

DS6 PC CENTRALE 4h AVEC calculatrice

Partie I : Étude d'une méthode de titrage des ions sulfure (Centrale)
--

Diagramme E-pH simplifié du soufre en solution aqueuse

Le diagramme E-pH du soufre est fourni en annexe. On a pris en compte les espèces suivantes : S(s), $\text{HSO}_4^-(\text{aq})$, $\text{SO}_4^{2-}(\text{aq})$, $\text{H}_2\text{S}(\text{aq})$, $\text{HS}^-(\text{aq})$ et $\text{S}^{2-}(\text{aq})$. Il a été tracé pour une concentration en chacune des espèces dissoutes égale à $10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$.

1. Identifier, *dans le graphe donné dans l'annexe à rendre avec la copie*, chacune des espèces repérées par les lettres A, B,F en justifiant.
2. Retrouver la pente théorique de la frontière entre les espèces D et F, le pK_A du couple $\text{HSO}_4^-/\text{SO}_4^{2-}$ ainsi que le potentiel standard du couple $\text{H}_2\text{S}(\text{aq})/\text{S}(\text{s})$.
3. On ajoute du soufre dans un bécher contenant de l'eau désaérée puis on introduit de la soude concentrée. Décrire les phénomènes observés et écrire la ou les équation(s) de réaction.
4. On laisse, à l'air libre, pendant plusieurs heures, une solution de H_2S . On constate alors la présence d'un trouble jaunâtre. Proposer une interprétation.

Diagramme simplifié de l'iode en solution aqueuse

On prendra uniquement en compte les espèces suivantes $\text{I}_3^-(\text{aq})$, $\text{I}^-(\text{aq})$ et $\text{IO}_3^-(\text{aq})$.

5. Le tracé du diagramme E-pH de l'iode (en pointillé) a été superposé à celui du soufre *sur le graphe donné dans l'annexe à rendre avec la copie*, en prenant la convention suivante : sur une frontière la concentration de chaque espèce est prise égale à $10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$. Identifier chacune des espèces repérées par les lettres α , β et δ .

Titration des ions sulfure

On lit le mode opératoire suivant :

1ère étape : dans 20,0 mL d'une solution de diiode à $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$ dans KI en excès, on ajoute 20 mL d'hydroxyde de sodium à 2 mol.L^{-1} .

2ème étape : on introduit 20,0 mL de la solution de sulfure de sodium Na_2S à titrer (de concentration approximative $10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$). On chauffe légèrement pendant 10 min, tout en agitant.

3ème étape : après avoir refroidi, on acidifie la solution par addition d'acide sulfurique dilué.

4ème étape : on effectue le titrage par une solution de thiosulfate de sodium à $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$. Le volume versé à l'équivalence est de 22,4 mL.

On précise que la solubilité du diiode I_2 dans l'eau est augmentée en milieu iodure par la formation du complexe I_3^- .

6. Interpréter le mode opératoire à l'aide des diagrammes E-pH et indiquer les réactions mises en jeu au cours des différentes étapes de ce protocole. En déduire la concentration de la solution de sulfure c.

Données :

Potentiels standard E° en V à 25°C (à $\text{pH} = 0$) :

$\text{O}_2(\text{g})/\text{H}_2\text{O}(\text{l}) = 1,23$; $\text{I}_3^-(\text{aq})/\text{I}^-(\text{aq}) = 0,54$; $\text{IO}_3^-(\text{aq})/\text{I}_3^-(\text{aq}) = 1,17$; $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}(\text{aq})/\text{S}_2\text{O}_3^{2-}(\text{aq}) = 0,09$.

On prendra $(RT/F) \cdot \ln 10 = 0,06 \text{ V}$ à 25°C

Partie II : Dosage électrochimique de la vitamine C (Centrale)

On étudie le dosage électrochimique de l'acide ascorbique (vitamine C) contenu dans un comprimé de Vitascorbol 500[®]. On utilise pour cela une électrode d'or fonctionnalisée à l'aide de chlorhydrate de cystéamine.

7. Justifier que l'acide ascorbique, noté $\text{AscH}_2(\text{aq})$, et l'acide déshydroascorbique, noté $\text{Asc}(\text{aq})$, (figure 1) appartiennent à un couple oxydant-réducteur.
8. L'acide ascorbique est utilisé comme additif alimentaire (E300). Justifier son rôle antioxydant.

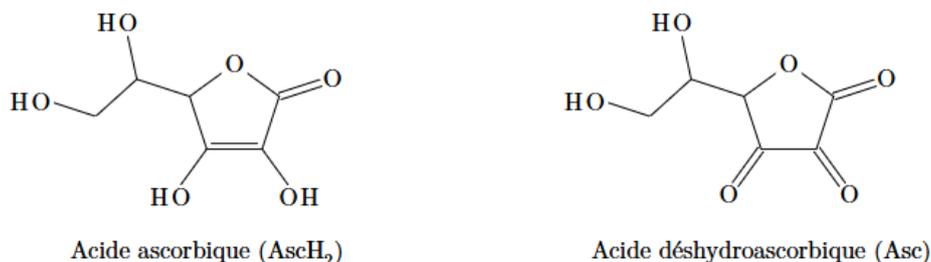


Figure 1

Tracé de la courbe courant-potentiel complète

On commence par tracer la courbe courant-potentiel complète d'une électrode d'or fonctionnalisée par le chlorhydrate de cystéamine plongeant dans un électrolyte contenant de l'acide ascorbique. On réalise pour cela un montage à trois électrodes dont les caractéristiques sont décrites ci-dessous.

- *Électrode de travail* : Fil d'or nanoporeux traité par une solution aqueuse de chlorhydrate de cystéamine à $0,010 \text{ mol.L}^{-1}$ pendant une heure.
- *Contre-électrode* : Acier inoxydable.
- *Électrode de référence* : AgCl/Ag saturée en chlorure de potassium, potentiel $E_{\text{ref}} = 0,20 \text{ V}$.
- *Électrolyte* : $50,0 \text{ mL}$ d'acide chlorhydrique à $0,050 \text{ mol.L}^{-1}$ dans lesquels ont été dissous $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol}$ d'hydrogénophosphate de sodium (Na_2HPO_4) et $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol}$ de chlorure de sodium.

La solution est désaérée avant et pendant les mesures par bullage de diazote pour enlever le dioxygène dissous.

Une pointe de spatule d'acide ascorbique (AscH_2) est dissoute dans l'électrolyte avant le début des mesures. La courbe obtenue est présentée sur la figure 2.

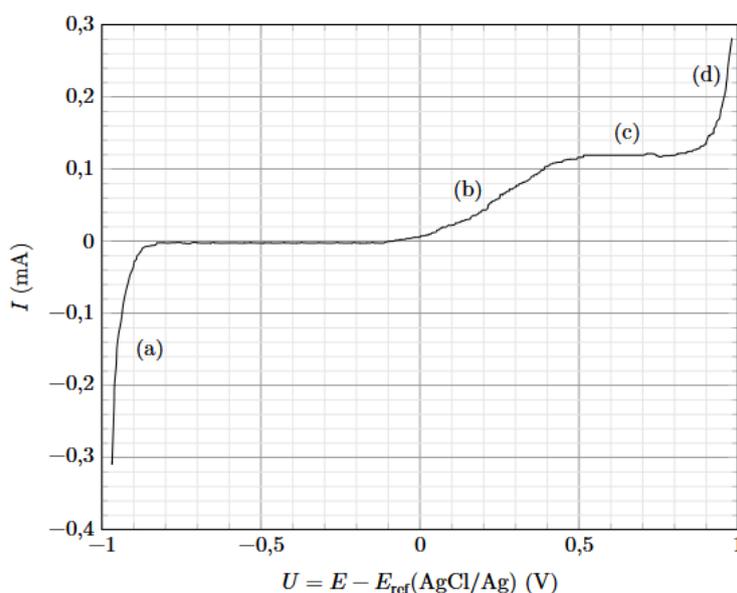


Figure 2 Courbe courant-potentiel complète d'une solution d'acide ascorbique avec électrode de travail en or fonctionnalisée

9. Réaliser un schéma légendé du dispositif expérimental utilisé pour tracer la courbe courant-potentiel complète représentée sur la figure 2.
10. Déterminer la composition de l'électrolyte à l'équilibre ainsi que son pH avant la dissolution de l'acide ascorbique et en déduire sous quelle forme se trouve l'acide ascorbique une fois dissous dans ce dernier.
11. Expliquer l'allure de la courbe de la figure 2 en détaillant les phénomènes électrochimiques se produisant aux endroits de cette courbe repérés par les lettres (a), (b), (c) et (d).
12. Estimer la surtension (ou le surpotentiel) seuil cathodique du couple $H_{(aq)}^+/H_{2(g)}$ et la surtension (ou le surpotentiel) seuil anodique du couple $O_{2(g)}/H_2O$ sur l'électrode en or fonctionnalisée utilisée dans cette expérience.

Détermination de la masse d'acide ascorbique contenue dans un comprimé

On étudie le dosage électrochimique de l'acide ascorbique contenu dans un comprimé de Vitascorbol 500® à l'aide d'une électrode d'or fonctionnalisée par du chlorhydrate de cystéamine. Le fabricant indique sur l'emballage qu'un comprimé contient 500 mg d'acide ascorbique.

