans le cas de l'hydroxylamine c'est l'azote.

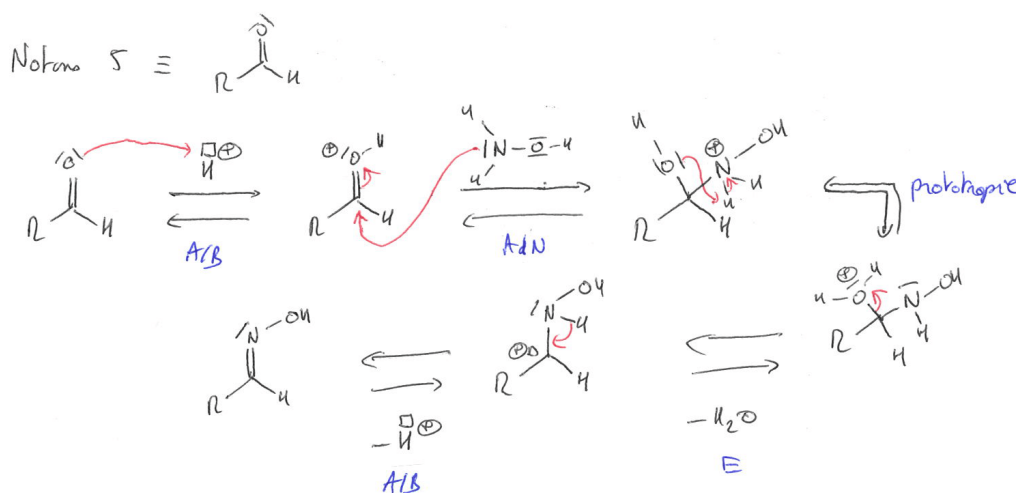
Comme l'oxygène est plus électronégatif que les autres atomes, il possède la plus grande charge partielle δ^- , donc l'oxygène l'atome le plus nucléophile sous contrôle de charge.

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

Solution :

Rapport du jury

L'étape préliminaire d'activation électrophile du groupe carbonyle a été oubliée par de nombreux candidats.



Vu que l'on observe que c'est l'azote qui a joué le rôle de nucléophile, la réaction a été effectuée sous contrôle orbitalaire.

A.I.5 Obtention de l'ibuprofène

Q.8. Justifier la non stéréosélectivité du procédé Boots.

Solution : Tous les réactifs sont achiraux, donc aucune chiralité n'a pu être créée, d'où l'absence de stéréosélectivité.

Remarque

C'est une application du principe de Curie : Les effets ne peuvent pas être plus dissymétriques que les causes qui les produisent.

A.II Dédoublage de l'ibuprofène racémique

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.

Solution : Quantités initiales : On a initialement 0.10 mmole d'ibuprofène. Or on a un mélange racémique, donc on a autant de R que de S, donc on a $n_{R,ini} = n_{S,ini} = 0.05$ mmol.

Ainsi, les quantités non transformées sont :

$$— n_{R,non} = 0.05 - 0.010 = 0.040 \text{ mol}$$

$$— n_{S,non} = 0.05 - 0.040 = 0.010 \text{ mol}$$

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.

Solution : On a alors :

$$\begin{aligned} ee &= \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]} \\ &= \frac{n_{S,non} - n_{R,non}}{n_{S,non} + n_{R,non}} && \text{par simplification par le volume} \\ &= \frac{0.010 - 0.040}{0.010 + 0.040} \\ &= 60\% \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} \tau &= 1 - \frac{[S] + [R]}{C_0} \\ &= 1 - \frac{n_{S,non} + n_{R,non}}{n_{ini}} && \text{par simplification par le volume} \\ &= 1 - \frac{0.010 + 0.040}{0.10} \\ &= 50\% \end{aligned}$$

Q.11. Démontrer la relation suivante :

$$s = \frac{\ln[(1 - \tau)(1 - ee)]}{\ln[(1 - \tau)(1 + ee)]} \quad (1)$$

puis calculer le facteur de sélectivité de la réaction d'estérification de l'ibuprofène.

Solution : Il faut arriver à relier les concentrations aux vitesses : pour cela on va utiliser le fait que les réactions soient d'ordre 1 par rapport au substrat.

On a alors :

$$\ln\left(\frac{[S]}{[S]_0}\right) = -k_S t$$

$$\ln\left(\frac{[R]}{[R]_0}\right) = -k_R t$$

avec $[S]_0$ et $[R]_0$ la concentration initiale en S et R. Or, on avait un mélange racémique donc $[S]_0 = [R]_0 = \frac{C_0}{2}$. Ainsi, par division des deux expressions, on a :

$$s = \frac{k_S}{k_R} = \frac{\ln\left(\frac{2[S]}{C_0}\right)}{\ln\left(\frac{2[R]}{C_0}\right)}$$

Ensuite, le problème vient des valeurs absolues de ee . On nous dit que $k_R < k_S$ donc pour tout t , $[R] > [S]$, ainsi $ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]}$, qui est bien positif.

