

Chimie

Présentation du sujet

Le sujet de cette année traite des médicaments, à travers les exemples de l'ibuprofène et de la thiénamycine. La comparaison des synthèses au laboratoire et dans l'industrie est effectuée en étudiant la logique de stratégie, les conditions expérimentales, le coût, l'efficacité, l'impact environnemental. Une autre partie aborde l'assimilation de l'anti-inflammatoire par une étude de solubilité en milieu aqueux. Le sujet se conclut par une analyse de la stabilité de l'antibiotique, ce qui permet en médecine de fixer la posologie et la date de péremption.

Les notions mises en jeu font appel à de nombreux domaines figurant dans les programmes de première et de seconde années des classes préparatoires PCSI et PC. Les aspects thermodynamiques et cinétiques des transformations (en réacteur ouvert et fermé), la constitution et la réactivité de la matière (modélisation orbitale, cycle catalytique), les synthèses organiques (analyse de réactivité, écriture de mécanismes, stratégie de synthèse par l'emploi de groupes protecteur ou d'activation...) sont ainsi abordés.

Une part importante du sujet traite de l'aspect expérimental de la discipline. L'étude de l'efficacité du dédoublement d'un racémique, du contrôle qualité du médicament par l'exploitation d'un titrage (en incluant le calcul d'incertitude-type), de l'analyse structurale par des méthodes spectroscopiques (UV-visible, RMN du proton), des conditions de synthèses (choix des conditions de température et de pression, des temps de réaction, de la nature des réactifs ou des conditions de traitements) constituent ainsi une part importante de l'évaluation.

Analyse globale des résultats

Sur l'ensemble des copies, au moins une bonne réponse a été apportée à chaque question et les meilleurs candidats ont traité avec succès plus de 80 % du problème.

Les questions d'application directe du cours sont en général bien traitées : les mécanismes en chimie organique sont correctement écrits, le vocabulaire scientifique est connu et les conditions expérimentales des transformations sont clairement justifiées.

Trop peu de candidats sont capables de mener à bien en intégralité les questions peu guidées : l'analyse de la courbe de titrage ou l'interprétation de la courbe de variation de la solubilité sont souvent incomplètes ou parfois erronées. Les hypothèses ou approximations des modèles mis en jeu ne sont pas toujours identifiées. Les causes d'une incompatibilité entre le résultat d'une mesure et le résultat de référence sont très peu explicitées, tant sur le plan qualitatif que quantitatif.

Concernant la forme, les copies sont en très large majorité bien présentées.

Commentaires sur les réponses apportées et conseils aux futurs candidats

I - Stratégie de synthèse

I.A - Procédé Boots

Cette partie aborde la synthèse historique de l'ibuprofène à partir d'une analyse théorique : schémas des structures moléculaires, écriture de mécanismes, modélisation de réactivité.

1. 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. De nombreux candidats ont associé la force de l'électrophile avec le nombre de sites qui le constitue ou n'ont pas utilisé le vocabulaire adéquat pour la comparaison.
2. Les schémas de Lewis proposés pour le trichlorure d'aluminium AlCl_3 sont rigoureux : y figurent les doublets non liants sur les atomes de chlore et la lacune électronique sur l'atome d'aluminium. À l'aide de schémas ou de considérations orbitales, les candidats qui ont abordé cette fin de question ont pu expliquer le rôle du trichlorure d'aluminium dans l'exaltation de l'électrophilie de l'anhydride acétique.
3. Le mécanisme réactionnel est souvent bien écrit. Le formalisme des flèches courbes est maîtrisé par de nombreux candidats. Le jury attire néanmoins l'attention sur la rigueur. En effet, les actes élémentaires doivent être équilibrés en atomes et en charges. Le choix de l'éthanolate de sodium, qui évite la dégradation de la fonction ester, n'a pas toujours été correctement justifié.
4. La liaison hydrogène intramoléculaire a été identifiée par de nombreux candidats. Certaines copies montrent cependant une mauvaise maîtrise du concept de liaison hydrogène.
5. L'identification des symétries des orbitales frontières n'a pas posé problème.
6. Les arguments proposés par les candidats attestent d'une bonne compréhension des contrôles frontalier et de charge.
7. L'étape préliminaire d'activation électrophile du groupe carbonyle a été oubliée par de nombreux candidats. Cette étape est pourtant indispensable à la bonne modélisation du phénomène de formation de l'oxime à l'échelle submicroscopique. Le jury regrette de voir associer le groupe « CHO » à un groupe hydroxyle.
8. Plusieurs justifications pouvaient être avancées comme l'identification de l'étape 2 comme étape de racémisation ou l'invocation du principe de Pasteur. Malheureusement, très peu de candidats sont parvenus à avancer clairement l'un ou l'autre des arguments.