Étape 1

On trace plusieurs courbes courant-potentiel en se plaçant dans les mêmes conditions que celles présentées pour le tracé de la figure 3. On ajoute dans l'électrolyte 1,0 mL d'une solution aqueuse d'acide ascorbique à la concentration molaire de 20 mmol.L⁻¹. On enregistre la courbe courant-potentiel en réalisant, en 60 secondes, un balayage en potentiel de -0,10 V à +0,60 V par rapport à l'électrode de référence. La variation des quantités de matière dans le milieu réactionnel due au tracé de la courbe courant-potentiel est parfaitement négligeable.

On ajoute ensuite à nouveau 1,0 mL d'une solution aqueuse d'acide ascorbique à la concentration molaire de 20 mmol.L⁻¹ et on enregistre la courbe courant-potentiel que l'on superpose à la précédente.

On réitère ces opérations jusqu'à ce que le volume total de solution d'acide ascorbique ajouté soit de 6,0 mL.

On obtient le faisceau de courbes de la figure 3.

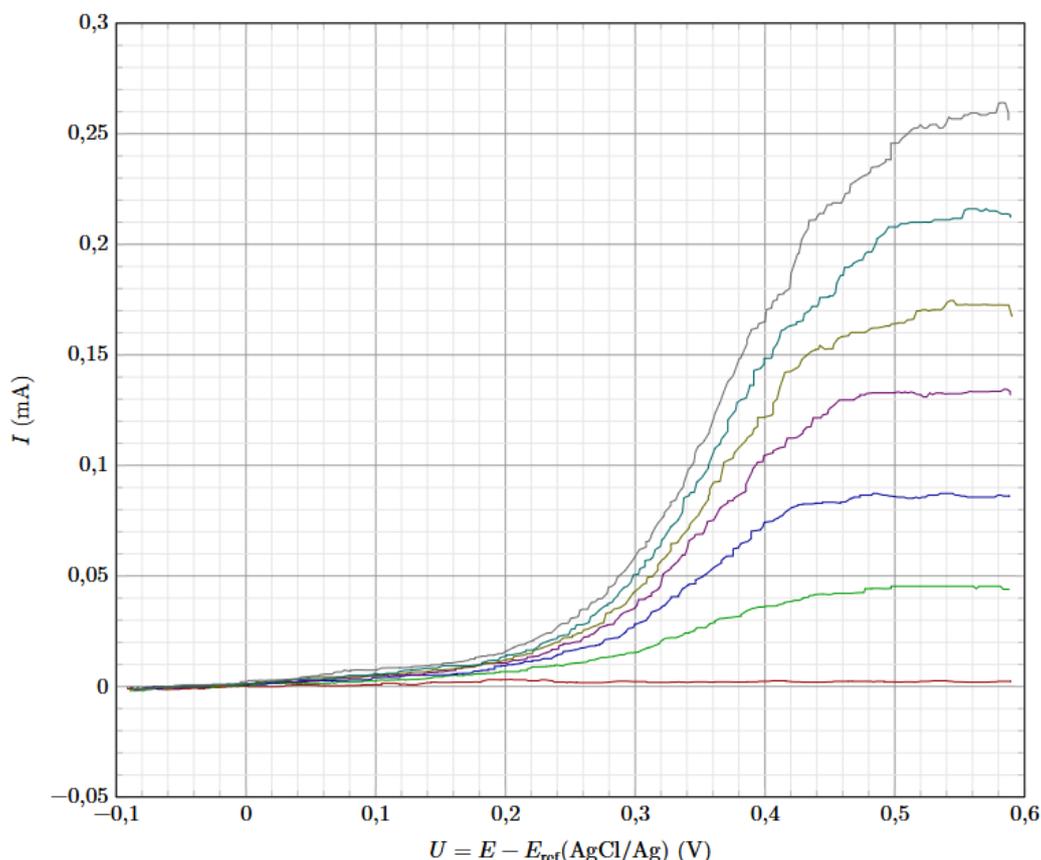


Figure 3

Étape 2

On introduit 40 mg d'un comprimé de Vitascorbol 500®, dont la masse totale vaut 1,825 g, dans 50 mL de l'électrolyte. On enregistre ensuite la courbe courant-potentiel dans les mêmes conditions. On obtient la courbe donnée sur la figure 4.

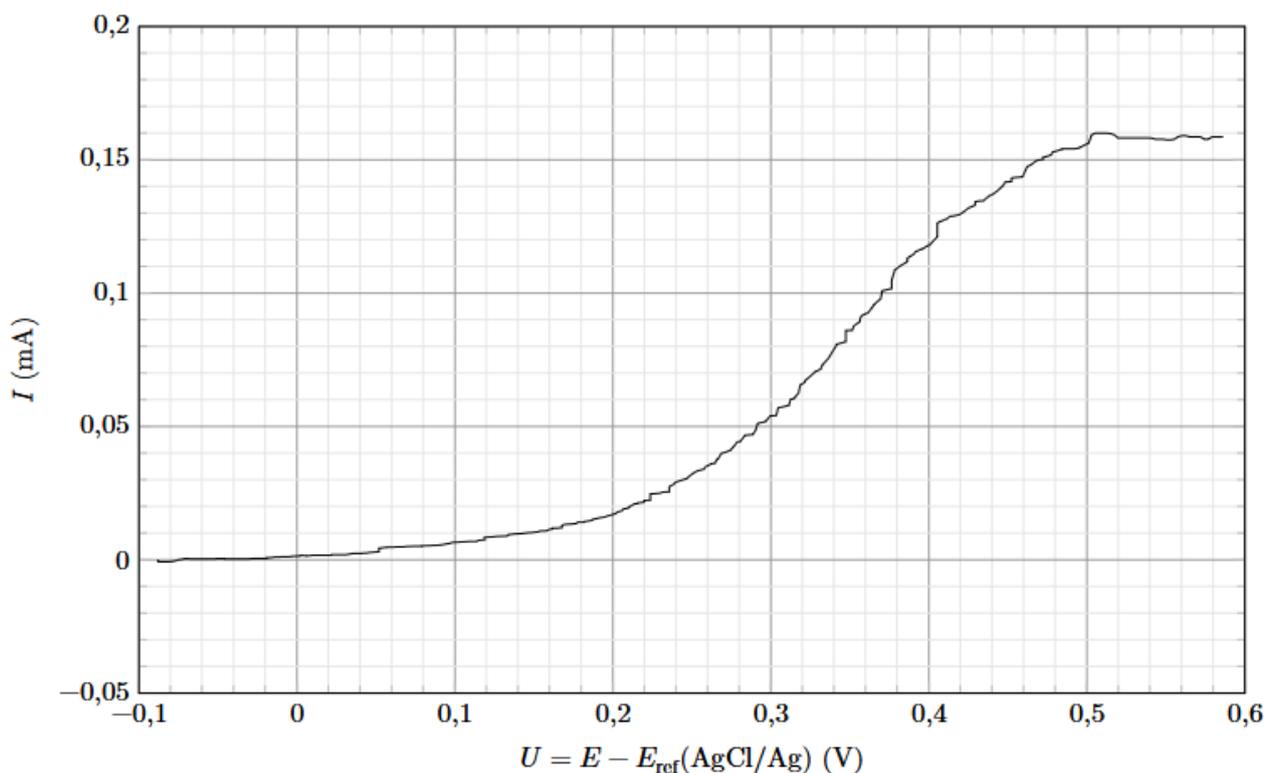


Figure 4

13. Les données figurant sur l'emballage sont-elles en accord avec ce dosage ?

Données

Potentils standard d'oxydoréduction à 25 °C

$\text{Au}(\text{OH})_3(\text{s})/\text{Au}(\text{s})$	$\text{O}_2(\text{g})/\text{H}_2\text{O}$	$\text{NO}_3^-(\text{aq})/\text{NO}(\text{g})$	$\text{Ag}^+(\text{aq})/\text{Ag}(\text{s})$
1,45 V	1,23 V	0,96 V	0,80 V
$\text{Asc}(\text{aq})/\text{AscH}_2(\text{aq})$	$\text{H}^+(\text{aq})/\text{H}_2(\text{g})$	$\text{Al}^{3+}(\text{aq})/\text{Al}(\text{s})$	
0,48 V	0,00 V	-1,66 V	

AscH₂ est l'acide ascorbique, Asc l'acide déshydroascorbique.