Astuce : Partir du résultat pour revenir à ce que l'on cherchait.

$$\begin{aligned} (1 - \tau) \times (1 - ee) &= \frac{[S] + [R]}{C_0} \times \left(1 - \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]}\right) \\ &= \frac{[S] + [R]}{C_0} \times \frac{2[S]}{[R] + [S]} \\ &= \frac{2[S]}{C_0} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} (1 - \tau) \times (1 + ee) &= \frac{[S] + [R]}{C_0} \times \left(1 + \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]}\right) \\ &= \frac{[S] + [R]}{C_0} \times \frac{2[R]}{[R] + [S]} \\ &= \frac{2[R]}{C_0} \end{aligned}$$

On obtient bien :

$$s = \frac{\ln[(1 - \tau)(1 - ee)]}{\ln[(1 - \tau)(1 + ee)]}$$

dont l'application numérique donne $s = 7.2$. On a une grande sélectivité.

A.III Contrôle qualité du produit commercialisé

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

Solution : La filtration permet de retirer les espèces insolubles du comprimé, appelées excipients, cela évitant éventuellement de les doser.

Rapport du jury

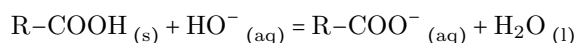
On attend dans cette question une référence aux excipients présents dans le comprimé d'ibuprofène.

Remarque

Cela ne veut pas dire que l'on enlève tout sauf l'ibuprofène, mais tout ce qui n'est pas soluble. On montre en effet plus tard que d'autres molécules que l'ibuprofène sont solubilisées.

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.

Solution : On note l'ibuprofène $R-COOH$. L'équation est alors :



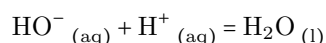
$$K^o = \frac{K_a}{K_e} = 10^{pK_e - pK_a} = 10^{14-4.4} = 10^{9.6}. \text{ La déprotonation est totale.}$$

Rapport du jury

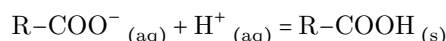
REMARQUE DU PROFESSEUR : Ne pas oublier de conclure, cela vaut autant de points que le calcul.

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.

Solution : Le premier saut est dû au dosage de la soude excédentaire, il ne va pas nous intéresser.



Le deuxième saut est celui de l'ibuprofène selon l'équation



Remarque

A la demi-équivalence du dosage de l'ibuprofène, donc vers 15 mL, on peut à peu près lire le pK_a de l'ibuprofène : preuve que c'est bien le dosage de l'ibuprofène qui est réalisé entre $V_{eq,1}$ et $V_{eq,2}$.

A l'équivalence de la seconde réaction, les réactifs ont été introduits en proportion stœchiométrique : $n_{ibu} = n_{H^+} = C_2(V_{eq,2} - V_{eq,1})$.

On lit le volume équivalent au maximum de la dérivée :

$$V_{eq,1} \simeq 9.0 \text{ mL}; \quad V_{eq,2} \simeq 20.5 \text{ mL}$$

On a alors $m_{ibu} = C_2(V_{eq,2} - V_{eq,1})M_{ibu} = 237 \text{ mg}$

Rapport du jury

De nombreux candidats exploitent le premier saut de pH, pourtant associé au titrage des ions hydroxyde en excès dans l'étape précédente, ce qui traduit une lecture trop superficielle de l'énoncé ou une analyse insuffisante du protocole.

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. ⁽¹⁾

Solution :

(1). Par souci d'homogénéité des notations, elles sont ici définies.

Rapport du jury

On attend donc l'utilisation des données relatives aux tolérances à travers la création de tableaux de grandeurs simulées pour C_2 , V_{eq1} et V_{eq2} , et la création d'un tableau de masses simulées, calculées à l'aide des tableaux précédent.

Les spécifications relatives à la fonction `random.uniform` n'étant pas fournies, une grande tolérance a été appliquée vis-à-vis de la syntaxe utilisée par les candidats pour l'application d'une loi uniforme dans la simulation.

#Données

```

Veq1 = 9.0e-3
Veq2 = 20.5e-3
u_Vb = 0.03e-3/np.sqrt(3)
u_Vd = 0.05e-3/np.sqrt(3)

```

Simulation des différentes grandeurs

```

C2_sim = rd.uniform(C2 - u_C2, C2 + u_C2, N)
Veq1_sim = Veq1 + rd.uniform(-u_Vb, u_Vb, N) + rd.uniform(-u_Veq, u_Veq, N)
Veq2_sim = Veq2 + u_Vb*rd.uniform(-1, 1, N) + u_Veq*rd.uniform(-1,1,N) #Ecriture
    donnant la meme chose qu'au-dessus

```

Calcul des masses d'ibuprofène correspondantes

```

m_sim = C2_sim*(Veq2_sim-Veq1_sim)*M

```

Remarque

- Les volumes doivent être en Litres, car l'énoncé indique que la masse est en Gramme.
- Une autre technique est de calculer l'incertitude-type « globale » sur le volume équivalent :

$$u(V_{eq}) = \sqrt{(u(V_{eq, burette}))^2 + (u(V_{eq, méthode}))^2} = \sqrt{(0.03/\sqrt{3})^2 + (0.05/\sqrt{3})^2} = 0.034 \text{ mL}$$

On aurait alors écrit :

```

Veq1_sim = Veq1 + rd.uniform(-u_Veqtot, u_Veqtot, N)

```

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

Solution :**Rapport du jury**

Les candidats doivent être capables d'écrire le résultat de la mesure de la masse et son incertitude-type associée avec un nombre adapté de chiffres significatifs (en conservant de préférence 2 chiffres significatifs pour l'incertitude-type et en adaptant le nombre de décimales de la masse).

