

CHIMIE

Durée 4 heures

L'usage d'une calculatrice est interdit pour cette épreuve.

Si, au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il le signale sur sa copie et poursuit sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il a été amené à prendre.

Chaque candidat est responsable de la vérification de son sujet d'épreuve : pagination et impression de chaque page. Ce contrôle doit être fait en début d'épreuve. En cas de doute, il doit alerter au plus tôt le chef de centre qui vérifiera et éventuellement remplacera son sujet.

Le sujet comporte deux problèmes indépendants contenant chacun des parties indépendantes.

Premier problème : Autour des prodrogues

Depuis quelques années, de nombreux laboratoires de recherche sur les médicaments demandent aux chimistes de synthétiser des prodrogues : ce sont des composés peu toxiques et peu actifs par eux-mêmes, mais qui permettent de libérer le principe actif du médicament par interaction avec certains sites enzymatiques. Cela permet d'éviter des effets secondaires. Une prodrogue peut avoir une structure tripartite ou dipartite. Elle est alors de ce type :

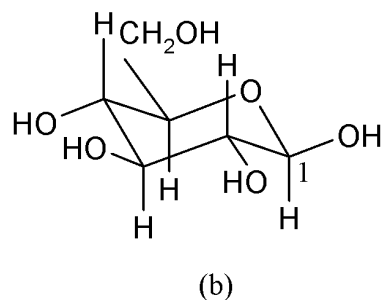
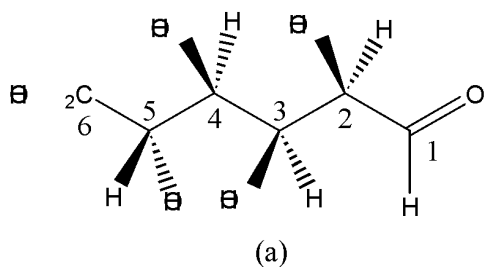
Déclencheur-Principe actif.

On étudie quelques exemples de ces composés.

A. Le déclencheur

Un déclencheur réagira avec un site enzymatique pour commencer la métabolisation de la prodrogue. Un déclencheur souvent utilisé est un acide glucuronique, dérivé du D-glucose par oxydation du carbone C₆ en acide.

On donne ci-dessous les représentations du D-glucose linéaire selon CRAM (a) et en forme β , conformation chaise, (b).



1. Synthèse du déclencheur

1.1. Représenter le D-glucose linéaire en représentation de FISCHER, en remettant les numéros des carbones indiqués sur la formule donnée.

1.2. Pourquoi appelle-t-on D le glucose naturel ?

1.3. En justifiant brièvement, donner la configuration absolue (descripteur stéréochimique) du carbone (1) du β -D-glucose.

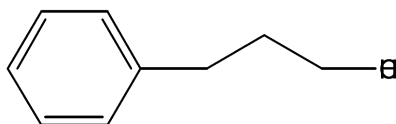
1.4. Expliquer pourquoi la conformation chaise notée (b) de la forme β présente une stabilité particulière.

B. Le principe actif Cas d'une moutarde azotée, le chlorambucil

Les moutardes azotées ont des propriétés cytotoxiques importantes. On propose une synthèse d'une de ces moutardes azotées : le chlorambucil.

Cette synthèse part de l'acide 4-phénylbutanoïque dont on étudie deux modes de préparation possibles.

acide 4-phénylbutanoïque :



2. Première synthèse :

On fait réagir mole à mole du propanedioate de diéthyle (ou malonate de diéthyle) sur de l'éthanolate de sodium dans de l'éthanol pour former l'anion **A**.

On ajoute au mélange du 1-chloro-2-phényléthane pour obtenir **B**.

L'action de la soude en excès sur **B** donne **C** qui, par retour en milieu acide, fournit **D**.

Le chauffage de **D** permet d'obtenir l'acide 4-phénylbutanoïque.

2.1. Écrire les équations des réactions de formation des composés **A**, **B**, **C** et **D** et de l'acide 4-phénylbutanoïque en précisant les formules semi développées de **A**, **B**, **C** et **D**.

2.2. Pourquoi n'est-il pas possible d'utiliser de la soude pour former **A** ?

2.3. Justifier la stabilité importante de **A**.

2.4. Proposer un mécanisme pour la formation de **C**. On pourra utiliser une écriture simplifiée.

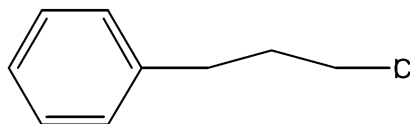
3. Seconde synthèse : synthèse magnésienne.