Constantes d'acidité à 25 °C

Acide ascorbique AsH₂ : $pK_{a1} = 4,1$; $pK_{a2} = 11,8$

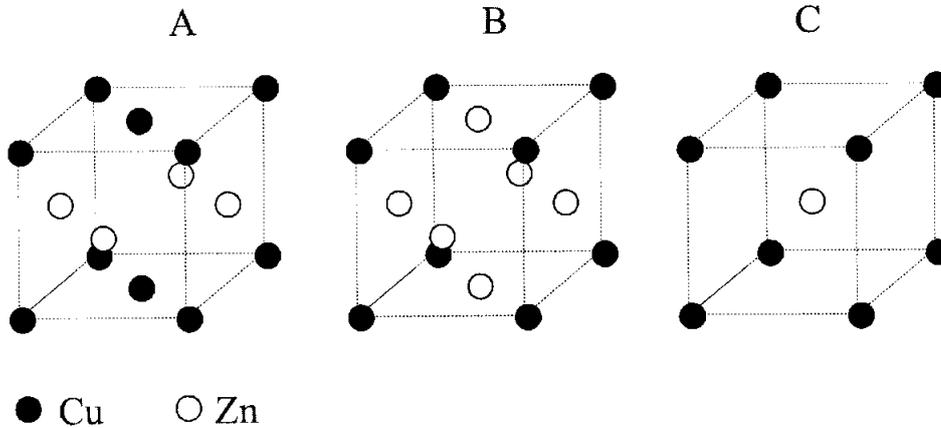
Acide phosphorique H₃PO₄ : $pK_{a1} = 2,1$; $pK_{a2} = 7,2$ et $pK_{a3} = 12,3$.

Masse molaire

Acide ascorbique : $M = 176 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

1. étude de cristaux

14. Parmi les trois réseaux cubiques suivants (A, B, C) indiquer, en justifiant votre réponse, ceux qui sont en accord avec la formule CuZn.



La blende est une forme allotropique de sulfure de zinc (ZnS). Dans cette structure, les anions occupent les nœuds d'un réseau cubique à faces centrées (d'arrête a) et les cations occupent la moitié des sites tétraédriques. Cette structure peut aussi être décrite en considérant que les anions occupent les nœuds d'un réseau cubique à faces centrées et que les cations occupent aussi les nœuds d'un autre réseau cubique à faces centrées décalé d'un quart de diagonale du premier cube.

- 15. Dessiner une maille de ZnS.
- 16. Donner l'expression littérale reliant le paramètre de maille « a » à la masse volumique de la blende. Calculer sa valeur numérique.
- 17. Donner l'expression reliant le paramètre de maille « a » et les rayons ioniques et en déduire la valeur numérique de la somme des rayons du zinc et du soufre dans cette structure. Connaissant la valeur des rayons de ces ions : $r(\text{Zn}^{2+}) = 0,074 \text{ nm}$; $r(\text{S}^{2-}) = 0.184 \text{ nm}$, que peut-on dire du type de liaison qui existe entre les atomes de zinc et de soufre?

2. Diagramme potentiel-pH du zinc

La figure 3 montre le diagramme potentiel-pH du zinc, établi pour une concentration $[\text{Zn}] = 10^{-2} \text{ mol.L.}$, à la limite de solubilité. Les espèces présentes sont Zn^{2+} , Zn(s) , $\text{Zn(OH)}_2(\text{s})$ et Zn(OH)_4^{2-} .

18. Associer chaque espèce à son domaine. Justifier.

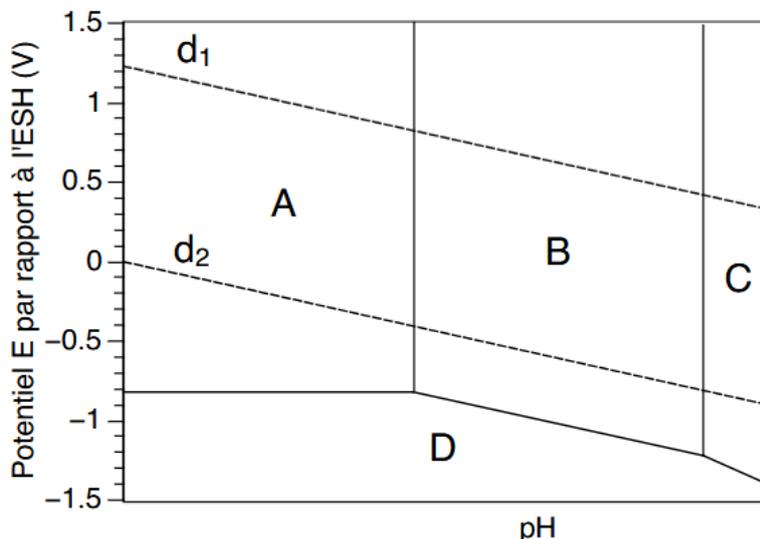


Figure 3 : Diagramme potentiel-pH du zinc en milieu aqueux à 25 °C (les potentiels sont relatifs à l'électrode standard à hydrogène, ESH)

.3. Electrodepôt de ZnO

L'oxyde de zinc, ZnO, peut être déposé sous forme de film mince sur un substrat plan par une méthode électrochimique en milieu aqueux, appelée electrodepôt (Document 3).

Document 3 : Procédé d'électrodepôt de ZnO

L'électrodepôt s'effectue dans une cellule électrochimique contenant un substrat plan sur lequel sera déposé le film de ZnO (typiquement une lame de verre recouverte d'une couche mince d'un matériau conducteur électrique) et constituant l'électrode de travail, une contre-électrode (de Pt ou de Zn) et une électrode de référence. La cellule contient une solution aqueuse dans laquelle on a dissous un sel de zinc, typiquement ZnCl_2 , en concentration $10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$.

A l'électrode de travail se produit une réduction du dioxygène dissous :



$\text{Zn}(\text{OH})_2$ se dépose alors sur l'électrode de travail selon la réaction :



L'hydroxyde de zinc formé se déshydrate ensuite pour former ZnO selon la réaction :

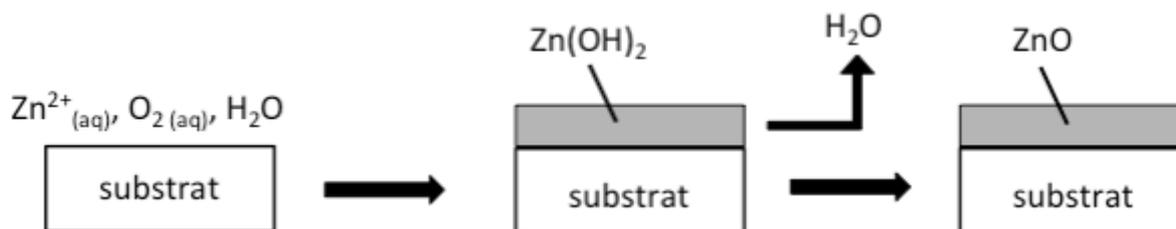
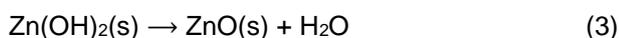


Schéma simplifié du procédé d'électrodepôt de ZnO

19. Dans quelle partie du diagramme potentiel-pH (figure 3) doit-on se placer pour former $\text{Zn}(\text{OH})_2$ solide sur le substrat selon le procédé décrit dans le Document 3 ?
20. Quel est l'intérêt d'utiliser la réaction électrochimique (1) du Document 3 pour réaliser le dépôt d'une couche mince de ZnO sur le substrat, plutôt que d'ajuster le pH en ajoutant un acide ou une base ?
21. A l'aide des informations fournies par la figure 4, montrer que la couche mince finale déposée sur le substrat est bien constituée de ZnO et non de $\text{Zn}(\text{OH})_2$

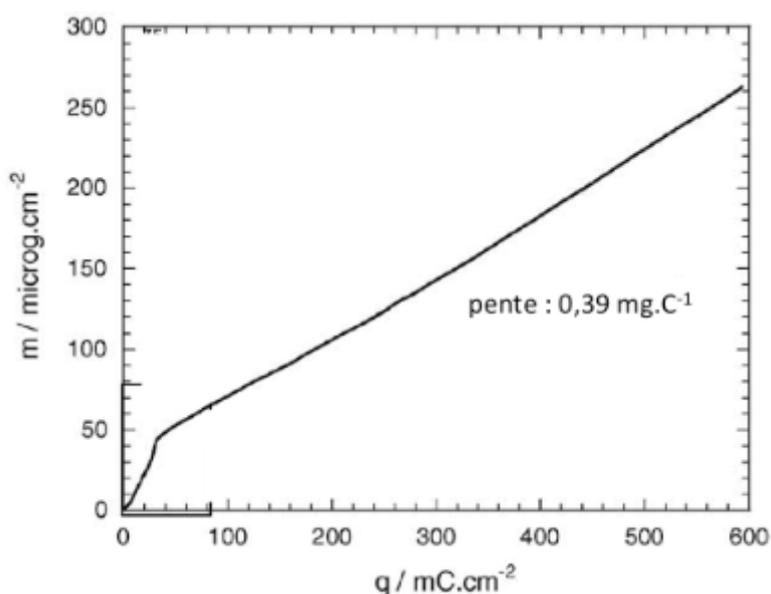


Figure 4 : Masse de ZnO déposée par unité de surface sur le substrat en fonction de la charge électrique par unité de surface échangée.

22. Estimer l'épaisseur de la couche de ZnO formée pour une charge électrique échangée de $600 \text{ mC}\cdot\text{cm}^{-2}$.
23. A partir du bilan des équations (1), (2) et (3) du Document 3, établir la relation littérale entre la vitesse de formation de ZnO, exprimée en masse par unité de surface et unité de temps et la densité de courant électrique (intensité par unité de surface).
24. A l'aide de la figure 5, déterminer l'ordre de la cinétique de formation de ZnO pour des temps supérieurs à 500 s. Quelle grandeur caractéristique de la cinétique pourrait-on déterminer à partir des courbes à différentes températures des figures 5a ou 5b, pour des temps supérieurs à 500 s ?

