

## CHIMIE

Durée : 3 heures

*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 surveillant qui vérifiera et, éventuellement, remplacera le sujet.*

*Ce sujet comporte 12 pages numérotées de 1 à 12 et une annexe format A3.*

*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.*

***L'usage d'une calculatrice est autorisé pour cette épreuve.***

*Le sujet comporte deux parties indépendantes contenant chacune des questions indépendantes.*

Partie A : Etude de l'aspirine

Partie B : Synthèse de l'hélénaline

*Les données numériques utiles à chaque partie sont regroupées à la fin de chacune d'entre elles.*

## Partie A : Etude de l'aspirine

L'aspirine est l'un des médicaments les plus consommés au monde (autour de 40 000 tonnes par an). Il possède des propriétés antalgiques et antipyrétiques. Le principe actif de l'aspirine est l'acide acétylsalicylique (noté **AH** dans la suite du sujet) dont la formule topologique est donnée *figure 1*. Cette molécule est présente à l'état naturel dans un certain nombre de plantes comme le saule (*salix alba*, qui est à l'origine du nom acide acétylsalicylique) ou la reine-des-prés.

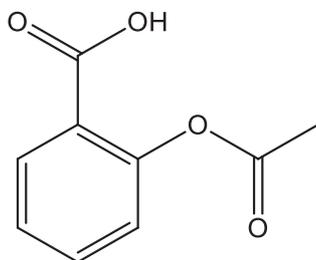


Figure 1 : formule topologique de l'acide acétylsalicylique (noté AH)

### Détermination de la teneur en acide salicylique dans un comprimé d'aspirine



On se propose dans un premier temps de doser par pH-métrie la masse d'acide acétylsalicylique AH, de constante d'acidité  $K_A$ , contenue dans un comprimé d' « Aspirine 500 ».

Substance active .....	acide acétylsalicylique 500 mg par comprimé
Excipients .....	amidon de maïs, mannitol, arôme orange

On utilisera la méthode de Gran. Le protocole suivant est mis en place :

- Broyer soigneusement un comprimé d'aspirine dans un mortier en présence d'un peu d'eau distillée.
- Introduire la solution, le solide non dissous et les eaux de rinçage du mortier dans une fiole jaugée de volume  $V_{\text{fiole}} = 500,0 \text{ mL}$ . Ajouter un peu d'eau distillée puis agiter.
- Compléter jusqu'au trait de jauge et agiter la solution sur un agitateur magnétique jusqu'à la dissolution complète du solide qui peut être longue. On obtient la solution  $S_0$ .
- Prélever à la pipette jaugée  $V_A = 20,0 \text{ mL}$  de la solution  $S_0$  et les verser dans un bécher.
- Effectuer le titrage pH-métrique de cette solution d'acide acétylsalicylique AH de concentration  $C_A$  par une solution de soude ( $\text{Na}^+ ; \text{HO}^-$ ) de concentration  $C_B = 1,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ . Le volume de soude versé est noté  $V_B$ .

On se limite à la partie du dosage avant l'équivalence obtenue pour un volume  $V_{BE}$  mL de solution de soude ajoutée. Quelques valeurs de pH ont été collectées dans le *tableau 1*.

Volume de soude versé $V_B$ (mL)	7,0	8,0	9,0	10,0
pH	3,99	4,16	4,39	4,73

Tableau 1

- A1.** Pourquoi le comprimé d'aspirine se dissout-il lentement dans l'eau distillée ?
- A2.** Quelle grandeur physique mesure un pH-mètre ? Préciser la nature et le rôle des électrodes utilisées.
- A3.** Ecrire l'équation de la réaction de titrage et remplir le tableau d'avancement de cette réaction dont le modèle est donné ci-dessous :

	Réactif 1	+	Réactif 2	=	Produit 1	+	Produit 2
Etat initial							
Etat final avec $0 < V_B < V_{eq}$							
Etat final avec $V_B = V_{eq}$							
Etat final avec $V_B > V_{eq}$							

- A4.** En vous aidant de la relation à l'équivalence et de l'expression de la constante d'acidité  $K_A$ , établir celle valable avant l'équivalence donnée ci-dessous :

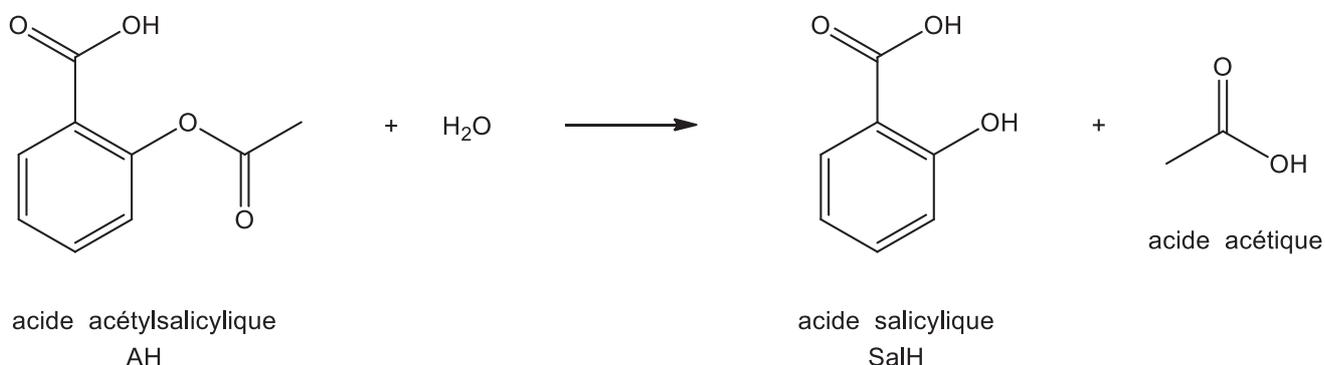
$$10^{-pH} \times V_B = K_A \times (V_{BE} - V_B)$$