Le protocole opératoire est le suivant.

a- Dans un ballon bicol de 250 mL comportant un réfrigérant à boules surmonté d'une garde à chlorure de calcium, une ampoule de coulée isobare, une agitation magnétique, introduire 0,22 mol de magnésium décapé anhydre et quelques cristaux de diiode.

b- Dans l'ampoule de coulée, introduire un mélange contenant 0,20 mol de 1-chloro-3-phénylpropane (ci-dessous) dans 60 mL de diéther séché sur tamis moléculaire.

1-chloro-3-phénylpropane :



- c- Introduire environ 2 mL de mélange dans le bicol.
- d- Après amorçage de la réaction, faire couler goutte à goutte le reste du mélange.
- e- Après avoir tout ajouté, on porte le mélange à reflux doux 15 minutes. On laisse refroidir.
- f- Introduire, dans un bécher de 500 mL, 0,6 mol de carboglace (dioxyde de carbone solide) concassée. Verser dessus lentement le contenu du bicol. Agiter jusqu'à la fin du dégagement gazeux de dioxyde de carbone.
- g- Ajouter 100 g de glace puis lentement 20 mL d'une solution très concentrée d'acide chlorhydrique pour arriver à un pH quasi nul.
- h- Décanter. Récupérer la phase étherée. Procéder à 2 extractions de la phase aqueuse par 20 mL de diéthyléther. Réunir les phases étherées.
- i- Extraire la phase organique étherée par deux fois 30 mL d'une solution de soude à 20%. Vérifier le pH de la phase aqueuse qui doit être supérieur à 10.
- j- Réunir les phases aqueuses et acidifier par une solution concentrée d'acide chlorhydrique jusqu'à un pH quasiment nul.
- k- Filtrer sur Büchner.
- l- Sécher sur papier filtre.
- m- Recristalliser dans l'eau.

3.1. Faire un schéma légendé du montage de préparation de l'organomagnésien.

3.2. Pourquoi le diéthyléther doit-il être séché sur tamis moléculaire et le magnésium doit-il être anhydre ? Écrire l'équation d'une réaction parasite possible.

3.3. Quels sont les rôles du diéthyléther ?

3.4. Quel est le rôle de la garde à chlorure de calcium ?

3.5. Pourquoi ajoute-t-on goutte à goutte le mélange contenu dans l'ampoule de coulée dans l'opération d ? Justifier par une équation de réaction s'il y a lieu.

3.6. Pourquoi la carboglace est-elle utilisée en grand excès ? Écrire l'équation de la réaction qui se produit avec l'organomagnésien.

3.7. Quels sont les rôles de l'ajout de glace et d'acide chlorhydrique dans l'opération g ? Écrire l'équation de la réaction provoquée.

4. Synthèse du chlorambucil.

Par action du chlorure de thionyle, l'acide 4-phénylbutanoïque donne **E** qui, par ajout de méthanol en présence de pyridine, permet de former **F**.

On fait réagir **F** sur de l'acide nitrique concentré en présence d'acide sulfurique concentré. On obtient majoritairement, par monoréaction, le composé **G**.

4.1. Donner l'équation de réaction de formation de **E**.

4.2. Proposer un mécanisme de formation de **F**. Préciser le rôle de la pyridine.

4.3. Écrire la formule semi développée et proposer un mécanisme de formation de **G**.

4.4. Justifier l'orientation de la réaction de formation de **G**.

L'hydrogénation catalytique du groupe nitro de **G** donne l'amine correspondante **H**.
H est mise à réagir avec deux équivalents de 2-chloroéthanol en présence de pyridine. On obtient alors le composé **I**.
 L'action du chlorure de thionyle en excès sur **I** donne **J**.
 L'hydrolyse en milieu acide de **J** permet d'obtenir le chlorambucil et du méthanol.