On a :

$$m_{ibu} = 237.2 \pm 1.9 \text{ mg}$$

Pour vérifier la comptabilité, on va calculer un z-score :

$$z = \frac{|m_{ibu,exp} - m_{ibu,comprimé}|}{u(m_{ibu,exp})} = \frac{237.2 - 200}{1.9} \simeq 20$$

Le z-score n'est pas inférieur à 2, les deux résultats ne sont pas compatibles.

Rapport du jury

Les rares candidats ayant réalisé ce calcul ont mis en évidence une incompatibilité évidente entre les deux valeurs.

Remarque

Deux sources :

- On ne dose pas uniquement l'ibuprofène (cf question suivante), donc on surestime $m_{ibu,exp}$.
- On sous-estime (beaucoup) les incertitudes, notamment sur les volumes équivalents. La demi-étendue associée aux volumes équivalents a été prise à 0.05 mL, alors que d'après la figure ??, on observe que la demi-largeur des pics de la dérivée est plutôt d'environ 0.5 mL.

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

Solution : Cherchons les espèces pouvant être dosées simultanément à l'ibuprofène, c'est à dire de différence de pK_a inférieure à 4 avec l'ibuprofène :

- Acide stéarique
- Acide citrique
- Pas l'ion ammonium

Ainsi, la masse d'ibuprofène trouvée est logiquement supérieure à celle donnée par le constructeur car on dose, en plus de l'ibuprofène, l'acide stéarique et citrique.

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

Solution :

Rapport du jury

Le calcul de la moyenne des masses obtenues par le second expérimentateur est rarement fait, et l'incertitude-type associée est très rarement calculée, et le plus souvent fausse.

Pour l'expérimentateur B, on a :

- une moyenne $m_{ibu,B} = 231.5$ mg
- un écart-type expérimental $s_x = 2.9$ mg, soit une incertitude-type $u(m_{ibu,B}) = \frac{s_x}{\sqrt{N}} = 1.4$ mg
- Ainsi, l'expérimentateur B a pour résultat : $m_{ibu} = 231.5 \pm 1.4$ mg.

Remarque

Attention à ne pas confondre écart-type (mathématique) σ et écart-type expérimental s_x , et à diviser par $\sqrt{N}$.

Afin de vérifier que les deux résultats expérimentaux soient compatibles, il faut calculer un écart normalisé :

$$E_n = \frac{|m_{ibu,A} - m_{ibu,B}|}{\sqrt{u(m_{ibu,A})^2 + u(m_{ibu,B})^2}} = \frac{237.2 - 231.5}{\sqrt{1.9^2 + 1.4^2}} = 2.4 > 2$$

Les deux résultats sont légèrement incompatibles.

B Génie des procédés

B.I Le réacteur continu

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

Solution : Il fallait tout d'abord bien analyser le tableau ??. On nous donne un taux de conversion en IBB $X_{IBB} = 85\%$, mais à cause des différents sous-produits (side-products), la **sélectivité** n'est que de $S_{IBAP} = 81\%$.

Rapport du jury

Les notations de l'énoncé n'étaient pas clairement définies (X_{IBB} correspond à un taux de conversion et S_{IBAP} à un taux de sélectivité) et il était donc peu évident de répondre à cette question.

Le jury a accepté tout raisonnement cohérent.

Ainsi, le débit molaire de sortie en IBAP est $F_s = X_{\text{IBB}} \times S_{\text{IBAP}} \times F_e = 0.85 \times 0.81 \times 6 = 4.13 \text{ mol} \cdot \text{h}^{-1}$, soit 4.13 mol en une heure.

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

Solution : On a un mélange équimolaire en IBB et en Ac_2O , donc leurs concentrations sont égales. De plus, $F = c \times D$, donc :

- la concentration en entrée en IBB et Ac_2O est $c_e = \frac{F_e}{D_e} = 0.6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.
- la concentration de sortie est $c_s = c_e(1 - X_{\text{IBB}}) = 0.09 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

D'après le bilan de matière sur IBB (ou Ac_2O , c'est pareil) d'un RPAC, on a :

$$\begin{aligned} D_e c_e &= D_s c_s + r \times V \\ D_e c_e &= D_e c_s + k c_s^2 V && \text{car } D_e = D_s \\ V &= \frac{D_e (c_e - c_s)}{k c_s^2} \\ &= \frac{10 \times (0.6 - 0.09)}{16 \times (0.09)^2} \\ &= 42 \text{ L} \end{aligned}$$

Puis, par définition du temps de passage : $\tau = \frac{V}{D_e} = \frac{42}{10} = 4.2 \text{ h}$.

Remarque

En utilisant X_{IBB} , et non c_s , dans l'expression littérale :

$$V = \frac{D_e X_{\text{IBB}}}{k c_e (1 - X_{\text{IBB}})^2}$$

B.II La séparation du produit

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.