On trace la fonction  $10^{-pH} \times V_B = f(V_B)$ . On obtient une droite de coefficient directeur  $a = -1,78 \cdot 10^{-4}$  et d'ordonnée à l'origine  $b = 1,97 \cdot 10^{-3}$ .

- A5.** Quelle valeur particulière du produit  $10^{-pH} \times V_B$  permet de déterminer directement la valeur du volume équivalent  $V_{BE}$  ? Graphiquement où peut-on lire la valeur de  $V_{BE}$  ? Calculer numériquement  $V_{BE}$ .
- A6.** En déduire la concentration molaire  $C_A$  de l'acide salicylique dans le bécher ainsi que la masse d'acide salicylique contenue dans le comprimé. Conclure
- A7.** Calculer la valeur du  $pK_A$  de l'acide acétylsalicylique.
- A8.** Citer un avantage de la méthode de Gran par rapport à un titrage pH-métrique classique.

## Etude de la cinétique de la réaction d'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique

L'efficacité d'un médicament dépend de sa stabilité chimique. L'hydrolyse d'un médicament peut être une raison majeure de son instabilité. Lorsque l'aspirine subit une réaction d'hydrolyse, les produits de dégradation sont l'acide salicylique (noté SalH) et l'acide acétique :



La cinétique de la réaction d'hydrolyse est étudiée expérimentalement à une température  $T = 39^\circ\text{C}$  et à pH fixé. Pour cela on dissout de l'aspirine dans un litre d'eau. On mesure ensuite par spectrophotométrie l'évolution de la concentration en acide acétylsalicylique AH au cours du temps. Les résultats sont collectés dans le *tableau 2*.

temps (s)	0	600	1200	1800	2400	3000	3600
[AH] ( $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$1,80\cdot 10^{-3}$	$1,25\cdot 10^{-3}$	$0,85\cdot 10^{-3}$	$0,60\cdot 10^{-3}$	$0,42\cdot 10^{-3}$	$0,31\cdot 10^{-3}$	$0,20\cdot 10^{-3}$

Tableau 2

- A9.** Ecrire l'équation de vitesse de la réaction d'hydrolyse dans le cas où elle admet un ordre vis-à-vis de chaque réactif.
- A10.** Justifier par un calcul qu'il y a dégénérescence de l'ordre par rapport au réactif  $\text{H}_2\text{O}$  et donner l'expression de la constante de vitesse apparente  $k_{\text{app}}$ .
- A11.** En vous aidant des graphes reportés dans l'*Annexe 1*, déterminer l'ordre partiel par rapport à l'acide acétylsalicylique. Justifier votre réponse.
- A12.** Calculer la constante de vitesse apparente  $k_{\text{app}}$ .
- A13.** Définir le temps de demi-réaction pour la réaction d'hydrolyse et calculer sa valeur.
- A14.** On suppose que l'ordre partiel par rapport au réactif  $\text{H}_2\text{O}$  est aussi égal à 1. En déduire alors la valeur de la constante de vitesse  $k$  en  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Des mesures supplémentaires ont été effectuées à une autre température  $T' = 70^\circ\text{C}$ . A cette température la constante de vitesse de la réaction d'hydrolyse a pour valeur  $k' = 1,00\cdot 10^{-2} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

- A15.** Calculer la valeur de l'énergie d'activation  $E_A$  de la réaction d'hydrolyse.

### Détermination de la teneur en ion salicylate dans une crème contre l'acné

L'ion salicylate (abrégé  $\text{Sal}^-$ ) et l'acide salicylique (abrégé  $\text{SalH}$ ) sont des espèces chimiques que l'on retrouve dans les médicaments utilisés pour traiter l'acné en raison de leurs effets purifiants et exfoliants.

Dans l'expérience qui suit, menée par des étudiants de deux universités américaines (J.T. Mitchell-Koch *et al.*, *J. Chem. Educ.* **2008**, *85*, 1658), on souhaite déterminer la quantité d'ion salicylate dans une crème commerciale contre l'acné. La teneur en masse en ion salicylate indiquée sur le flacon commercial est de 1 %. L'ion salicylate absorbe dans le domaine des ultraviolets, mais lorsqu'il est mis à réagir avec des ions fer (III), il se forme un complexe fer-salicylate pouvant être étudié par spectrophotométrie visible.