4.5. Donner les formules semi-développées de **H**, **I**, **J** et du chlorambucil.

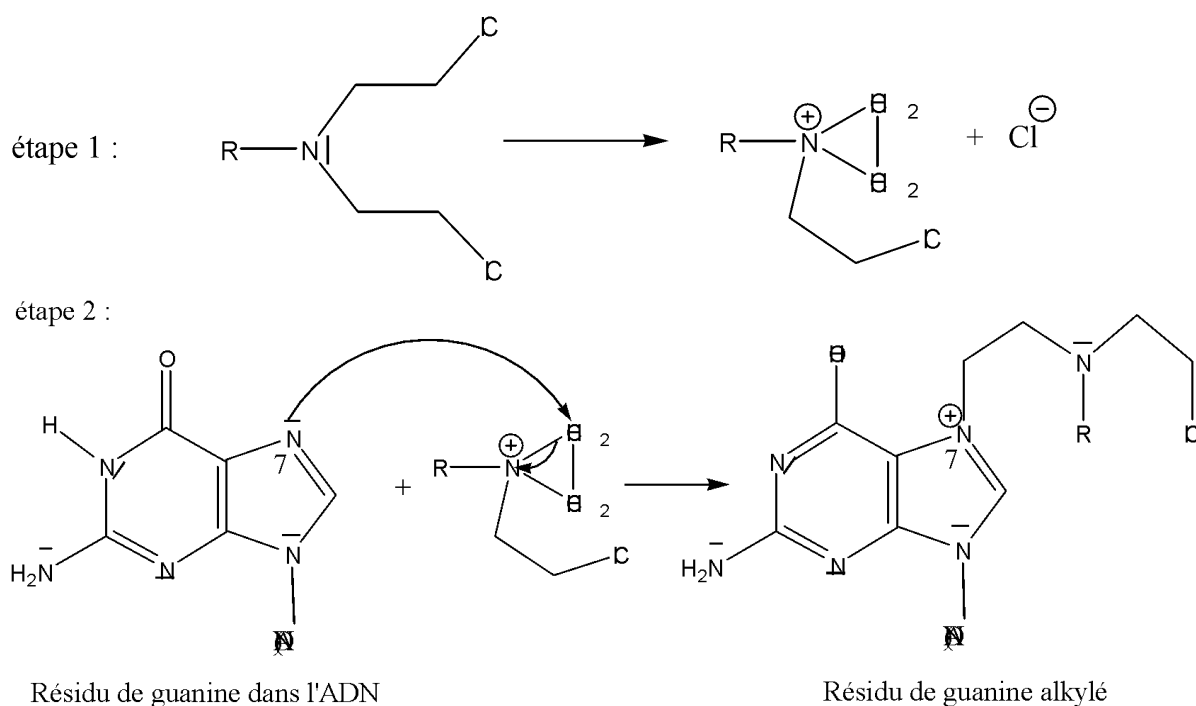
4.6. Donner l'équation bilan de la réaction de formation de **I**.

4.7. Proposer un mécanisme pour la formation de **I**.

C. Action du principe actif

L'activité cytotoxique des moutardes azotées est attribuée à leurs propriétés alkylantes (fixation d'un groupe alkyle type $-CH_2-CH_2-$ sur un site d'une autre molécule) par réaction de substitution, dont le début du mécanisme est donné ci-dessous.

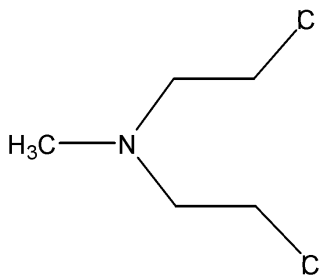
5. En milieu aqueux, la moutarde azotée peut subir une cyclisation intramoléculaire (étape 1) conduisant à la véritable espèce active (appelée ion ammonium) pour l'étape 2.



5.1. Montrer que le groupe formé par les deux cycles accolés présents dans le résidu de guanine alkylé peut être considéré comme un système aromatique.

5.2. Dans le cas de la chlorméthine (moutarde azotée aliphatique), la vitesse de la réaction de l'étape 2 est d'ordre global 2, les ordres partiels en résidu de guanine et ammonium étant égaux à 1.

La chlorméthine est :



En déduire l'étape cinétiquement déterminante et donner très précisément le nom du mécanisme que l'on peut lui associer (la représentation n'est pas demandée).

5.3. Dans le cas de moutarde azotée aromatique comme le chlorambucil, la vitesse de l'étape 2 est indépendante de la concentration en résidu de guanine et est d'ordre 1 par rapport à l'ion ammonium.

En déduire l'étape cinétiquement déterminante et donner le nom du mécanisme que l'on peut associer à l'alkylation du résidu de guanine.