Solution : On fait un bilan en débit **molaire** sur le 4-IBAP :

- Entrée : $F_{\text{IBAP}}^e = (1 - 0.15) \times F^e = 0.85 \times 6 = 5.1 \text{ mol} \cdot \text{h}^{-1}$.
- Sortie 1 (distillat) : $F_{\text{IBAP}}^{s1} = 0.95 \times F^{s1} = 0.95 \times \frac{F^e}{3} = 0.95 \cdot \frac{6}{3} = 1.9 \text{ mol} \cdot \text{h}^{-1}$
- Sortie 2 (résidu) : comme on a pas de réaction, on a forcément conservation du débit molaire, donc $F^{s2} = \frac{2}{3} F^e = 4 \text{ mol} \cdot \text{h}^{-1}$. On a alors aussi $F_{\text{IBAP}}^{s2} = x_{\text{IBAP}}^{s2} \times F^{s2}$.

Remarque

On fait habituellement des bilans en débit massique sur une espèce, mais en divisant par la masse molaire, on peut aussi faire un bilan de débit molaire.

Par ce bilan, on obtient :

$$\begin{aligned} F_{\text{IBAP}}^e &= F_{\text{IBAP}}^{s_1} + F_{\text{IBAP}}^{s_2} \\ \Leftrightarrow x_{\text{IBAP}}^{s_2} &= \frac{F_{\text{IBAP}}^e - F_{\text{IBAP}}^{s_1}}{F^{s_2}} \\ &= \frac{5.1 - 1.9}{4} = 80\% \end{aligned}$$

Ainsi, en une heure de fonctionnement, on a :

- 1.9 mol de 4-IBAP dans le distillat
- $0.80 \times 4 = 3.2$ de 4-IBAP dans le résidu.

Remarque

La distillation n'est pas très efficace. On passe d'un mélange d'entrée à 85% à un avec 95% et l'autre avec 80% ...

B.III Carbonylation

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

Solution : Le catalyseur est l'espèce **C₄**. Il fait partie du cycle catalytique et ne contient rien des réactifs.

- Étape **C₄** $\longrightarrow$ **C₅** : Addition oxydante
- Étape **C₅** $\longrightarrow$ **C₆** : Substitution de ligand
- Étape **C₆** $\longrightarrow$ **C₇** : Insertion (1,1) de CO et association du ligand aqua
- Étape **C₇** $\longrightarrow$ **C₄** : Élimination réductrice

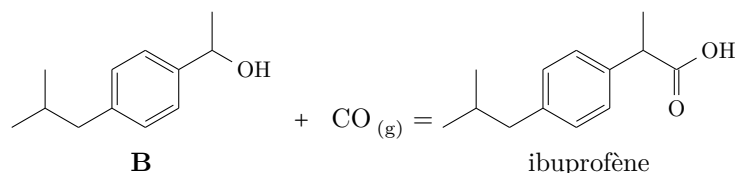
Q.23. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation de l'étape 3 (figure ??) puis évaluer l'enthalpie standard de cette réaction.

Solution :

Rapport du jury

REMARQUE DU PROFESSEUR : Attention à ne pas dire que la réaction est E donne F. Il faut aller voir la figure ??.

L'équation de la réaction est :



Pour faire cette réaction, on :

- Passe d'une liaison CO du monoxyde de carbone à une liaison C=O.
- Crée une liaison C-C

Ainsi, l'enthalpie standard de la réaction s'écrit :

$$\Delta_r H^\circ = D(\text{C}\equiv\text{O}_{\text{monoxyde}}) - D(\text{C}=\text{O}) - D(\text{C}-\text{C}) = -75 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction est exothermique.

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.

Solution : *Influence de la pression :*

— *Étude thermodynamique :*

Partons d'un état d'équilibre où $Q_r = K^\circ$. Si la pression augmente alors $Q_r = \frac{a_{\text{ibu}} \times P^\circ}{a_{\text{B}} \times P_{\text{CO}}} = \frac{a_{\text{ibu}} \times P^\circ}{a_{\text{B}} \times P}$ diminue.

Or, K° est fixée car T est fixée. Ainsi, $Q_r < K^\circ$, donc $\Delta_r G = RT \ln(Q_r/K^\circ) < 0$, donc la réaction se fait dans le sens direct.

Ainsi, la réaction est favorisée à haute pression.

— *Commentaire des choix industriels :*

La réaction est faite à haute pression, ici 5 à 16.5 MPa, ce qui est cohérent avec l'étude thermodynamique.

Remarque

On ne sait pas si l'ibuprofène et **B** sont liquides purs ou solubilisés (« Solvant free or MEK = butanone »), donc j'ai décidé d'écrire les activités. Il faut juste préciser que ce ne sont pas des gaz (pour avoir $P_{\text{CO}} = P$).

Influence de la température :

— *Étude thermodynamique :* Par la loi de Van't Hoff :

$$\frac{d \ln(K^\circ)}{dT} = \frac{\Delta_r H^\circ}{RT^2} < 0$$

Ainsi, K° est une fonction décroissante de la température, donc la réaction est favorisée à basse température.

— *Commentaire des choix industriels :*

Ici la température est relativement élevée (110 à 140°C), ce qui n'est pas cohérent avec l'étude thermodynamique.

Ce choix est en réalité justifié par une étude cinétique (loi d'Arrhenius) : plus la température augmente, plus la réaction est rapide.