Dans des tubes à essais, numérotés de 1 à 5, on prépare des solutions étalons en mélangeant un volume  $V_1 = 0,10$  mL d'une solution de salicylate de sodium NaSal de concentration variable  $C_1$  et un volume  $V_2 = 10$  mL d'une solution acidifiée de nitrate de fer(III)  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  de concentration  $C_2 = 1,0 \cdot 10^{-2}$  mol.L<sup>-1</sup>. La réaction entre les ions fer (III) et l'ion salicylate, réactif limitant de cette transformation, est totale.

On utilise la solution acidifiée de nitrate de fer (III) pour faire le blanc. L'absorbance de chaque solution est ensuite mesurée à la longueur d'onde de 535 nm. Les données sont regroupées dans le *tableau 3*.

Numéro du tube	1	2	3	4	5
Concentration $C_1$ de la solution de NaSal (mmol.L <sup>-1</sup> )	10	25	40	60	75
Absorbance A	0,13	0,32	0,52	0,78	0,97

Tableau 3

Dans un sixième tube à essai, on prélève un volume  $V_{\text{crème}} = 0,10$  mL d'une crème contre l'acné à laquelle on ajoute 10 mL de la solution acidifiée de nitrate de fer (III)  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  utilisée précédemment. L'absorbance mesurée à 535 nm pour cet échantillon a pour valeur  $A = 0,83$ .

- A16.** La longueur d'onde de travail est  $\lambda = 535$  nm. Comment choisit-on cette longueur d'onde ?
- A17.** Quelle est la couleur du complexe fer-salicylate ?
- A18.** Pourquoi utiliser la solution acidifiée de nitrate de fer (III) pour faire le blanc ?
- A19.** Ecrire l'équation de la réaction de complexation. On notera  $n$  l'indice de coordination (nombre d'ions salicylate  $\text{Sal}^-$  directement liés à l'ion central dans le complexe).
- A20.** Dresser un tableau d'avancement de la réaction de complexation et montrer que la concentration  $C_{\text{Cx}}$  en complexe formé dans chaque tube étalon est directement proportionnelle à la concentration  $C_1$  de la solution de salicylate de sodium introduite.
- A21.** Sur la *figure 1* se trouvant dans l'*Annexe 2* (**à rendre avec la copie**) sont reportées les valeurs d'absorbance mesurées pour les tubes 1 à 5. La loi de Beer-Lambert est-elle vérifiée pour cette gamme de solutions étalons ? Justifier votre réponse.

**A22.** En exploitant graphiquement la *figure 1* de l'*Annexe 2*, calculer le pourcentage massique P (ou la teneur en masse) en ion salicylate dans la crème contre l'acné (on donne la masse volumique de la crème contre l'acné :  $\rho_{\text{crème}} = 860 \text{ g.L}^{-1}$ ). Comparer la valeur trouvée expérimentalement avec celle indiquée sur le flacon.

**Données à 298 K pour la partie A :**

	Eau	acide acétylsalicylique AH	ion salicylate Sal <sup>-</sup>
Masses molaires	18 g.mol <sup>-1</sup>	180 g.mol <sup>-1</sup>	137 g.mol <sup>-1</sup>

Conversion de température :

$$T \text{ (K)} = T \text{ (}^\circ\text{C)} + 273,15$$

Constante d'autoprotolyse de l'eau :

$$K_e = 10^{-14}$$

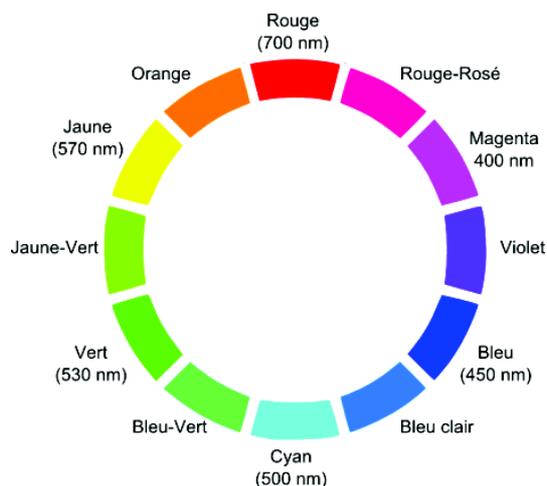
Constante des gaz parfaits :

$$R = 8,314 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$$

Densité de l'eau :

$$d = 1,00$$

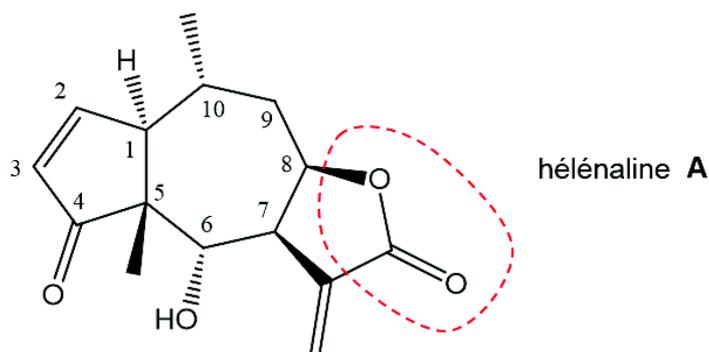
Cercle chromatique :