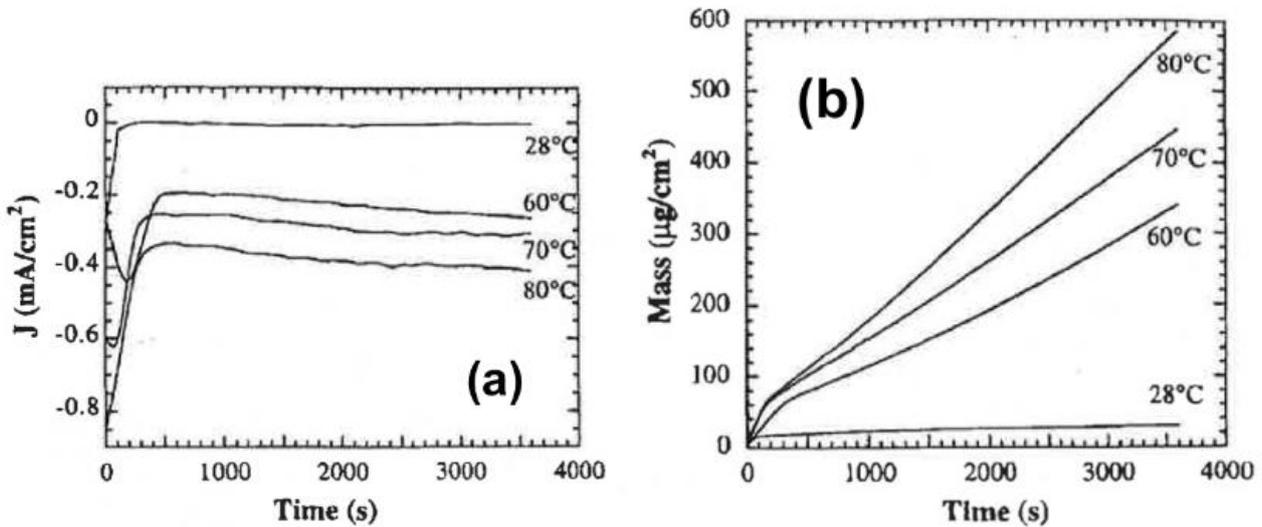
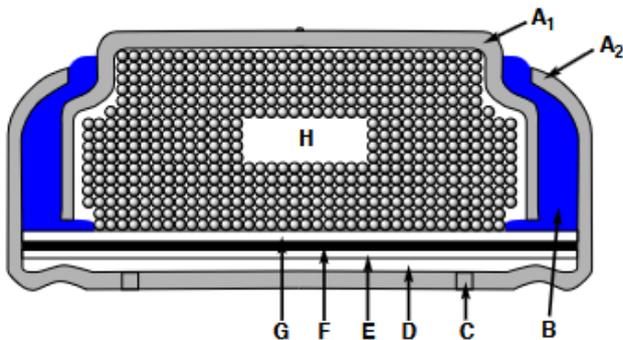


Figure 5 : (a) Densité de courant et (b) masse par unité de surface de ZnO déposé en fonction du temps lors de l'électrodépôt de ZnO à différentes températures. La concentration en O₂ est fixée.

4. Piles zinc-air

Les piles zinc-air sont des accumulateurs tirant leur énergie de l'oxydation du zinc avec le dioxygène de l'air ambiant (Figure 1). Ces piles possèdent de hautes densités énergétiques et sont peu chères. Leur format varie des piles boutons pour les audioprothèses à des formats intermédiaires, pouvant être utilisés dans des appareils tels les caméras, jusqu'aux grands formats utilisables dans les véhicules électriques.

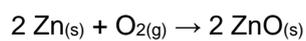


A₁ et A₂ : revêtements métalliques, B : joint isolant, C : orifice d'entrée d'air, D : membrane semi-perméable, E : dioxygène (air), F : membrane hydrophobe, G : séparateur, H : poudre de zinc et électrolyte (solution gélifiée de potasse).

Caractéristiques :

Force électromotrice : $e \approx 1,6 \text{ V}$.

Réaction de fonctionnement :



Masse de zinc dans la pile : 0,65 g.

Masse de la pile : 1,0 g.

Intensité de fonctionnement : 0,80 mA.

Tension de fonctionnement : 1,5 V.

Figure 1. Schéma et caractéristiques d'une pile bouton zinc-air.

25. Identifier l'anode et la cathode de cette pile et déterminer la polarité de la pile. Justifier.
26. Calculer la force électromotrice standard e° de cette pile.
27. Calculer la valeur de la constante K° de fonctionnement de la pile à 298 K. Conclure.
28. La tension de fonctionnement de la pile dépend fortement de la nature de l'électrode à dioxygène. Cette dernière est en général constituée de fibre de carbone poreux et d'un catalyseur. Expliquer, à l'aide de courbes intensité-potentiel, comment le catalyseur permet d'augmenter la tension de fonctionnement de la pile.
29. Calculer la durée théorique pendant laquelle cette pile peut fonctionner sans être déchargée.
30. Calculer l'énergie que peut fournir cette pile.

Données

Potentiels redox standards à pH = 0 : $E^\circ(\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}) = 1,23 \text{ V}$; $E^\circ(\text{ZnO}/\text{Zn}) = -0,43 \text{ V}$; $E^\circ(\text{S}_4\text{O}_6^{2-}/\text{S}_2\text{O}_3^{2-}) = 0,08 \text{ V}$.

Masse molaire ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) :

Élément	Zn	S	O	H
M($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	65.4	32.1	16.0	1.01

Zn : $65.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; S : $32.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; O : 16.0

Masse volumique de la blende $\rho = 4,1 \cdot 10^3 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$

Masse volumique de ZnO :

Nombre d'Avogadro : $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Constante de Faraday : $F = 96500 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$

Quatrième partie : Les médicaments, une histoire en perpétuelle évolution (Centrale)

Génie des procédés

Au début des années 1990, le laboratoire BHC (Boots Company Hoechst Celanese) a modifié la synthèse originelle de l'ibuprofène. Dans le procédé initial en 6 étapes seuls 40% des atomes réactifs se retrouvent dans le produit final. Le procédé BHC, dont la séquence réactionnelle est représentée sur la figure 1, ne comporte que trois étapes.

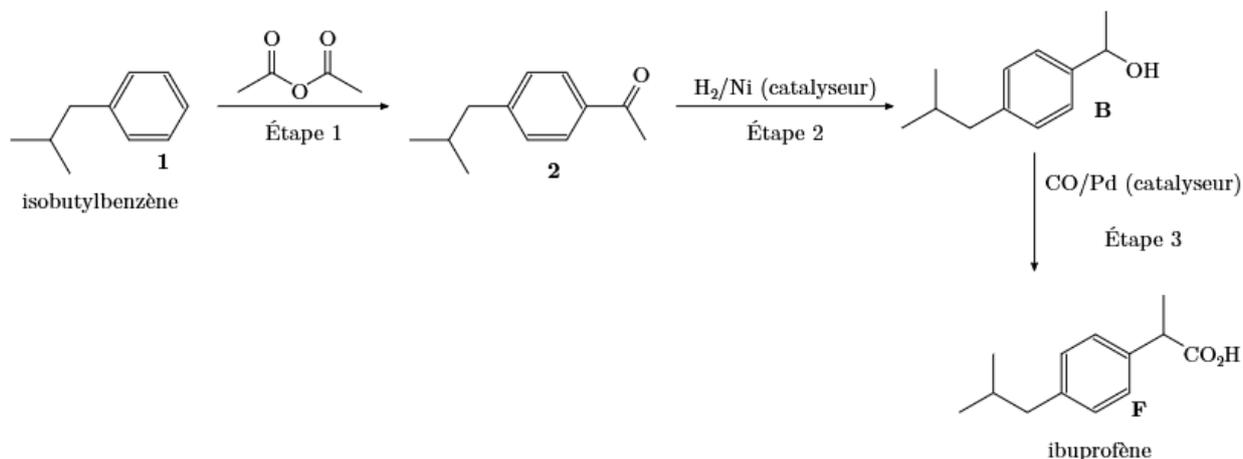


Figure 1 Séquence réactionnelle du procédé BHC

On s'intéresse aux opérations unitaires correspondantes à l'étape 1 du procédé BHC de synthèse de l'ibuprofène. Le schéma de principe du procédé correspondant à cette étape est indiqué figure 2 ci-dessous :