6. La moutarde azotée la plus stable peut être administrée par voie orale, tandis que la moins stable sera administrée par voie intraveineuse.

Déduire de l'étude précédente quelle moutarde azotée peut être administrée par voie intraveineuse et laquelle peut l'être par voie orale (une justification succincte est demandée).

Second problème : Quelques réactions de l'élément fer

Données.

Tous les ions sont hydratés ; ceci ne sera pas indiqué pour ne pas alourdir la notation. Toutes les données thermodynamiques sont à 25°C.

couple redox	Potentiel standard E° (V)
$\text{Fe(o-phénantroline)}_p^{3+} / \text{Fe(o-phénantroline)}_p^{2+}$ forme oxydée bleu pâle / forme réduite rouge	1,06
$\text{Fe}^{3+} / \text{Fe}^{2+}$	0,68 en milieu acide sulfurique concentré 0,77 pour les autres cas.
$\text{Ce}^{4+} / \text{Ce}^{3+}$	1,44 (milieu acide sulfurique)
$\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-} / \text{Cr}^{3+}$	1,36
$\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{H}_2\text{SO}_3$	0,17
$\text{HgY}^{2-} / \text{Hg}, \text{Y}^{4-}$	0,20

Complexes	$\log(\beta)$
$[\text{FeY}]^-$	25
$[\text{CrY}]^-$	23
$[\text{HgY}]^{2-}$	22
$[\text{ZnY}]^{2-}$	16,5
Couples acide/base	pK_a
$\text{H}_4\text{Y} / \text{H}_3\text{Y}^-$	2,1
$\text{H}_3\text{Y}^- / \text{H}_2\text{Y}^{2-}$	2,7

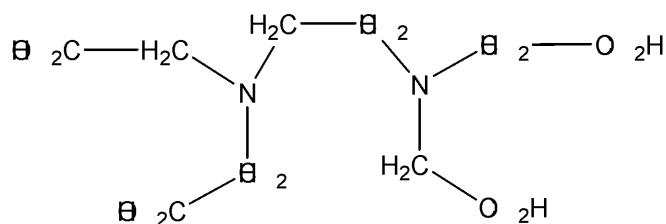
H_2Y^{2-} / HY^{3-}	6,2
HY^{3-} / Y^{4-}	10,3
H_2SO_3 / HSO_3^-	1,9
HSO_3^- / SO_3^{2-}	7,2
H_2SO_4 / HSO_4^-	acidité forte
HSO_4^- / SO_4^{2-}	2,0

β : constante globale de formation

EDTA : tétraacide

Formule ci-contre :

Notation : H_4Y



$$\frac{R.T}{F} \ln(x) = 0,06 \log(x)$$

Les complexes du fer sont très importants dans le vivant et souvent utilisés en chimie dans des dosages d'ions métalliques.

A. Étude structurale

Le fer 56 ($^{56}_{26}Fe$) est l'isotope naturellement le plus abondant de cet élément.

- Indiquer la composition du noyau de fer 56.
- Donner la structure électronique du fer à l'état fondamental, en rappelant brièvement les principes et les règles qui sont utilisés.
- Donner la structure électronique de l'ion Fe^{2+} à l'état fondamental.

B. Fer et chrome.

Les ions dichromate sont particulièrement toxiques. Leur utilisation en particulier pour le tannage des cuirs a provoqué d'importantes pollutions du sol. L'étude de l'évolution de certains sites industriels a montré que la diffusion des ions dichromate dans le sol pouvait être freinée par l'interaction avec des ions fer(II) provenant en particulier de la pyrite. On présente ici un mélange représentant un exemple de solution pouvant être préparée à partir d'un tel sol.

On dispose du mélange (**M**), obtenu par action d'une solution de fer(II) sur une solution de dichromate de potassium, $K_2Cr_2O_7$, en milieu acide sulfurique ($pH = 0$). Les ions dichromate ($Cr_2O_7^{2-}$) ont été mis en excès. Avant réaction, la concentration dans (**M**) en ions fer(II) est C_I et celle en ions dichromate est C_D . On cherche à doser les ions métalliques présents dans cette solution, en vue d'un traitement de dépollution réalisé en deux études indépendantes.

10. Mélange initial.

10.1. Écrire l'équation bilan de la réaction qui s'est produite lors du mélange.