## Partie B : Synthèse de l'hélénaline

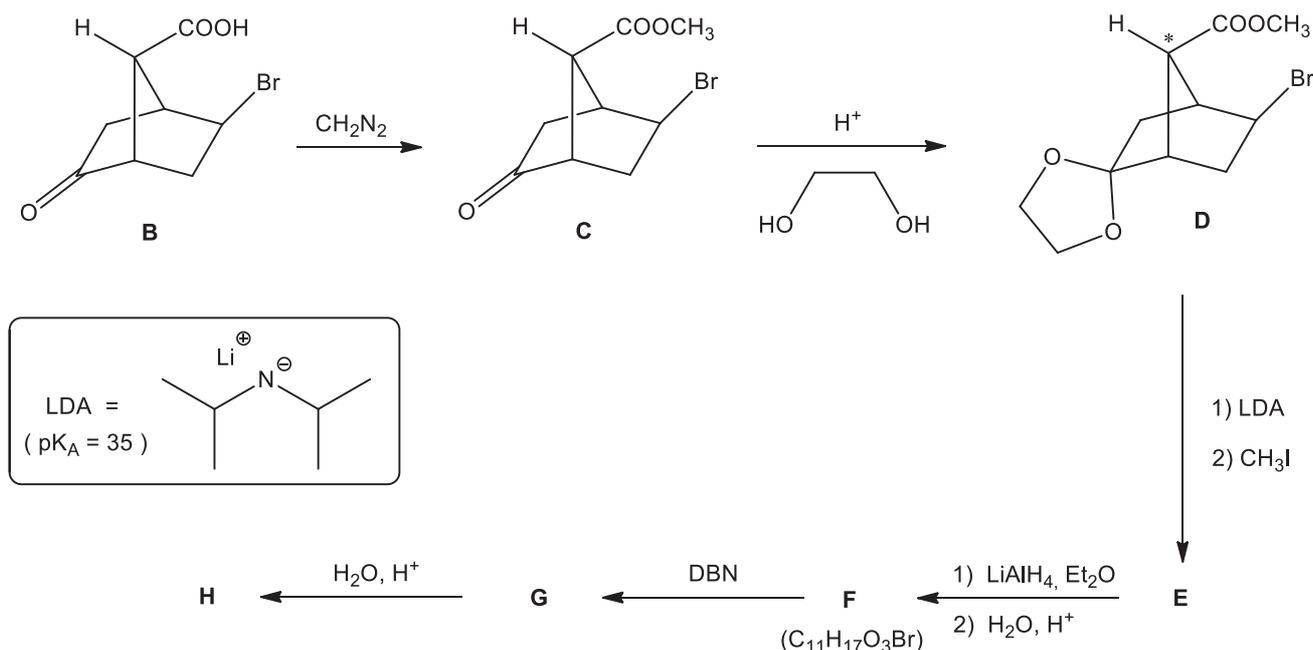
L'*Arnica montana* est une plante vivace originaire des régions de moyenne montagne du sud de la Russie, d'Europe et d'Amérique. Elle est récoltée pour la fabrication de pommades couramment prescrites en traumatologie en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.

Des études *in vivo* concluent que l'hélénaline **A**, constituant majeur de l'*Arnica montana*, semble être une des molécules responsables de ces propriétés anti-inflammatoires. On s'intéresse dans cette partie à la synthèse de cette molécule par P.A. Grieco *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4233 ; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4111).



- B1.** Nommer la fonction chimique entourée sur la molécule d'hélénaline **A**.
- B2.** La molécule d'hélénaline **A** est-elle chirale ?
- B3.** Combien existe-t-il de stéréoisomères possibles de l'hélénaline ?
- B4.** Donner en la justifiant la configuration de l'atome de carbone asymétrique n° 6.

La synthèse de l'hélénaline débute par la conversion du dérivé bromé **B** en un autre intermédiaire cyclique **H** :