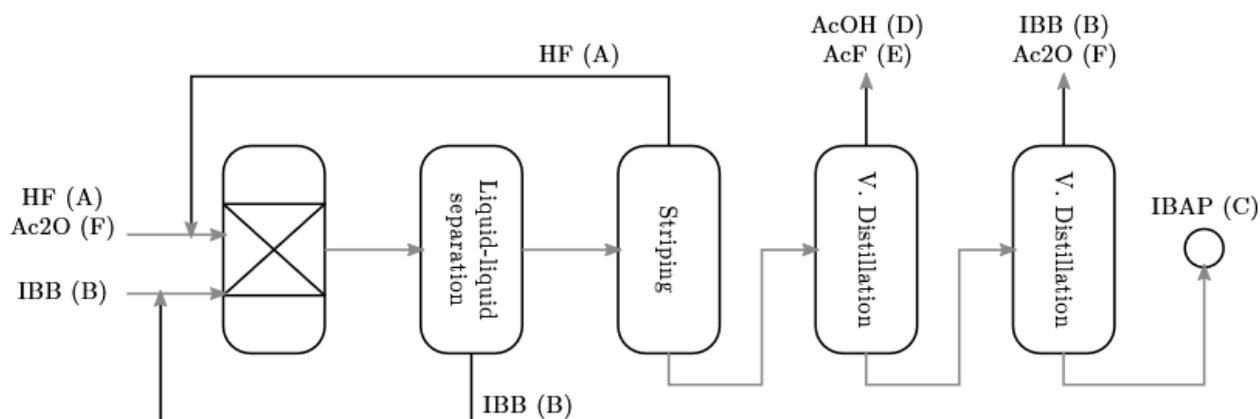


Figure 2 Schéma de principe du procédé BHC

Il comprend deux opérations unitaires essentielles que l'on étudie : le réacteur dans lequel se met en place la transformation chimique et la séparation du produit principal souhaité par distillation.

A. Le réacteur continu

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

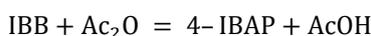
Reaction step :

Friedel-Craft acylation

Reactant A	Isobutylbenzene (IBB)
Reactant B	Acetic anhydride
Main product	4-Isobutylacetophenone
Side product	2-Isobutylacetophenone ; acetic acid ; acetyl fluoride
Phases	IBB rich phase – HF rich phase
Solvent	HF
Solvent role	Product extraction
Catalyst	HF (acid source)
Reaction conditions	$T = 80 \text{ }^\circ\text{C}$; $P = 07 \text{ MPa}$; $t = 3 \text{ h}$
Reaction data	$X_{\text{IBB}} = 85\%$
Experimental data	Starting and end points
Scale	Lab scale
Models	Not available

Tableau 2

X_{IBB} représente le taux de conversion en sortie du réactif IBB. On suppose que l'équation modélisant la transformation dans le RPAC s'écrit :



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

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

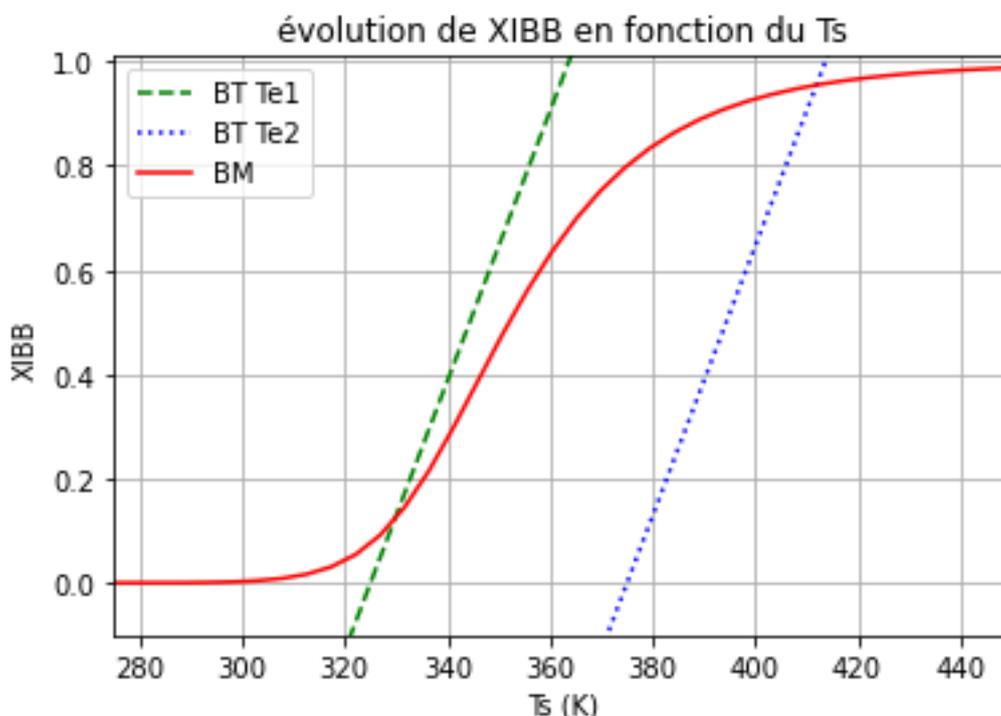
On considère à l'entrée du réacteur un mélange de réactifs avec un débit global en volume (incluant les flux de réintroduction) égal à $D_e = 10 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, ce qui représente un débit en quantité de matière pour chacun des deux réactifs de $6 \text{ mol} \cdot \text{h}^{-1}$.

31. Déterminer la quantité de 4-IBAP récupérée à la sortie du réacteur en une heure.
NB : En réalité, il y a d'autres produits formés et on ne récupère que 81 % de cette quantité.
32. Déterminer le volume du réacteur et le temps de passage correspondant.

Pour cette partie, on considère que le solvant de réaction est HF et que le réacteur est un RPAC adiabatique, la transformation est isobare.

33. À partir d'un bilan thermique, montrer que la température en sortie de réacteur T_S est reliée au taux de conversion par une expression de la forme $T_S = T_E + J \cdot X_{IBB}$ où T_E est la température du mélange à l'entrée du réacteur et J une constante à exprimer en fonction de différents paramètres à définir précisément. Préciser la signification physique de cette grandeur.

Le graphique de la figure 3 superpose deux lois d'évolution du taux de conversion X_{IBB} en fonction de la température : l'une a été obtenue par un bilan de matière (BM), l'autre, par un bilan thermique (BT).



34. Déterminer graphiquement les 2 températures d'entrée T_{e1} et T_{e2} .
35. Déterminer le point de fonctionnement (T , X_{IBB}) pour chaque température d'entrée. Interpréter l'effet de la température sur le taux de conversion final d'oxyde d'éthylène.

B. La séparation du produit

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

36. 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.

Stabilité du médicament

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

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

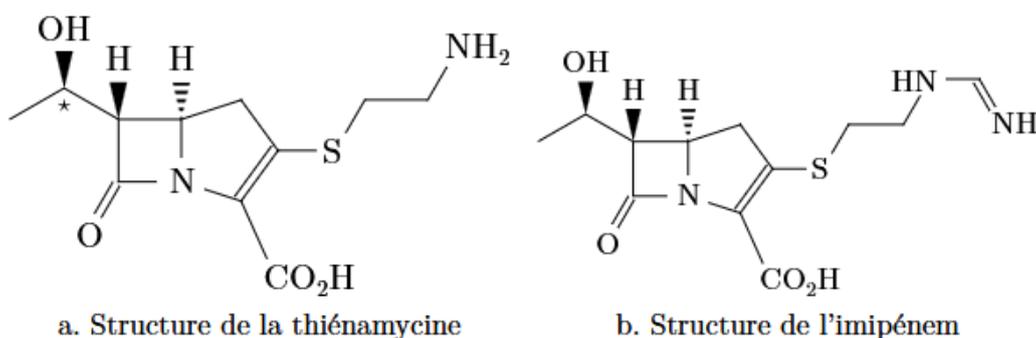


Figure 8

C. Cinétique de dégradation de l'imipénem en milieu tampon

On étudie la cinétique d'hydrolyse de l'imipénem noté Im à 298 K en présence d'un tampon phosphaté. La réaction modélisant la transformation admet un ordre. Les conditions expérimentales sont les suivantes :

$T = 298 \text{ K}$, concentration initiale en imipénem $[\text{Im}]_0 = 6,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]_0 = [\text{HPO}_4^{2-}]_0 = 1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

La cinétique est suivie par des mesures d'absorbance notée A à 300nm. Les spectres d'absorption de l'imipénem (courbe A) et d'un de ses produits d'hydrolyse (courbe B) sont reproduits sur la figure 9.