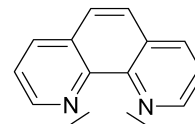
10.2. Quels sont les ions (relatifs aux éléments chrome et fer) présents en quantité notable dans cette solution (**M**) ?

Première étude : dosage de l'excès de dichromate de potassium.

On veut doser l'excès de dichromate de potassium par une solution étalon de sel de MOHR ($FeSO_4, (NH_4)_2SO_4, 6H_2O$).

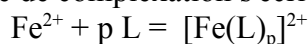
On utilise comme indicateur d'oxydoréduction l'orthophénantroline ferreuse (ou ferroïne).

Cet indicateur d'oxydoréduction est un complexe de l'ion fer(II).
La formule de l'orthophénantroline est donnée ci-contre :



11. Préciser le ou les site(s) du ligand orthophénantroline susceptible(s) de donner des liaisons de coordination avec l'ion fer(II).

12. On note L ce ligand. L'équilibre de complexation s'écrit :



On cherche à déterminer p. Pour cela, on dissout, sans variation de volume, 1,20 mmol d'orthophénantroline dans $D_I = 10,0$ mL d'une solution à $C_{Fe} = 0,120$ mol/L d'ions fer(II). On dose par potentiométrie à l'aide d'une solution d'ions cérium(IV) de concentration $C_{Ce} = 0,100$ mol.L⁻¹. **On obtient le graphe donné en annexe page 10** : en ordonnée on porte la tension U (en mV), en abscisse se trouve le volume versé V (en mL). On admet que les seuls complexes formés avec l'orthophénantroline sont ceux relatifs aux ions fer(II) soit $[Fe(L)_p]^{2+}$ et fer(III) soit $[Fe(L)_p]^{3+}$ et qu'ils sont très stables.

12.1. Écrire les équations des réactions de titrage correspondant à chaque partie de courbe.

12.2. Préciser la quantité de matière initiale des ions fer(II).

12.3. À l'aide des valeurs des deux volumes équivalents calculer la quantité de matière de $[Fe(L)_p]^{2+}$ titrée.

12.4. En déduire la valeur de p.

On dose un volume $D_2 = 20,0$ mL de (**M**). Le virage de la ferroïne a lieu pour un volume $V_2 = 12,0$ mL. La concentration en sel de Mohr est $C_2 = 3,00 \cdot 10^{-2}$ mol.L⁻¹.

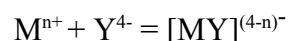
13. Calculer la concentration en ions dichromate en excès.

Seconde étude : dosage de la totalité des ions fer et des ions chrome de (**M**).

Pour doser la totalité des ions métalliques, on réduit l'excès d'ions dichromate en ions Cr^{3+} . On dose en retour la totalité des ions Cr^{3+} et Fe^{3+} présents dans (**M**) par complexation des ions métalliques par l'EDTA mise en excès et dosage de l'excès d'EDTA par potentiométrie.

EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique).

14. L'EDTA, dont la formule est donnée en fin d'énoncé, est un puissant agent complexant utilisé dans de nombreux dosages d'ions métalliques. On le considère comme un tétraacide noté H_4Y . Il est introduit sous la forme $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$. Quel que soit le pH, on notera les réactions de complexation de la manière **simplifiée** suivante :



14.1. Donner la structure de l'ion complexant Y^{4-} . Déterminer les sites capables de complexer un ion métallique.

14.2. En déduire une géométrie probable d'un complexe type $[\text{MY}]^{(4-n)-}$ (on pourra utiliser la méthode VSEPR, le schéma n'est pas demandé).

14.3. Montrer brièvement que pour un mélange de Fe^{3+} et Cr^{3+} , les complexations par l'EDTA ne sont pas successives.

Réduction des ions dichromate puis complexation par un excès d'EDTA.

On ajoute à un volume $D_3 = 20,0$ mL de la solution (**M**) un léger excès d'une solution de sulfite de sodium Na_2SO_3 et un volume $D'_3 = 25,0$ mL d'une solution d'EDTA dont la concentration est $C_{\text{EDTA}} = 5,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$. L'EDTA est en excès et complexe la totalité des ions Fe^{3+} et Cr^{3+} .

On chauffe pendant 20 minutes vers 70°C .

Après refroidissement, on ajoute environ 50 mL d'eau déminéralisée et on tamponne à un pH égal à 5. Le volume total est ajusté à 100,0 mL par l'eau déminéralisée. On obtient ainsi une solution (**S₁**).