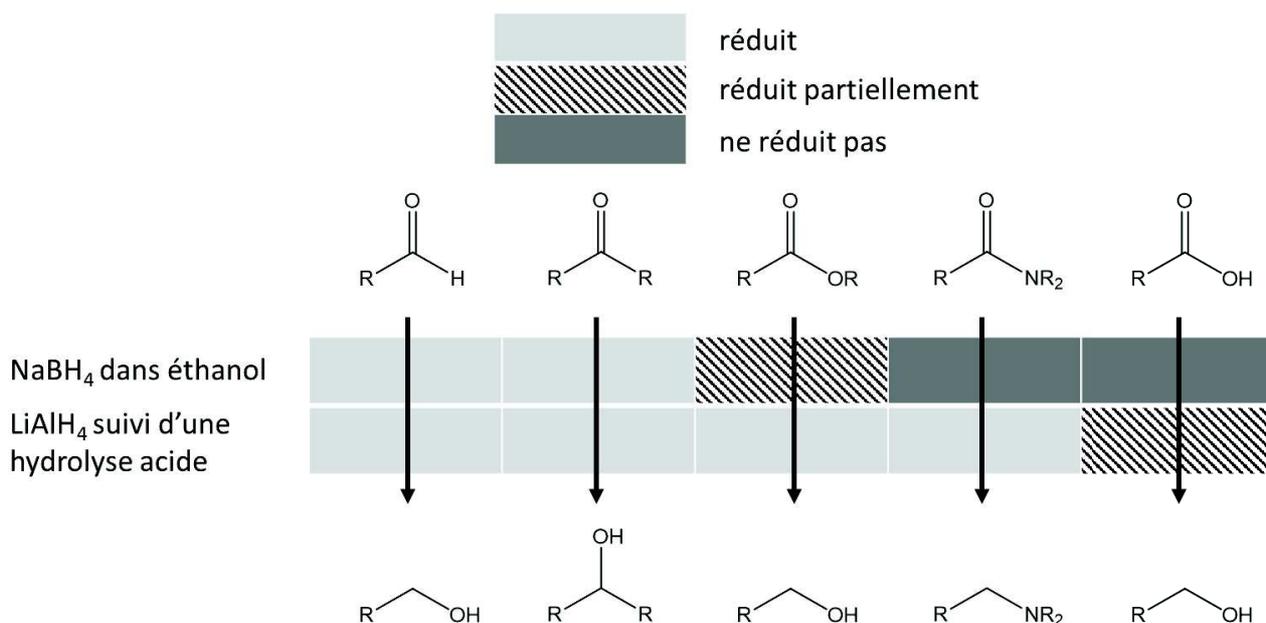


Dans leur publication, les auteurs mentionnent les conditions expérimentales suivantes pour le passage de **B** à **C** :

« 28,1 g du composé **B** est directement estérifié par une solution de diazométhane. On obtient 27,0 g de l'ester **C**. La recrystallisation de **C** dans l'éthanol conduit à un composé pur ayant une température de fusion  $T_f = 92^\circ\text{C}$  ».

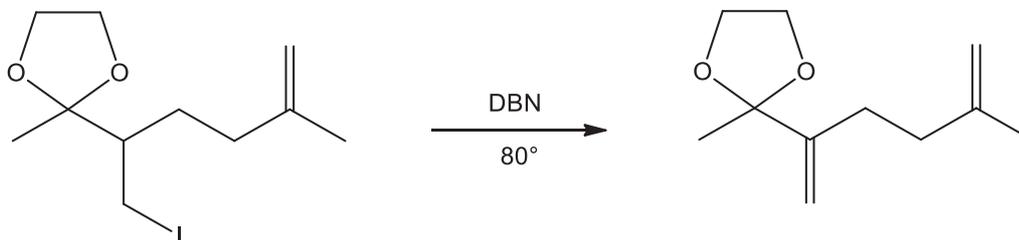
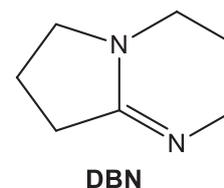
- B5.** Donner deux structures de Lewis possibles pour le diazométhane  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (l'atome de carbone est lié à deux atomes d'hydrogène et à un seul atome d'azote).
- B6.** Au cours de l'étape **B**  $\rightarrow$  **C** un gaz est produit. Donner le nom de ce gaz en justifiant votre raisonnement.
- B7.** Proposer d'autres conditions opératoires permettant de former le composé **C** à partir du composé **B**.
- B8.** Calculer le rendement de la transformation **B**  $\rightarrow$  **C**.
- B9.** La température de fusion du composé **C** est indiquée par les auteurs. Avec quel appareil peut-on mesurer une température de fusion au laboratoire ?
- B10.** Ecrire le mécanisme de la transformation **C**  $\rightarrow$  **D**. Quel est son intérêt dans la synthèse ?
- B11.** Proposer un mécanisme pour la transformation **D**  $\rightarrow$  **E**. On précise que lors de cette étape la configuration de l'atome de carbone asymétrique repéré par une étoile (\*) dans **D** reste inchangée.
- B12.** Quel est l'atome d'azote le plus basique du DBN (voir *document 2*) ? Justifier.
- B13.** A l'aide des *documents 1 à 3*, donner les structures topologiques des composés **F**, **G** et **H**.

*Document 1 : action des agents réducteurs  $\text{NaBH}_4$  et  $\text{LiAlH}_4$*



### Document 2 : réactivité du DBN

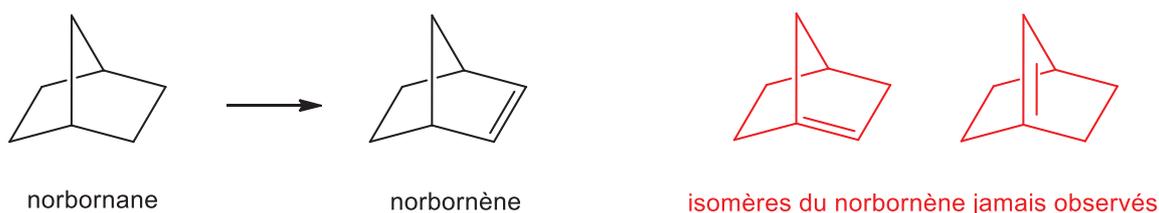
Le 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ène ou **DBN** (ci-contre) est une base ( $pK_A = 12,7$ ) utilisée pour réaliser des réactions d'élimination. L'intérêt d'utiliser cette base réside dans le fait que l'atome d'azote est très encombré. Le DBN est donc un mauvais nucléophile et ne donne pas lieu à des réactions compétitives de substitution nucléophile.