I.B – Dédoublément de l'ibuprofène racémique

Cette partie, portant sur la séparation des énantiomères de l'ibuprofène et présentant les conditions expérimentales et les résultats associés, nécessite une lecture attentive de l'énoncé et une appropriation des grandeurs introduites (facteur de sélectivité, excès énantiomérique, taux de conversion).

9. Cette question est généralement bien traitée. La notion de mélange racémique est connue et le bilan de matière est correctement réalisé. On attend le calcul de la quantité de matière non transformée pour chaque énantiomère.
10. La question met en jeu une simple application numérique à partir des expressions littérales fournies et des valeurs obtenues à la question précédente, et n'a pas posé de problème aux candidats.
11. Les calculs nécessaires à l'établissement de la relation demandée sont en général partiellement abordés. L'ordre apparent fourni est bien exploité pour l'établissement de la loi de vitesse (hormis quelques erreurs de signe dans l'expression de la vitesse). La relation entre t , ee , $[R]$ et $[S]$ a mis en difficulté certains candidats.

I.C – Contrôle qualité du produit commercialisé

Dans cette partie, on propose l'exploitation d'un titrage acido-basique suivi par pH-métrie. Les questions font appel à la capacité des candidats à analyser une courbe de dosage en lien avec le protocole

expérimental fourni, et mettent en œuvre des capacités numériques associées à l'utilisation du langage de programmation Python ainsi que l'analyse critique des résultats (étude des incertitudes).

12. On attend dans cette question une référence aux excipients présents dans le comprimé d'ibuprofène. On rappelle que l'opération expérimentale s'appelle « filtration » et non « filtrage ».
13. L'équation de la réaction est en général correcte. Le calcul de la constante d'équilibre thermodynamique, pourtant très accessible, n'est pas toujours fait, et des confusions sont relevées entre plusieurs valeurs de pK_a fournies dans les données lors de l'application numérique.
14. Cette question nécessitait une réponse construite, basée sur l'analyse du protocole et de la courbe de titrage. On rappelle que l'écriture des équations des réactions de titrage sont indispensables pour accéder à la stoechiométrie des réactions et exploiter les équivalences, et que l'écriture d'une relation du type $c_A V_A = c_B V_B$ sans aucune justification ne peut être acceptée. 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. Des erreurs sont fréquemment relevées sur la lecture des volumes aux équivalences.
15. On constate de façon positive une augmentation du nombre de candidats abordant les questions relatives aux capacités numériques. Il s'agissait dans cette question de compléter un programme écrit en langage Python. On souhaite ici simuler un processus aléatoire de type Monte Carlo afin de calculer l'incertitude-type associée à la masse d'ibuprofène. 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.
16. Cette question met en jeu des capacités du programme relatives aux mesures et aux incertitudes associées, souvent exploitées dans l'année au cours des séances de travaux pratiques. 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). Le calcul de l'écart normalisé entre la valeur référence de la masse fournie dans la notice du comprimé et celle obtenue à l'issue de la simulation est ensuite attendu. Les rares candidats ayant réalisé ce calcul ont mis en évidence une incompatibilité évidente entre les deux valeurs.
17. La liste des substances constituant l'excipient du comprimé étant fournie, on attendait dans cette question une identification précise de l'espèce ou des espèces susceptibles d'interférer dans le titrage de la base conjuguée de l'ibuprofène (ions stéarate ou citrate notamment).
18. 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. Les résultats du second expérimentateur devaient être comparées à ceux du premier (et non aux indications de la notice), à l'aide d'un nouveau calcul d'écart normalisé. Ce calcul est très peu apparu dans les copies corrigées.