15. Écrire les équations des diverses réactions redox et de complexation provoquées.

Dosage de l'excès d'EDTA.

16. On dose la totalité de (**S₁**) par une solution de Zn^{2+} de concentration :

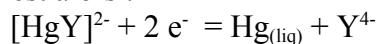
$$C_3 = 5,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}.$$

16.1. Écrire l'équation de la réaction de dosage.

Pour suivre le dosage par potentiométrie on procède ainsi :

On ajoute quelques gouttes d'une solution contenant des ions complexes HgY^{2-} . La concentration en HgY^{2-} dans la solution finale vaut $C = 1,00 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. Cet ion complexe étant très stable, on admet que sa concentration reste constante lors du dosage malgré la dilution.

On introduit une électrode au calomel comme référence de potentiel E_{ref} et comme électrode de mesure, une électrode à cupule de mercure (il s'agit d'une électrode contenant du mercure pur, à l'état liquide et au contact de la solution). Ces électrodes sont reliées aux bornes d'un millivoltmètre. L'équation redox est alors :



16.2. Écrire l'expression du potentiel de Nernst E relatif au couple ($\text{Hg}_{(\text{l})} / \text{HgY}^{2-}$) pris par l'électrode à cupule de mercure.

16.3. Montrer que cette électrode permet de suivre l'évolution de la concentration en EDTA lors du dosage.

16.4. On note V le volume de solution de zinc(II) versé. Tracer l'allure de la courbe de dosage $E - E_{\text{ref}} = f(V)$ attendue, sur la copie.

16.5. Le volume de la solution titrante versé à l'équivalence vaut $V_3 = 8,2$ mL. En déduire la concentration en EDTA en excès puis la concentration totale C_t en ions fer et chrome dans la solution (**S₁**) : $C_t = C_{\text{Fe}^{3+}} + C_{\text{Cr}^{3+}}$.

16.6. Des résultats des questions **13.** et **16.5.**, déterminer la concentration en ions Cr^{3+} et celle en ions Fe^{3+} de la solution (**M**). En déduire C_0 et C_I , concentrations respectives en ions dichromate et en fer(II) de la solution (**M**).

Étude cinétique de la complexation des ions Cr^{3+} .

17. La complexation des ions Chrome(III) par l'EDTA est lente. On se propose d'étudier la cinétique de cette réaction.

On considère 10,0 mL d'une solution à C_4 mol.L⁻¹ de Cr³⁺. À $t = 0$ min, on ajoute 10,0 mL d'une solution à C_4 mol.L⁻¹ d'EDTA tamponnée à pH = 5. On mesure le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ à 25°C. Plusieurs expériences sont ainsi réalisées en faisant varier C_4 .

On obtient les résultats suivants :

$t_{1/2}$ (min)	2500	1250	625	250	125
$10^2 * C_4$ (mol.L ⁻¹)	1	2	4	10	20

17.1. Montrer que la réaction est d'ordre global 2.

17.2. Calculer la constante de vitesse.

17.3. Calculer les concentrations en EDTA, en ions Cr³⁺ et en complexe CrY⁻ au bout d'un temps "infini" pour $C_4 = 2.10^{-2}$ mol.L⁻¹.

C. Oxydation de l'oxyde magnétique

Enthalpies standard de formation $\Delta_f H^\circ$ et entropies standard molaires S° de quelques corps ; ces grandeurs standard sont considérées comme indépendantes de la température.

Corps	Fe ₃ O _{4(s)}	Fe ₂ O _{3(s)}	O _{2(g)}
$\Delta_f H^\circ$ (kJ.mol ⁻¹)	-1000	-800	
S° (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	200	100	200

18. On considère l'équilibre noté (1) $4 \text{Fe}_3\text{O}_{4(s)} + \text{O}_{2(g)} = 6 \text{Fe}_2\text{O}_{3(s)}$

18.1. Définir et calculer la variance d'un système siège de l'équilibre (1).

18.2. Exprimer l'enthalpie libre standard de la réaction (1) : $\Delta_r G_1^\circ$ en fonction de la température.

18.3. Calculer la température T_l à laquelle la pression d'équilibre du dioxygène vaut $P^\circ = 1$ bar.

19. L'état initial (E.I) est un état d'équilibre où coexistent Fe₃O_{4(s)}, Fe₂O_{3(s)} et O_{2(g)} à la température T_l et à la pression P° . Le système reste fermé.