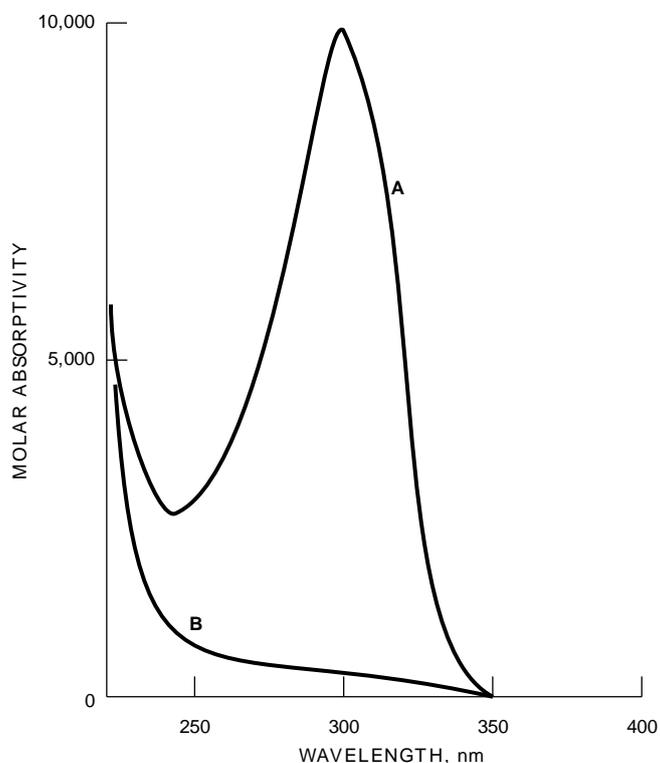


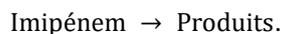
Figure 9 Spectre d'absorption de l'imipénem et du produit d'hydrolyse

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

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

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

On admet que l'équation de la réaction modélisant la transformation s'écrit de manière simplifiée :



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

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

— A en fonction du temps (figure 10)

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

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

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

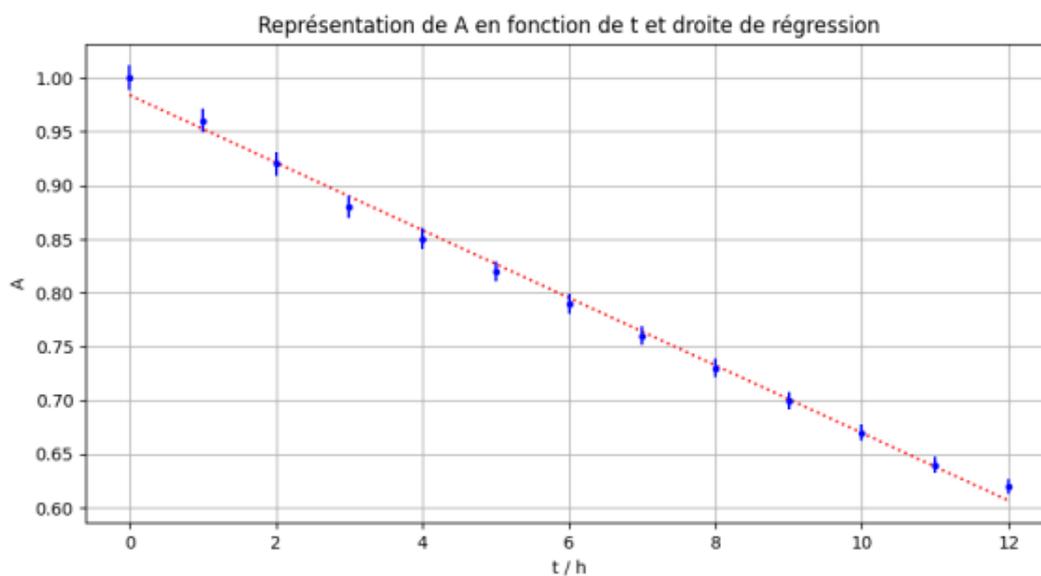


Figure 10 Tracé de A en fonction de t ; équation de la droite de régression $A = -0,314 t + 0,984$

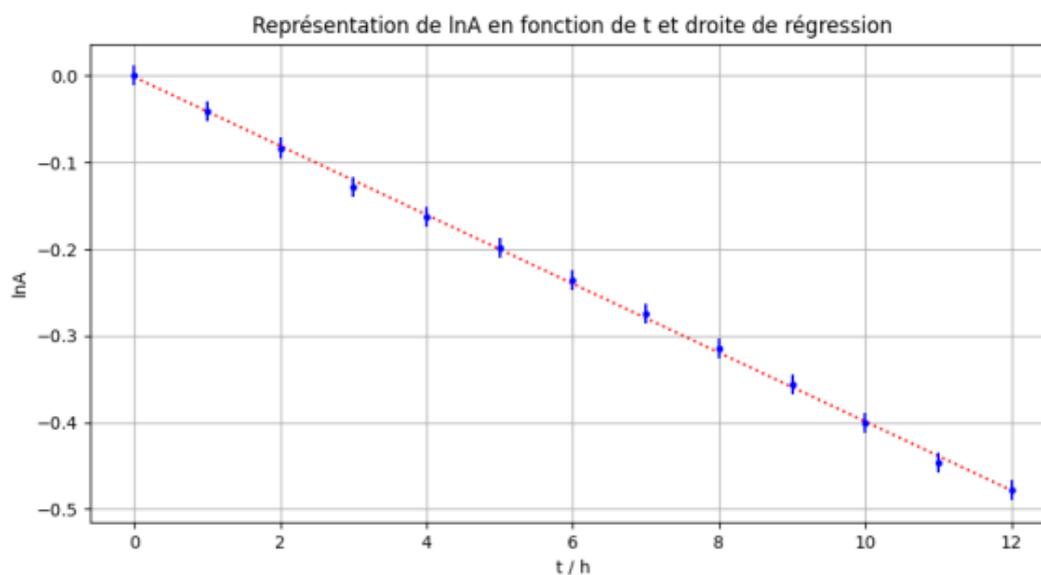


Figure 11 Tracé de $\ln A$ en fonction de t ;

équation de la droite de régression $\ln A = -0,0397 t - 0,00157$

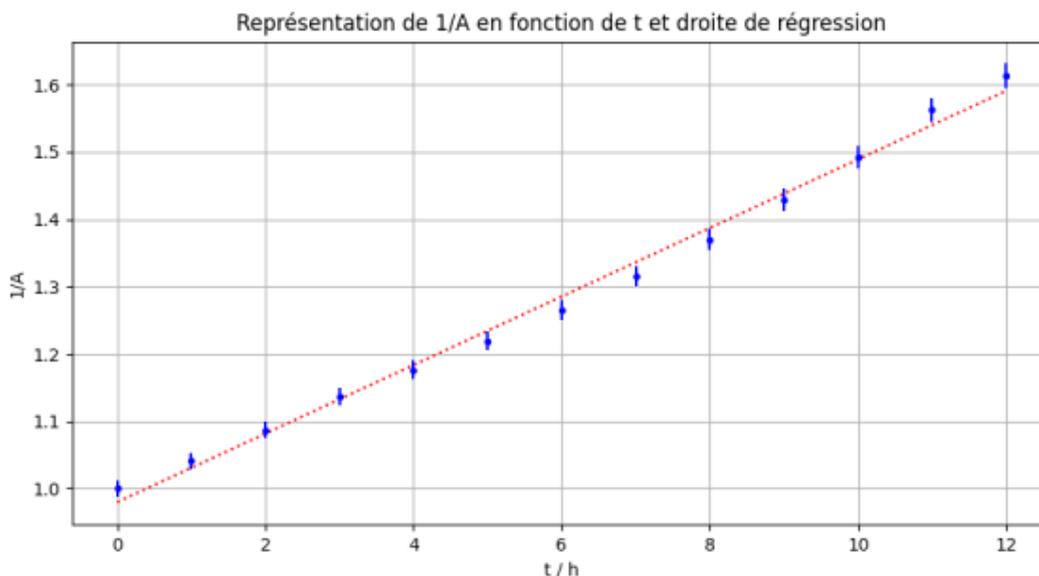


Figure 12 Tracé de $\frac{1}{A}$ en fonction de t ; équation de la droite de régression $\frac{1}{A} = 0,0509 t + 0,980$

38. Proposer un modèle cinétique macroscopique approprié permettant d'expliquer les résultats du tableau 3. Une réponse argumentée avec l'établissement d'une expression analytique du modèle choisi est attendue. Déterminer une valeur numérique du (des) paramètre(s) du modèle.
39. Estimer le temps de demi-réaction pour une concentration initiale en imipénem $[Im]_0 = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