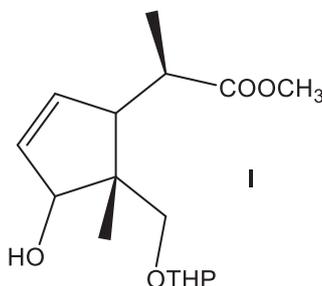
### Document 3 : la règle de Bredt

La règle de Bredt stipule qu'une double liaison ne peut pas être placée à la tête de pont d'un système cyclique ponté, à moins que les cycles ne soient suffisamment grands.

Imaginons par exemple un composé dérivé bicyclo[2,2,1]heptane (ou norbornane) avec une double liaison. Trois isomères de constitutions peuvent potentiellement exister mais seul l'un d'entre eux est observé



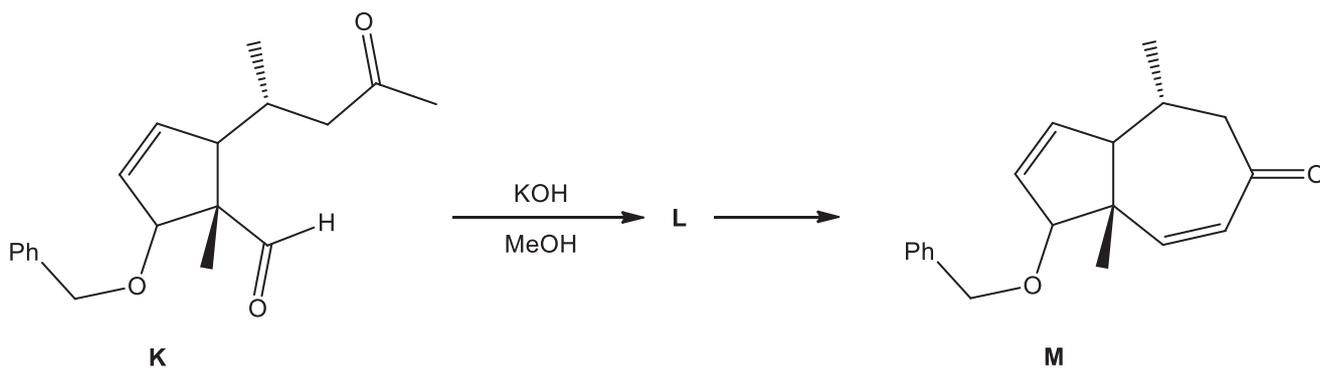
Une série de transformations à partir de l'espèce **H** conduit au composé **I** (le groupe OTHP est un groupe protecteur de la fonction alcool).



**I** est ensuite mis à réagir avec de l'hydruire de sodium NaH dans le THF puis avec du bromure de benzyle  $PhCH_2Br$  pour conduire au composé **J**.

**B14.** Quelle est la nature de la réaction entre le composé **I** et l'hydruire de sodium ? Quel mécanisme réactionnel peut-on envisager pour l'obtention de **J** ? Justifier la réponse. Quel chimiste a donné son nom à cette réaction ?

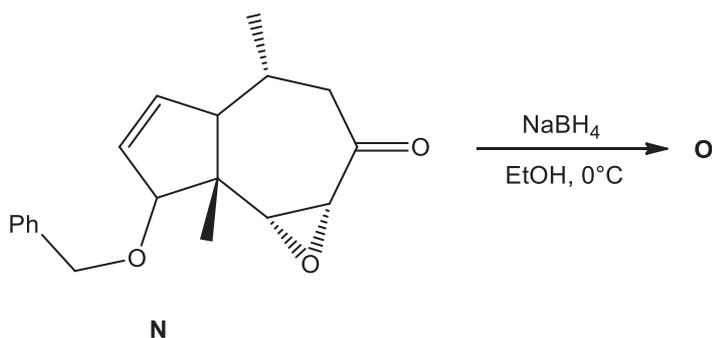
Une suite d'étapes permet d'obtenir le composé **K** ci-dessous. Celui-ci subit alors une réaction de cyclisation qui le transforme en **L** :



**B15.** Proposer un mécanisme pour la transformation **K**  $\rightarrow$  **L**.

**B16.** Quelle est le nom de la réaction permettant de passer de **L** à **M** ? Pourquoi la formation de **M** est-elle facile ?

L'espèce **M** subit ensuite une réaction d'époxydation pour conduire au composé **N** dont le traitement par le tétrahydruroborate de sodium  $\text{NaBH}_4$  dans l'éthanol conduit à deux composés tétracycliques **O**<sub>1</sub> et **O**<sub>2</sub> (le groupement phényle -Ph compte pour un cycle).



**B17.** Proposer un réactif couramment utilisé pour réaliser une réaction d'époxydation sur un alcène.

**B18.** Quel(s) type(s) de sélectivité peut-on indiquer pour la transformation **M**  $\rightarrow$  **N** ? Justifier votre réponse.