Rapport du jury

L'étude de l'influence de la température sur l'équilibre manque parfois de rigueur : on ne peut se contenter d'évoquer des principes de modération ou de conclure sur le sens d'évolution sans citer la loi de Van't Hoff. Quant à la pression, quelques candidats raisonnent encore sur la constante d'équilibre au lieu du quotient réactionnel. La confrontation aux conditions industrielles est parfois omise.

B.IV 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.

Solution : *Types de catalyse :*

- L'étape 2 utilise un catalyseur solide (nickel), alors que le mélange est liquide : la catalyse est hétérogène.
- L'étape 3 utilise un complexe de palladium comme complexe, qui est soluble en phase liquide, donc la catalyse est homogène (et métallique).

Rapport du jury

Les deux types de catalyse ne sont pas suffisamment bien identifiés par les candidats.

Avantages et inconvénients :

- Catalyse hétérogène : La séparation est aisée (filtration), et les catalyseurs peuvent être beaucoup réutilisés. Cependant, la réactivité n'est pas modulable (contrairement aux complexes via le changement de ligands).
- Catalyse homogène : La quantité de catalyseur est facilement ajustable et le catalyseur est facilement modulable en termes de réactivité. Par contre la séparation est difficile.

C Solubilité de l'ibuprofène

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.

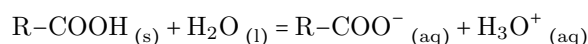
Solution :

- Pour un pH très inférieur au pK_a ($= 4.4$), la forme majoritaire de l'ibuprofène est la forme acide :

	Ibuprofène (s)	R-COOH _(aq)
État initial	excès	0
Équilibre	excès	s_a

de constante d'équilibre $K_s = \frac{s_a}{c^\circ} \Leftrightarrow s_a = K_s c^\circ$, qui est une constante avec le pH, cohérent avec la figure.

- Pour un pH très supérieur au pK_a ($= 4.4$), la forme majoritaire de l'ibuprofène est la forme basique, ainsi l'équation de dissolution de l'ibuprofène devient :



de constante d'équilibre $K^\circ = \frac{K_s}{K_a}$

	R-COOH _(s)	H ₂ O _(l)	R-COO ⁻ _(aq)	H ₃ O ⁺ _(aq)
État initial	excès	excès	0	$10^{-\text{pH}}$
Équilibre	excès	excès	s_b	$10^{-\text{pH}}$

Ainsi :

$$\frac{K_s}{K_a} = \frac{s_b 10^{-\text{pH}}}{c^\circ} \Leftrightarrow s_b = c^\circ K_s K_a 10^{\text{pH}}$$

La solubilité est une fonction croissante du pH, ce qui est cohérent avec la figure.

- Finalement, afin d'obtenir la solubilité massique, on doit sommer les deux expression asymptotiques.

$$s = M \times (s_a + s_b) = M K_s c^\circ (1 + 10^{\text{pH} - pK_a})$$

Remarque

On aurait pu plus rapidement dire que :

$$s = M \times ([\text{R-COOH}] + [\text{R-COO}^-]) = M \times [\text{R-COOH}] \left(1 + \frac{K_a}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \right) = M K_s c^\circ \left(1 + \frac{K_a}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \right)$$

et conclure plus rapidement.

Rapport du jury

L'analyse de la solubilité en fonction du pH a souvent posé problème. Les candidats qui écrivent la solubilité en fonction des deux formes acido-basiques de l'ibuprofène parviennent fréquemment à l'expression attendue. Des commentaires pertinents sur la température, l'analyse asymptotique ou la conversion en concentration en masse ont été valorisés.

D Stabilité du médicament

D.I Étude de la dégradation d'un dérivé de la thiénamycine

D.I.1 Étude structurale de la thiénamycine

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

Solution : Cela signifie que la molécule est dextrogyre, c'est-à-dire qu'elle dévie le plan de polarisation de la lumière vers la droite.

Q.28. Attribuer le descripteur stéréochimique de la double liaison CC dissymétrique ainsi que de l'atome de carbone stéréogène repéré par un 1 dans la structure de la thiénamycine.

Solution : D'après les règles de Cahn, Ingold et Prelog,
Faire l'arbre !

- Pour la double liaison : $S > CH_2$ et $N > CO_2H$
Ainsi, la double liaison CC est de stéréodescripteur E.
- Pour le carbone asymétrique : $OH > C(CCH) > CH_3 > H$.
Ainsi, le stéréodescripteur du carbone asymétrique 1 est R.

Rapport du jury

Une justification rigoureuse basée sur l'application des règles de Cahn, Ingold et Prelog était attendue pour obtenir l'intégralité des points.

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

Solution :

- La double liaison CC n'est pas stéréogène car est bloquée par le cycle.
- Il y a trois carbones asymétriques, qui semblent indépendants.
- Il n'y a pas de centre ni de plan de symétrie dans la molécule.

Ainsi, le nombre total de stéréoisomères est $2^3 = 8$.

D.I.2 Cinétique de dégradation de l'imipénem en milieu tampon

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

Solution :

- Les deux espèces du tampon phosphate sont en bien plus grande concentration que l'imipénem (logique c'est un tampon). Par la formule de Henderson appliquée au couple $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$, on obtient :

$$\text{pH} = \text{p}K_{a2} + \log\left(\frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}\right) \Leftrightarrow \text{pH} = \text{p}K_{a2} = 7.2$$

- Le choix d'une longueur d'onde à 300 nm est cohérent car les réactifs absorbent beaucoup alors que les produits quasiment pas.
- *Facultatif* : Il est important de fixer la température car, par la loi d'Arrhenius, c'est un facteur cinétique.