D. Synthèse totale de la (+)-thiénamycine

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

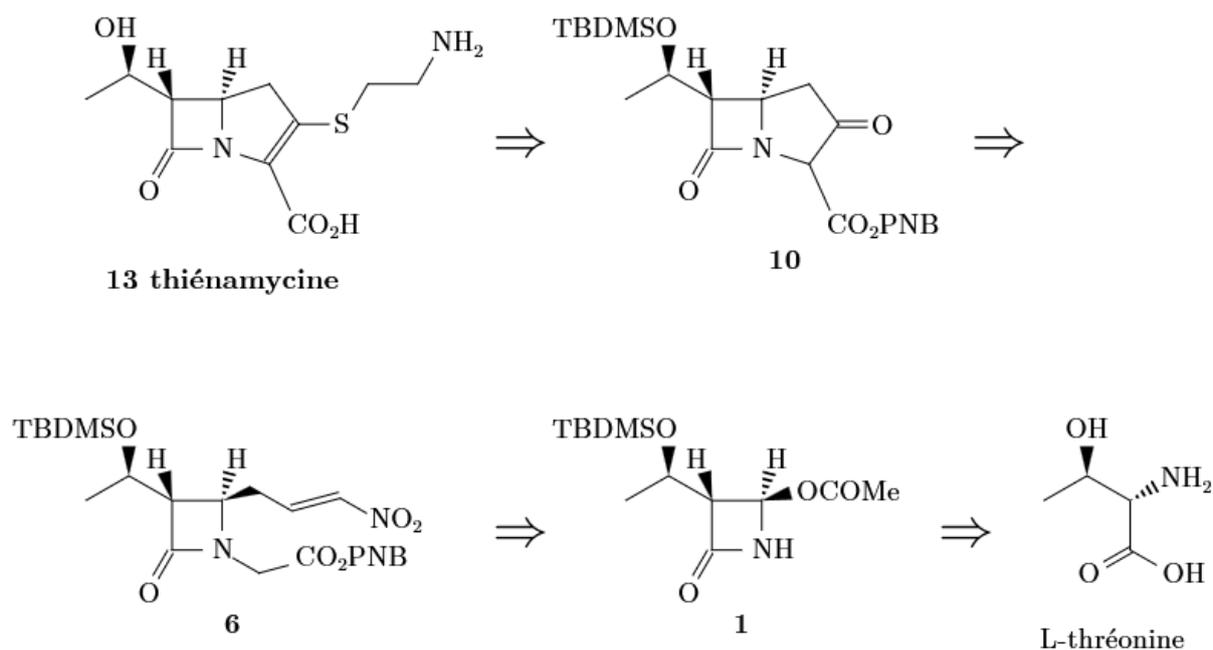
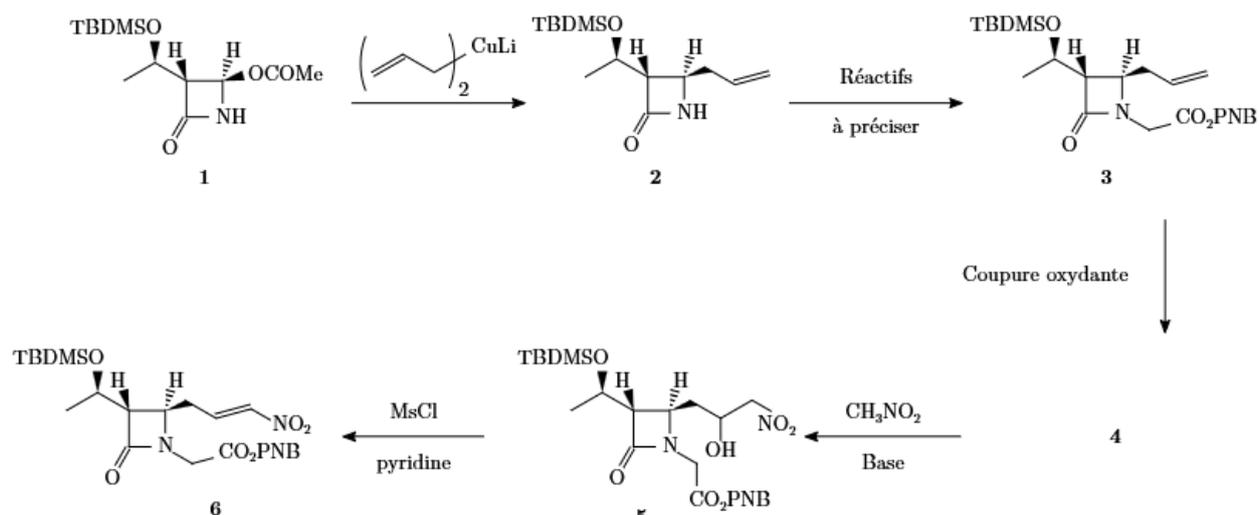


Figure 13 Schéma rétrosynthétique

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

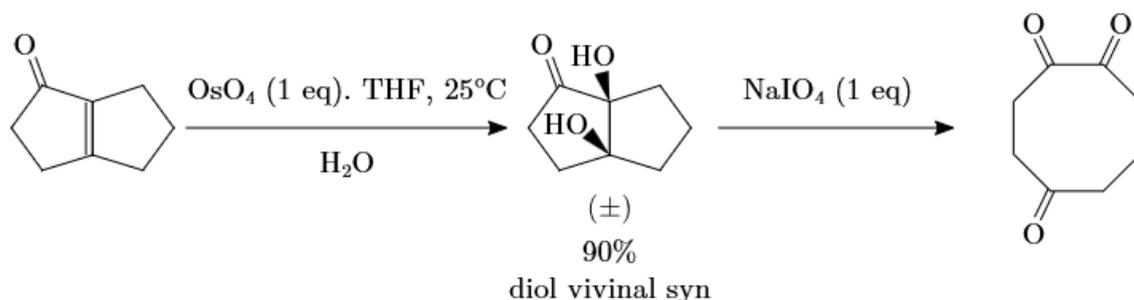


40. Indiquer la réactivité de l'organocuprate lithié $(\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2)_2\text{CuLi}$ mis en jeu lors de la transformation **1** \rightarrow **2**.

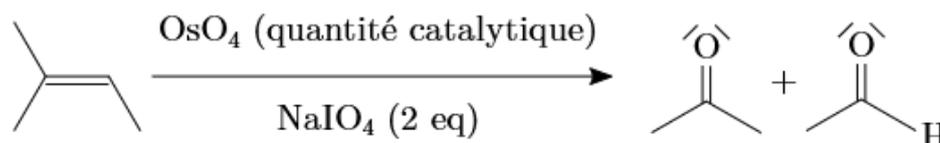
41. Proposer des réactifs pour transformer le composé **2** en composé **3**.

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

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



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



Le coût de cette méthode est le suivant :

- periodate de sodium : 22 € pour 5 g ;
- tétraoxyde d'osmium : 329 € pour 1 g.

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



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

42. Donner la configuration électronique de valence de l'osmium de symbole Os à l'état fondamental en justifiant.
43. Proposer un schéma de Lewis du tétraoxyde d'osmium OsO_4 .
44. Donner la structure du composé **4**.
45. Indiquer deux intérêts à l'alternative proposée dans les conditions opératoires présentées dans l'encadré.

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

46. Écrire le mécanisme de la transformation **4** → **5** en symbolisant la base par B^\ominus .
47. Parmi les bases suivantes : pyridine ; 1,1,3,3-tétraméthylguanidine ; soude et triéthylamine, indiquer laquelle vous semble la plus appropriée pour former la base conjuguée du nitrométhane dans la transformation **4** → **5**. Justifier votre choix.
48. Expliquer l'intérêt d'utiliser du chlorure de méthanesulfonyle lors de la transformation **5** → **6** puis justifier la sélectivité observée lors de l'obtention du composé **6**.

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

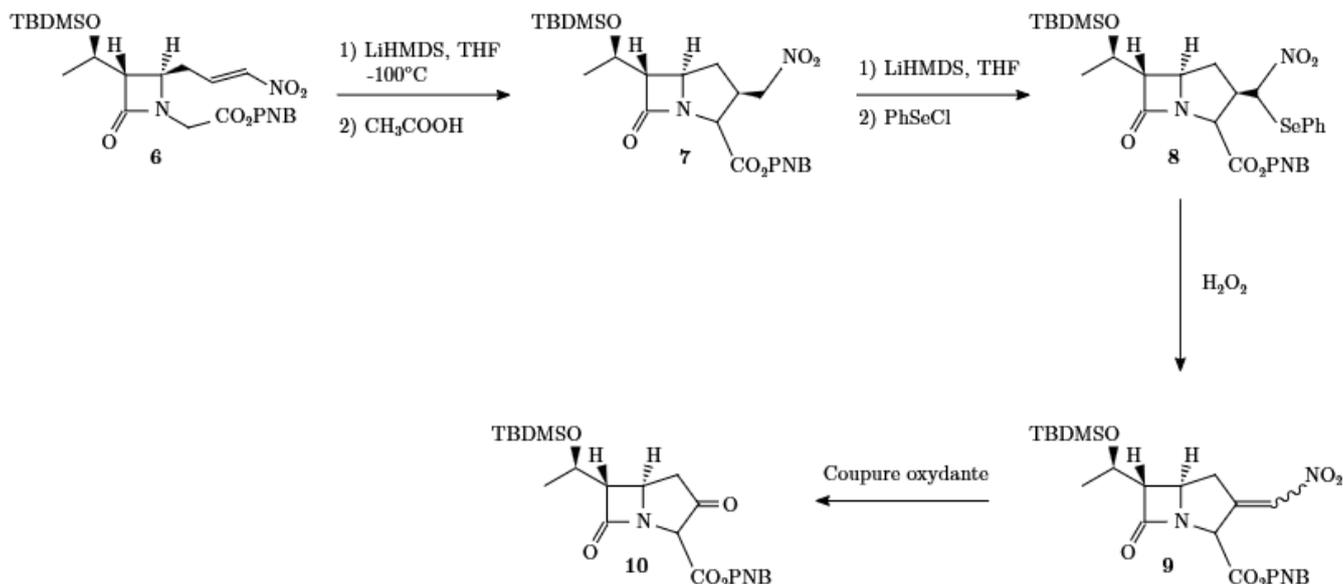


Figure 16 Synthèse du composé **10**

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

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

Le protocole de la transformation **7** → **8** décrit dans la publication est le suivant :

« To a solution of 69 mg of hexamethyldisilazane ($M = 161,4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) in 1,0 mL of THF at 0 °C under argon was added 0,32 mL of 1,29 mol · L⁻¹ nBuLi in hexane and the mixture was stirred¹ at 0 °C for 20 min. The solution was cooled at -100 °C and treated with 198 mg of compound **7** ($M = 495,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) in 6 mL of THF at -78 °C. After being stirred at -100 °C for 15 min, the solution was slowly warmed to -80 °C and treated with 90 mg of phenylselenenyl chloride PhSeCl ($M = 191,5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) in 2 mL of THF. The mixture was warmed to -40 °C, acetic acid was added until pH = 5, and then, the solution was diluted with 30 mL of saturated NaCl solution. The aqueous layer was extracted with 2 × 25 mL of EtOAc ; the organic layer² was treated in the usual manner, followed by chromatography on silica gel using a mixture of 10 : 2 hexane/EtOAc as eluant gave 184 mg of product **8** ($M = 650,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) as an oil. »

¹ To stir : agiter

² The organic layer : la phase organique

50. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation décrite dans la phrase en italique. Indiquer l'intérêt de cette étape.
51. 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.
52. Décrire succinctement les étapes implicitement évoquées dans la phrase « the organic layer was treated in the usual manner ».
53. Déterminer le rendement de la transformation **7** → **8**.