**B19.** Représenter les deux produits obtenus **O**<sub>1</sub> et **O**<sub>2</sub> et préciser la relation de stéréochimie qui les lie.

**B20.** Dessiner un schéma du montage à reflux utilisé pour synthétiser les espèces **O**<sub>1</sub> et **O**<sub>2</sub>. Légendez ce montage.

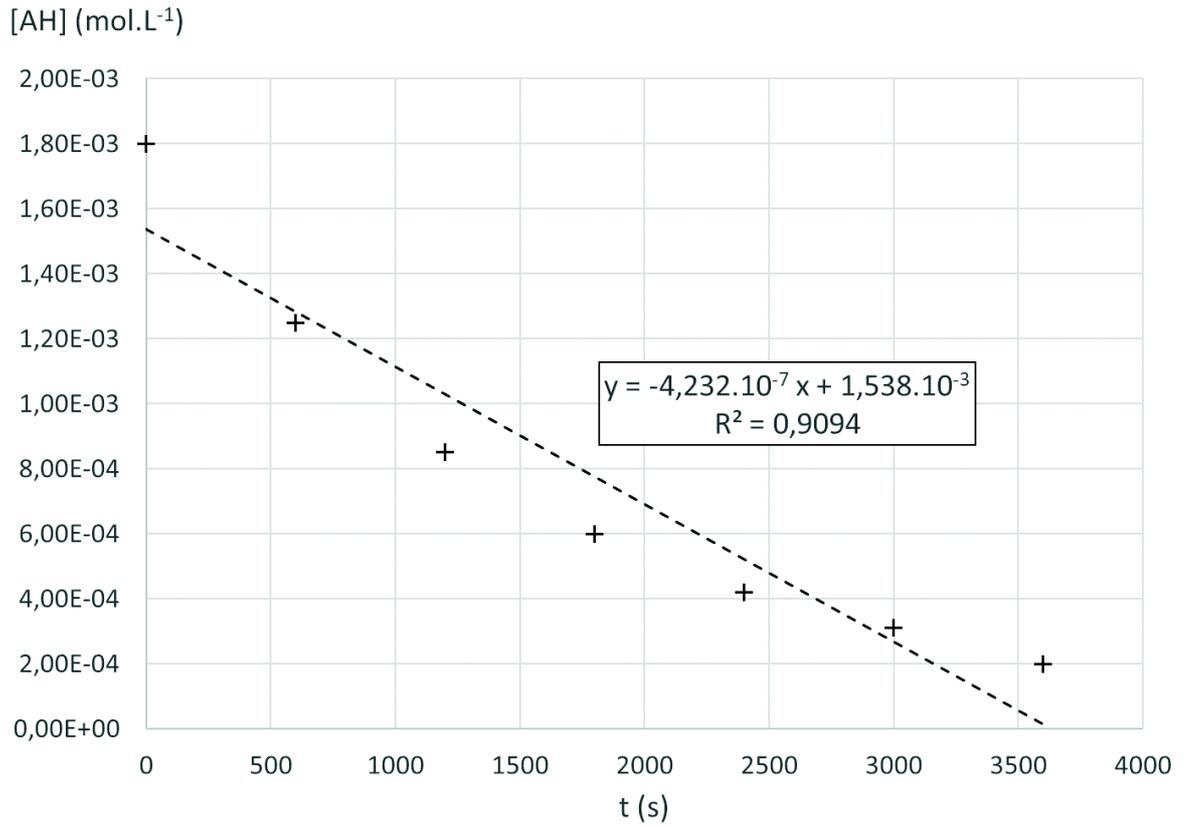
La suite de la synthèse nécessite encore plusieurs étapes pour conduire à l'hélénaline **A**.