II - Génie des procédés

Ces parties s'intéressent à la transformation de l'IBB en IBAP dans un réacteur ouvert de type RPAC. Elles demandent d'extraire un certain nombre d'informations présentes dans les documents du sujet (figure 5 et tableau 2).

II.A - Le réacteur continu

19. 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. Cependant, on notera l'effort d'un grand nombre de candidats qui ont su établir un tableau d'avancement afin de pouvoir proposer une réponse. Le jury a accepté tout raisonnement cohérent. À contrario, une réponse qui ne tenait pas compte de ces grandeurs et qui supposait une transformation totale n'a pas été acceptée.
20. Les candidats ont la plupart du temps réalisé le bilan de matière correctement et ont su également utiliser l'information concernant le mélange équimolaire pour la traduire dans la loi de vitesse. En revanche, les applications numériques correctes sont moins fréquentes.

II.B – La séparation du produit

21. Question dans l'ensemble peu traitée. Le bilan de matière global permettant de déterminer le débit volumique du résidu est assez bien explicité ; à l'inverse, le bilan de matière sur le produit nécessaire pour déterminer le débit volumique dans le distillat, et surtout dans le résidu, n'est pas bien compris.

II.C – Carbonylation

22. Une erreur d'énoncé s'est glissée dans le complexe C_4 . Les propositions pour les étapes affectées ont été acceptées par le jury lorsque celles-ci étaient cohérentes. Néanmoins, certains candidats confondent le catalyseur et le pré-catalyseur.
23. L'équation de réaction modélisant l'étape 3 est globalement bien écrite par les candidats, qui, pour plus de la moitié, font une confusion dans l'écriture des équations de dissociation entraînant une erreur de signe pour l'enthalpie standard de réaction.
24. 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.

II.D – Analyse du procédé BHC

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

III - Solubilité de l'ibuprofène

26. 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.

IV - Stabilité du médicament

Cette partie s'intéresse à l'étude structurale de la (+)-thiénamycine, puis à une étude cinétique de la dégradation d'un de ses dérivés, l'imipénem, en solution aqueuse.

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

27. La signification du symbole (+) est largement connue des candidats. Toutefois, même si cela n'a pas été sanctionné, il est regrettable que la définition du terme « dextrogyre », quand elle est donnée, soit souvent erronée.
28. Les stéréodescripteurs ont en grande majorité été correctement attribués. Une justification rigoureuse basée sur l'application des règles de Cahn, Ingold et Prelog était attendue pour obtenir l'intégralité des points.
29. Les atomes de carbone stéréogènes n'ont pas toujours été correctement dénombrés. Beaucoup de candidats ont repéré que la liaison double C=C est dissymétrique mais moins ont repéré qu'étant intracyclique, elle ne doit pas être comptée comme un élément stéréogène. Par ailleurs, il aurait été souhaitable de vérifier que la molécule ne présente aucun centre ou plan de symétrie pour appliquer la formule 2^n .
30. Le choix de la longueur d'onde de travail devait être commentée en soulignant le fait que les produits d'hydrolyse n'absorbent quasiment pas à 300 nm, ce qui permet de suivre l'évolution temporelle de la concentration de l'imipénem. La détermination du pH a été peu abordé et a donné lieu à des réponses parfois surprenantes.
31. Le jury attendait que l'attribution d'un modèle cinétique soit faite en tenant compte des barres d'incertitudes fournies. L'argument consistant à dire que les points expérimentaux sont aléatoirement répartis autour de la droite modèle a été accepté. En revanche, le seul coefficient de détermination, obtenu à la calculatrice, ne permet pas de juger de la validité d'un modèle affine. Des erreurs d'unité sont à noter concernant la valeur de la constante de vitesse.
32. La notion de temps de demi-réaction et son expression pour une cinétique d'ordre un sont maîtrisés pour la majorité des candidats ayant traité cette question.