Le spectre de RMN du composé **10** est totalement décrit ci-après, à l'exception des signaux associés aux noyaux d'atomes d'hydrogène des groupes -CO₂PNB et TBDMSO-. Chacun des signaux est ainsi présenté sous le format : δ (ppm) (multiplicité, intégration, couplage). Les abréviations utilisées sont les suivantes : singulet s, doublet d, triplet t, multiplet m.

4,75 (s, 1H) ; **4,31** (m, 1H, ³J = 5,1 Hz, ³J = 6 Hz) ; **4,14** (td, 1H, ³J = 7,4 Hz, ³J = 1,9 Hz) ; **3,15** (dd, 1H, ³J = 5,1 Hz, ³J = 1,9 Hz) ; 2,89 (dd, 1H, ²J = 18,8 Hz, ³J = 6,9 Hz) ; 2,45 (dd, 1H, ²J = 18,8 Hz, ³J = 7,8 Hz) ; **1,28** (d, 3H, ³J = 6 Hz).

54. 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.

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

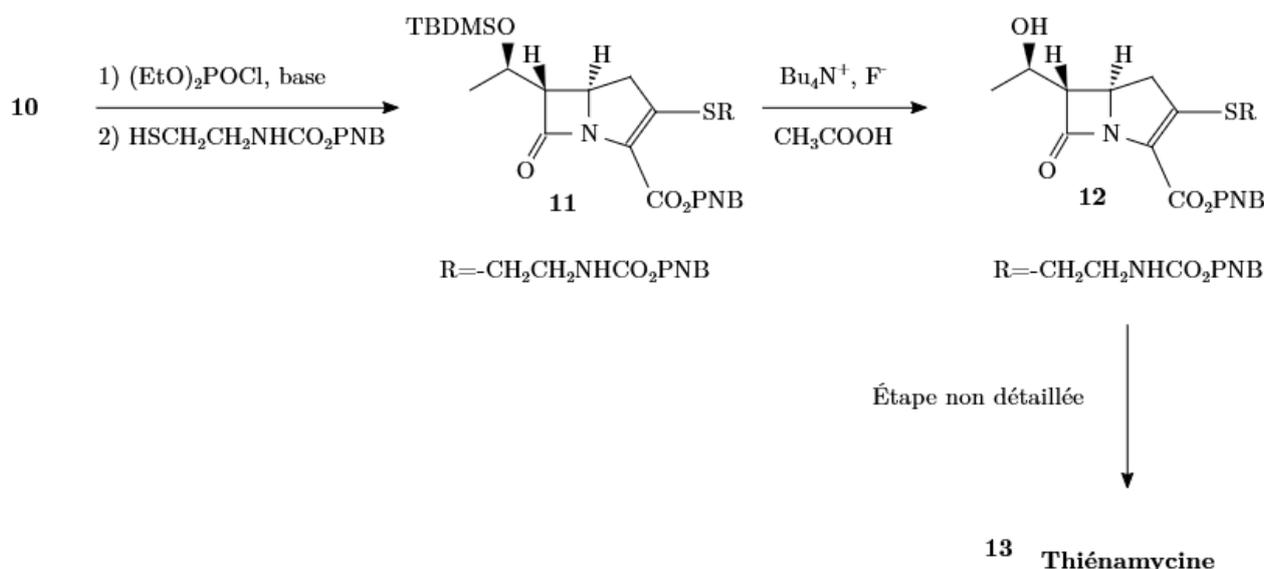


Figure 17 Obtention de la thiénamycine **13** à partir de **10**

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

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

Données

- Constantes d'acidité de l'acide phosphorique H_3PO_4 : $\text{pK}_{a1} = 2,2$; $\text{pK}_{a2} = 7,2$; $\text{pK}_{a3} = 12,3$
- Constante d'autoprotolyse de l'eau : $\text{pK}_e = 14,0$

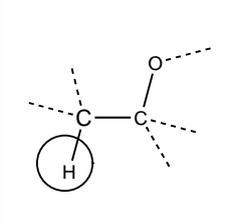
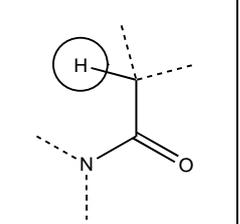
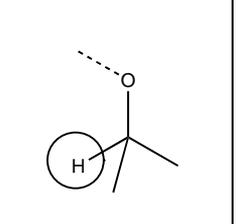
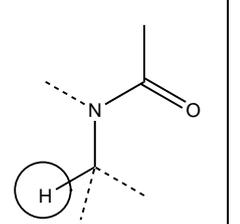
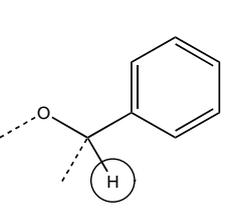
Électronégativités des éléments selon l'échelle de Pauling

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

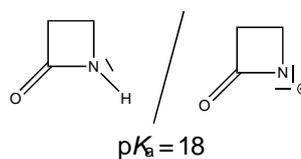
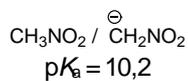
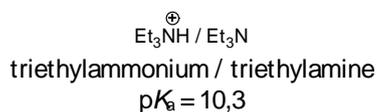
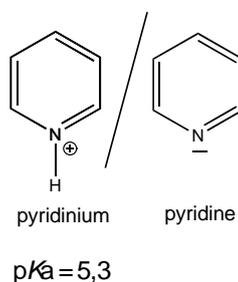
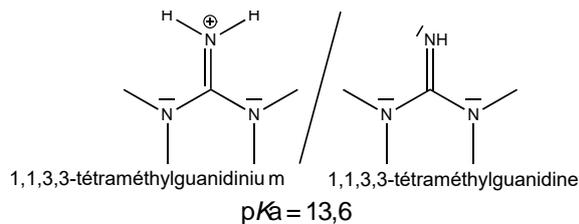
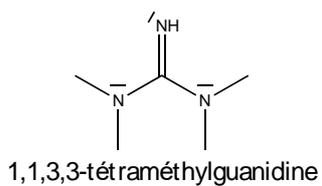
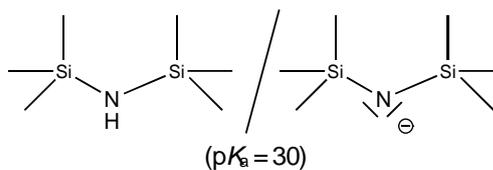
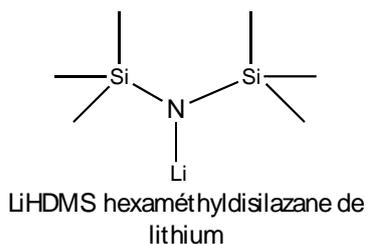
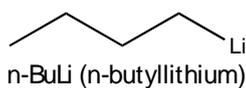
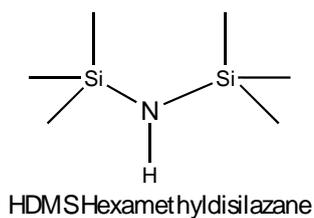
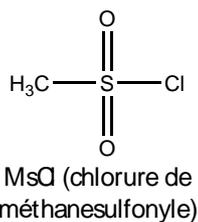
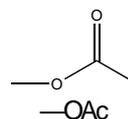
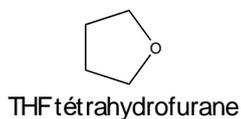
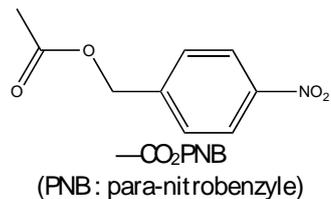
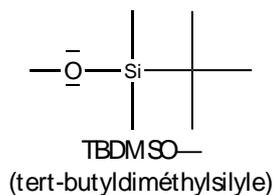
Numéro atomique :

Z(Os) = 76

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

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

Abréviations utilisées en chimie organique et pKa des composés organiques



Document à rendre avec la copie