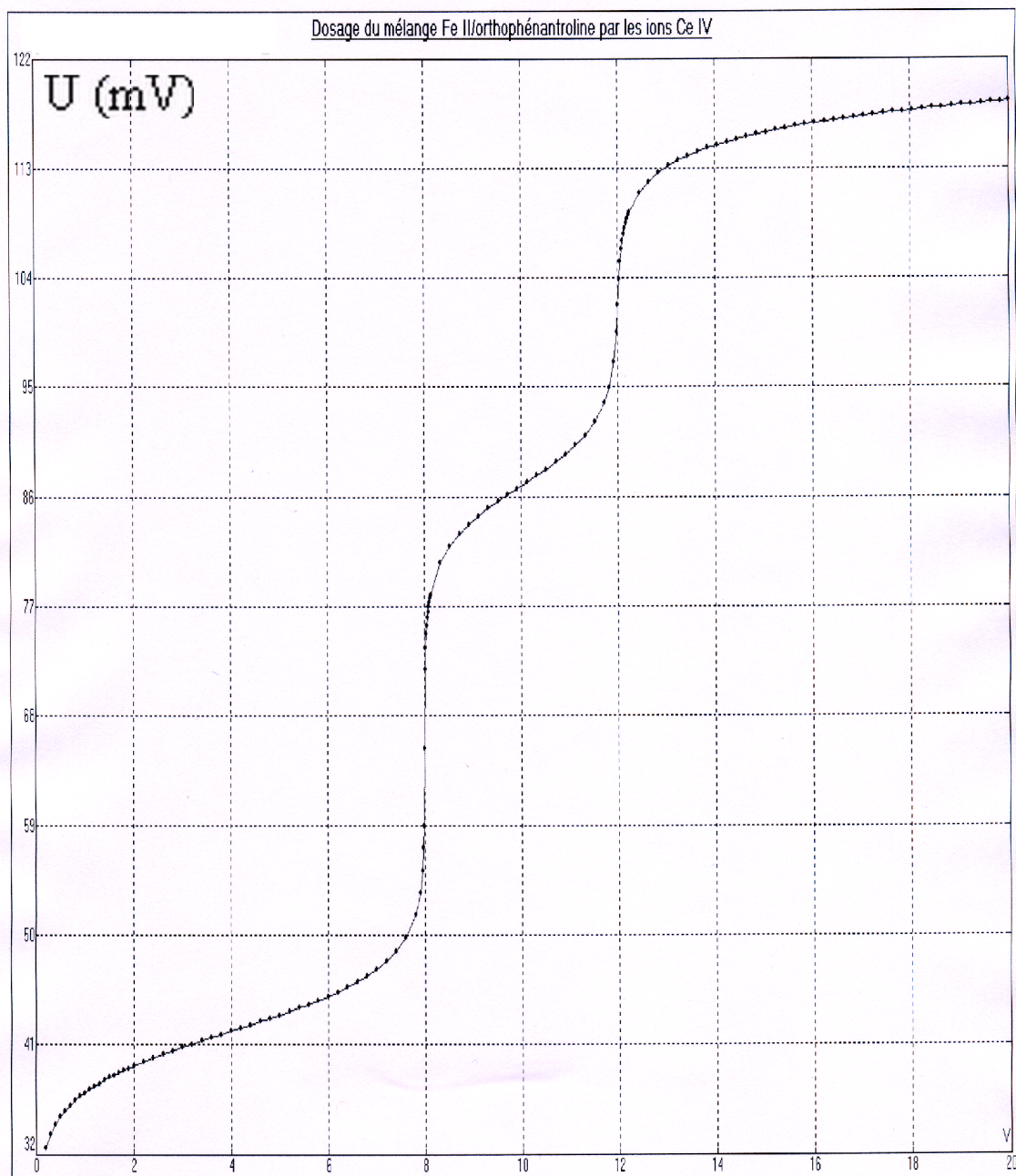
19.1. Partant de (E.I.), on réalise une élévation isobare de température, décrire qualitativement l'évolution du système. Une brève justification est demandée.

19.2. Partant de (E.I.), on réalise une élévation isotherme de pression, décrire qualitativement l'évolution du système. Une brève justification est demandée.

Second problème

Partie B

Annexe



FIN DE L'ÉPREUVE