Q.31. Proposer un modèle cinétique macroscopique approprié permettant d'expliquer les résultats du tableau ???. 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.

Solution : On observe que la seule courbe dont les barres d'incertitudes chevauchent tout le temps la régression linéaire est la figure ???. Ceci correspond à une cinétique d'ordre 1 que nous allons montrer.

Le modèle cinétique proposé est : $v = k[\text{Im}]$, c'est-à-dire un ordre 1 par rapport à l'imipénem, le réactif. L'évolution temporelle est donnée ci-dessous :

$$\frac{d[\text{Im}]}{dt} = -k[\text{Im}] \Leftrightarrow [\text{Im}](t) = [\text{Im}]_0 \exp(-kt)$$

Or par la loi de Beer-Lambert, $A = \varepsilon l[\text{Im}]$, d'où :

$$A(t) = A_0 \exp(-kt) \Leftrightarrow \ln(A) = \ln(A_0) - kt$$

Ainsi, si le modèle cinétique proposé est le bon alors $\ln(A)$ en fonction de t est une droite. C'est exactement ce qui est observé, d'où la validation du modèle.

De plus, la pente associée à cette droite est égale à $-k$, d'où $k = 0.0397 \text{ h}^{-1}$.

Q.32. Estimer le temps de demi-réaction pour une concentration initiale en imipénem $[\text{Im}]_0 = 3.0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Solution : D'après la question précédente : $[\text{Im}](t) = [\text{Im}]_0 \exp(-kt)$, soit au temps de demi-réaction :

$$\frac{[\text{Im}]_0}{2} = [\text{Im}]_0 \exp(-kt_{1/2}) \Leftrightarrow t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k} = 17.5 \text{ h}$$

D.II Synthèse totale de la (+)-thiénamycine

D.II.1 Synthèse du composé 6

Q.33. Indiquer la réactivité de l'organocuprate lithié $(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2)_2\text{CuLi}$ mis en jeu lors de la transformation **1** $\longrightarrow$ **2**.

Solution : Le cuivre étant moins électronégatif que le carbone ($1.9 < 2.55$), alors le carbone est nucléophile.

Remarque

C'est analogue aux organomagnésiens.

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

Solution : D'après les données, on donne le pK_a du H sur l'azote, et la signification du groupement CO_2PNB . Ainsi :

- On déprotone l'azote grâce à une base encombrée (donc peu nucléophile) comme le LDA (de pK_a supérieur).
- On introduit $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{PNB}$ qui réagit via un mécanisme de substitution.

Rapport du jury

Il s'agit d'une part de trouver une base encombrée (donc peu nucléophile) afin de déprotomer l'atome d'azote du lactame et le transformer en ion lactamate : la LDA convient.

Puis d'autre part de proposer la structure d'une molécule possédant un carbone électrophile en α d'une fonction ester et d'un nucléofuge : $\text{GP}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{PNB}$ avec GP : I, Br, Cl, OTs, etc.

Remarque

Une base comme NaOEt ne fonctionne pas, non pas à cause du pK_a , mais par risque de transestérification sur le $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{PNB}$

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

Solution :

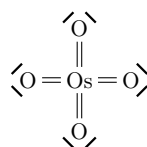
Rapport du jury

Certains candidats déterminent la totalité de la structure électronique ($Z = 76$) alors que seule la structure de valence est demandée.

La configuration électronique de **valence** de l'osmium est : $6s^2 4f^{14} 5d^6$.

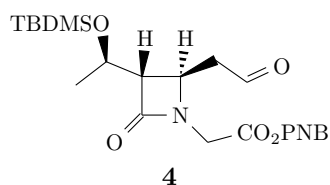
Q.36. Proposer un schéma de Lewis du tétraoxyde d'osmium OsO_4 .

Solution : L'osmium possède 8 électrons de valence, donc on peut proposer la structure suivante :



Q.37. Donner la structure du composé 4.

Solution : La coupure a formé un aldéhyde.