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

33. La nucléophilie des organocuprates est citée par la majorité des candidats, mais seule une minorité pense à justifier la réponse donnée en faisant une analogie avec les organomagnésiens ou en utilisant les électronégativités respectives de Cu et C données dans le sujet.
34. Il s'agit d'une part de trouver une base encombrée (donc peu nucléophile) afin de déprotoner 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 : GP-CH₂-CO₂-PNB avec GP : I, Br, Cl, OTs, etc.
35. Certains candidats déterminent la totalité de la structure électronique (Z = 76) alors que seule la structure de valence est demandée.
36. Seule la formule de Lewis la plus représentative de la molécule, celle qui ne fait pas apparaître de charge a été acceptée.
37. Il s'agit de dessiner la structure du composé 4 en entier et non pas uniquement d'indiquer la présence d'une fonction aldéhyde comme le font certains candidats.

38. Le sujet demande les intérêts or beaucoup de candidats n'ont évoqué que le coût du catalyseur. Sa toxicité ou l'aspect « one-pot » du procédé sont aussi à considérer.
39. Il s'agit de déprotoner le nitrométhane et de faire réagir sa base conjuguée (stabilisée par l'effet – M du groupement nitro) sur le carbone électrophile de la fonction aldéhyde de **4** ; puis de protoner l'alcoolate formé. Le mécanisme d'addition nucléophile est globalement bien maîtrisé par les candidats.
40. Il s'agit de choisir une base encombrée (donc peu nucléophile), dont le pKa est supérieur à 10,3. Dans la liste proposée dans le sujet, seule la guanidine convient.
41. Il convient ici de justifier d'une part l'activation électrophile et d'autre part d'expliquer la sélectivité (régio et/ou stéréosélectivité) de la réaction d'élimination.
42. La cyclisation du composé **6** commence par la déprotonation du carbone en α de la fonction ester par une base forte (pKa > 19) et très encombrée. Puis la base conjuguée de **6** réagit sur elle-même via une réaction intramoléculaire d'addition nucléophile (dite 1,4 ou de Michaël) sur le carbone d'un alcène conjugué $C=C-NO_2$ (analogue à $C=C-C=O$).
43. L'équation de la réaction acido-basique n'est pas toujours ajustée correctement. Par ailleurs, très rares sont les candidats qui ont repéré l'objectif de formation d'une base encombrée et donc peu nucléophile. Cette question invite une nouvelle fois les candidats à considérer les aspects thermodynamique (pKa) et cinétique (nucléophilie) lors du choix d'une base.
44. 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 ». La seconde partie de la question consiste à justifier l'augmentation du rendement d'extraction.
45. Certains candidats évoquent le séchage de la phase organique mais n'envisagent pas l'élimination du solvant d'extraction.
46. Le rendement doit être évalué en déterminant le réactif limitant, ce qui n'est pas toujours justifié.
47. L'identification d'un groupe de protons peut se faire en tenant compte de l'intégration 3H uniquement ; pour les 3 autres signaux (d'intégration 1H), il faut regarder la multiplicité et les constantes de couplage 3J .
48. 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.

Conclusion

Les candidats ayant suivi avec sérieux la préparation des deux années de la classe préparatoire PCSI PC, auront trouvé dans ce sujet matière à réinvestir connaissances, méthodes et raisonnements.

Lorsque les questions ne sont pas guidées, le jury valorise toute tentative de résolution argumentée et cohérente, même si elle n'aboutit pas.