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

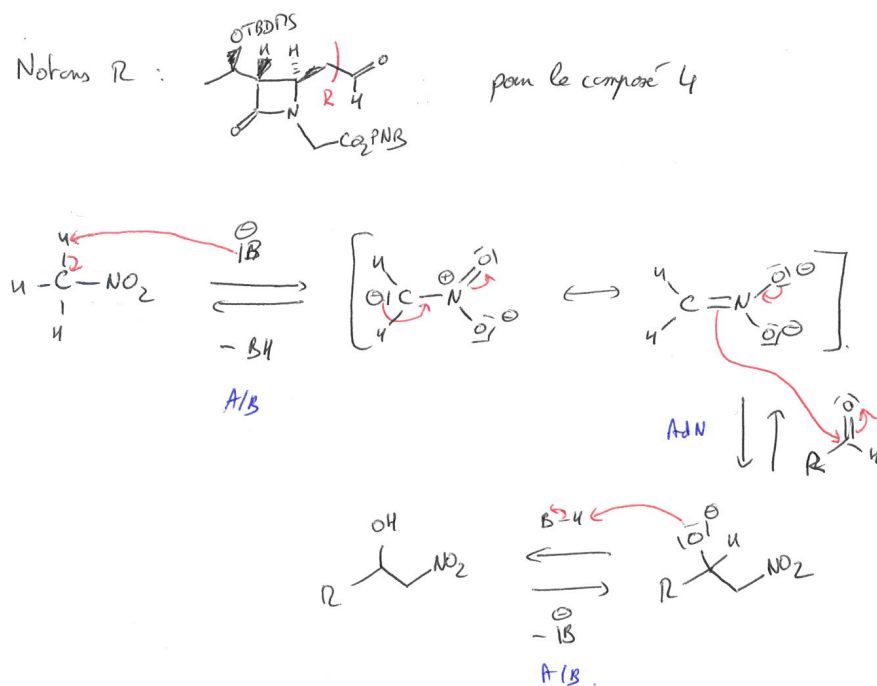
Solution : Réduire grandement la quantité de tétraoxyde d'osmium OsO_4 présente deux avantages :

- C'est beaucoup moins cher
- C'est moins dangereux.

De plus, la réaction ne se fait alors qu'en une seule étape, ce qui réduit les coûts / pertes dues aux étapes d'isolation et de purification.

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

Solution :



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** $\longrightarrow$ **5**. Justifier votre choix.

Solution : Il faut une base non nucléophile, car la fonction ester du CO_2PNB est fragile, et assez forte pour déprotonner le nitrométhane (de $pK_a = 10.2$).

- Soude : non car nucléophile (saponification de la fonction ester)
- Pyridine : non car pas assez basique
- Triéthylamine : ça fonctionnerai mais les pK_a sont trop proches pour avoir une réaction quantitative.
- 1,1,3,3-tétraméthylguanidine : correspond.

Ainsi, la base à utiliser est la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine.

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

Solution : Le chlorure de mésyle permet de transformer l'alcool en ester surfonique (OMs), qui est un bien meilleur nucléofuge. On a réalisé une activation électrophile de l'alcool.

Ceci a permis de faciliter l'élimination de l'alcool. Deux remarques sur la sélectivité :

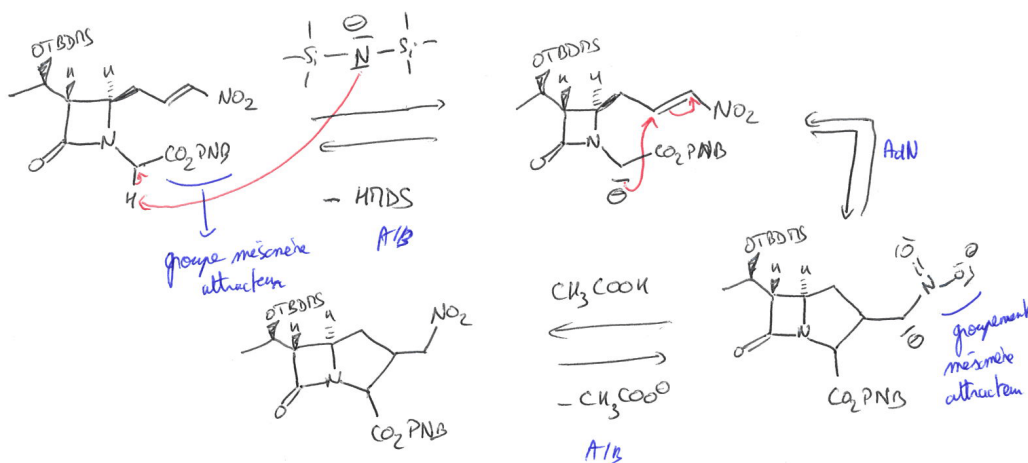
- Le H du $\text{CH}_2\text{-NO}_2$ est beaucoup plus acide que le H du $\text{CH}_2\text{-cycle}$, à cause de l'effet mésomère attracteur très fort du groupement nitro. Ainsi, la pyridine a suffi pour faire cette élimination, d'où la régiosélectivité.
- L'alcène E a été formé préférentiellement à l'alcène Z par les règles de Saytzev (E étant le plus stable). D'où la stéréosélectivité.

D.II.2 Synthèse du composé 10

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

Solution :

1. Déprotonation en α du CO_2PNB , qui est un groupement attracteur.
2. Attaque sur le carbone de gauche de l'alcène, qui est très électrophile par la présence du groupement nitro.
3. Protonation par l'acide éthanoïque.



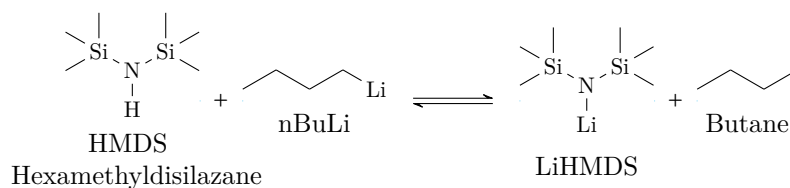
Mécanisme de la cyclisation **6** $\longrightarrow$ **7**

Remarque

- Le $\text{C}=\text{C}-\text{NO}_2$ est analogue à une α -énone
- Les protons en γ du groupement nitro sont aussi relativement acides, mais cela ne mène à aucune réaction.

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

Solution : On a formation in situ du LiHDMS par réaction acide-base :



On forme ici une base forte non nucléophile car encombrée (aucun risque d'addition nucléophile).

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.

Solution : L'ajout d'une solution saturée de chlorure de sodium permet de diminuer la solubilité des composés organiques en phase aqueuse. Cette opération est appelée le relargage.

L'extraction à l'acétate d'éthyle permet d'extraire le produit de la phase aqueuse afin qu'il passe en phase organique (ici l'acétate d'éthyle). On effectue cette opération deux fois afin d'augmenter le rendement d'extraction.

Rapport du jury

L'ajout de chlorure de sodium dans une solution aqueuse contenant des molécules organiques (appelé relargage) a pour but d'augmenter la force ionique de la phase aqueuse pour diminuer la solubilité des molécules organiques en phase aqueuse, afin qu'elles soient relarguées en phase organique.

Peu de candidats ont écrit le mot « relargage ».

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

Solution : Il faut :

- Sécher la phase organique avec un desséchant (comme MgSO_4)
- Évaporer le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif.

Rapport du jury

Certains candidats évoquent le séchage de la phase organique mais n'envisagent pas l'élimination du solvant d'extraction.

Q.46. Déterminer le rendement de la transformation **7** $\longrightarrow$ **8**.

Solution :

- Quantité de HMDS : $n_{\text{HMDS}} = \frac{m}{M} = \frac{69 \times 10^{-3}}{161.4} = 4.28 \times 10^{-4} \text{ mol}$
- Quantité de BuLi : $n_{\text{BuLi}} = C \times V = 0.32 \times 10^{-3} \times 1.29 = 4.13 \times 10^{-4} \text{ mol}$
- Quantité de **7** : $n_{\text{7}} = \frac{m}{M} = \frac{0.198}{495.1} = 4.00 \times 10^{-4} \text{ mol}$
- Quantité de PhSeCl : $n_{\text{PhSeCl}} = \frac{m}{M} = \frac{0.090}{191.5} = 4.70 \times 10^{-4} \text{ mol}$
- Quantité de **8** : $n_{\text{8}} = \frac{m}{M} = \frac{0.184}{650.1} = 2.83 \times 10^{-4} \text{ mol}$

Le réactif limitant est le composé **7**, donc $r = \frac{n_{\text{8}}}{n_{\text{7}}} = 71\%$.

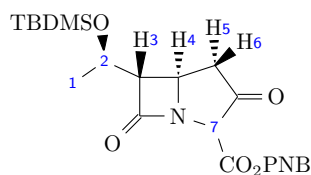
Rapport du jury

Le rendement doit être évalué en déterminant le réactif limitant, ce qui n'est pas toujours justifié.

REMARQUE DU PROFESSEUR : Ainsi, il fallait déterminer toutes les quantités de matière, même si le fait que 7 soit le réactif limitant n'est pas surprenant.

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.

Solution :



Numérotation

δ (ppm)	Multiplicité	J (Hz)	Attribution
1.28	doublet avec 2	Couplage ^3J avec 2	1
3.15	doublets avec 2 et 4	Deux couplages ^3J	3
4.14	triplet avec 5 et 6, doublet avec 3	Pareil	4
4.31	quadruplet avec 1, doublet avec 3	Pareil	2

Remarque

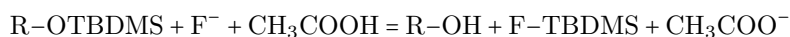
L'attribution des autres signaux est :

- 4.75 $\rightarrow$ 7 : singulet intégrant pour 1H
- 2.89 $\rightarrow$ 6 : couple avec 4 (^3J) et 5 (^2J), mais a un couplage plus faible avec 4 que l'hydrogène 5 n'a avec 4.
- 2.45 $\rightarrow$ 5 : Couplage ^3J plus fort avec 4, que 6 avec 4.

D.II.3 Obtention de la thiénamycine

Q.48. Écrire l'équation modélisant la transformation **11** $\longrightarrow$ **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.

Solution : Notons R-OTBDMS le composé **11**. On a l'équation suivante :



Le groupement protecteur de l'alcool a été utile aux étapes :

- **2** $\longrightarrow$ **3** : Si on avait eu un alcool, il aurait aussi été déprotoné et aurait été un meilleur nucléophile que l'azote, donc on aurait mis le groupement $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{PNB}$ sur l'oxygène plutôt que sur l'azote.
- **5** $\longrightarrow$ **6** : Si on avait eu un alcool, on aurait aussi formé un mésylate, ce qui aurait peut-être conduit à une élimination.
- **7** $\longrightarrow$ **8** : Si on avait eu un alcool, il aurait été déprotoné et aurait sûrement réagi avec PhSeCl pour faire une substitution.

Remarque

En protégeant l'alcool, on a aussi évité de faire des réactions acide-base parasites, comme dans l'étape **1** $\longrightarrow$ **2** par exemple.

Rapport du jury

L'équation de la réaction de déprotection n'est souvent pas correctement ajustée. Le jury attend par ailleurs dans la deuxième partie de cette question que les candidats explicitent l'intérêt de protéger le groupe fonctionnel hydroxyle lors des deux étapes choisies pour illustrer leur propos.

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