### Données pour la partie B :

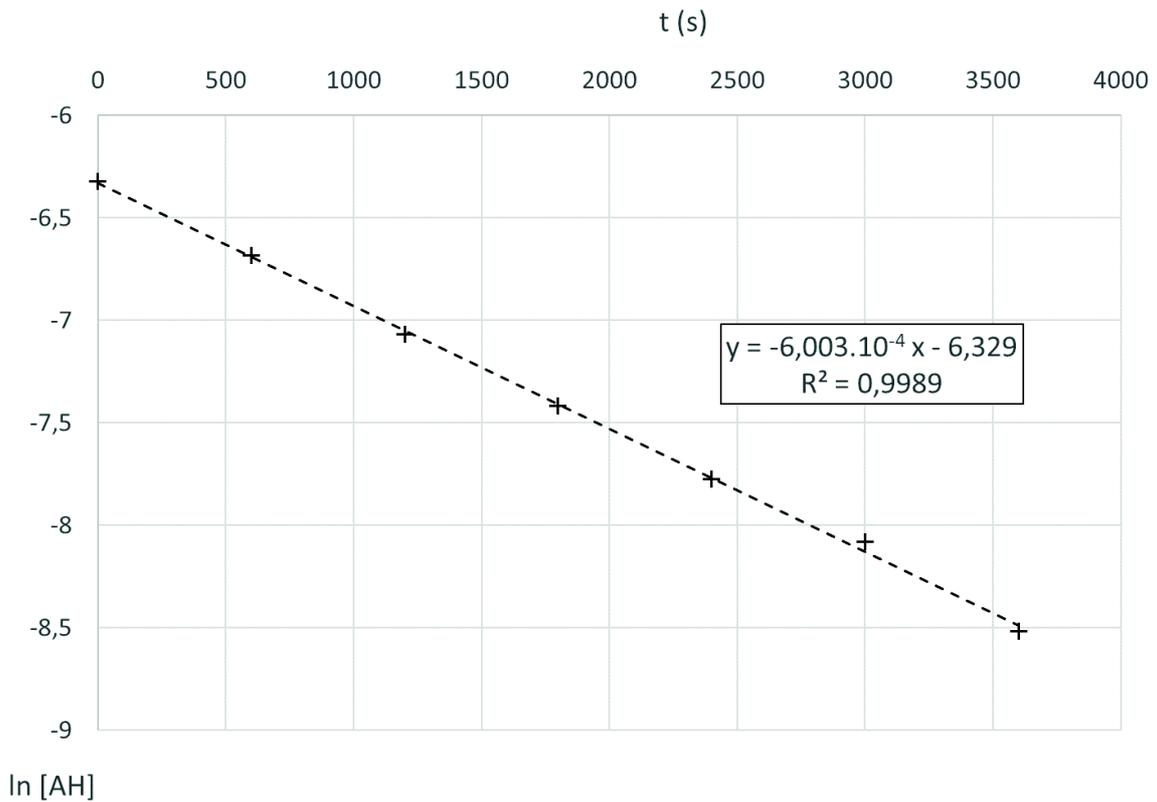
Élément	H	C	N	O	Br
Numéro atomique Z	1	6	7	8	35
Masse molaire M (g.mol <sup>-1</sup> )	1,0	12,0	14,0	16,0	79,9

## Annexe 1

- *Graphe 1 : [AH] = f(t)*

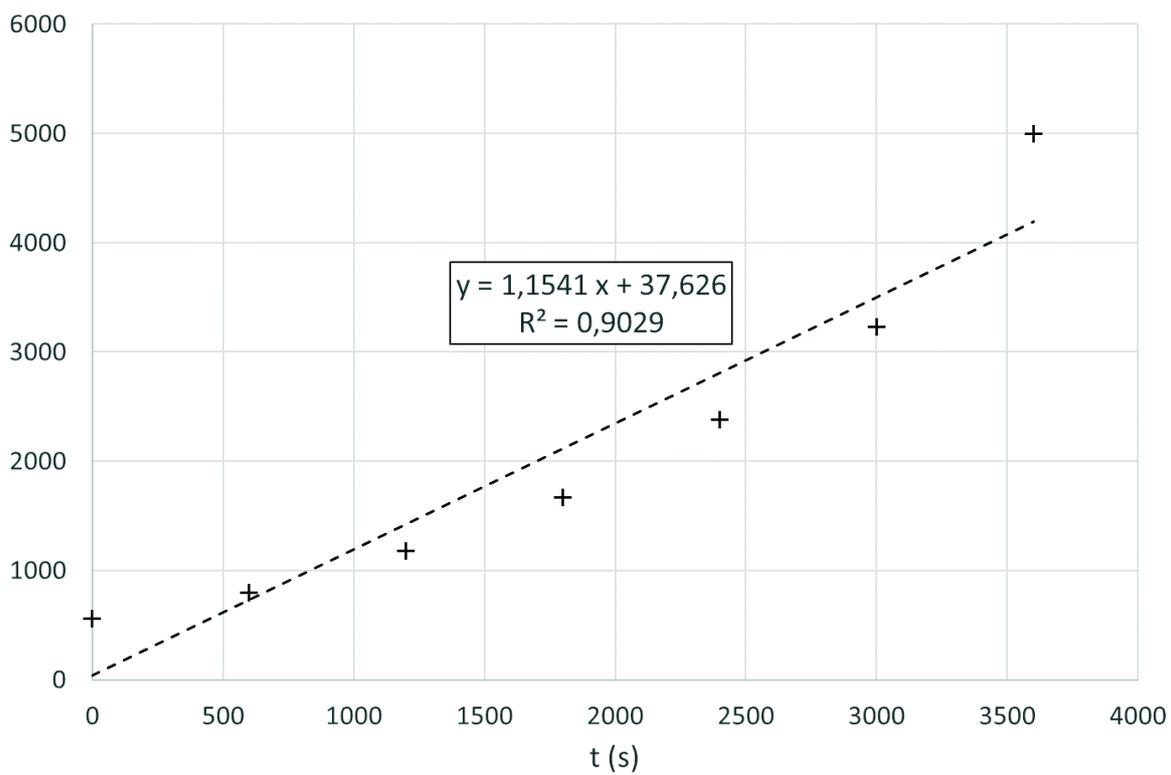


- *Graphe 2 : ln [AH] = f(t)*



- Graphe 3 :  $1/[AH] = f(t)$

$1/[AH]$  (mol<sup>-1</sup>.L)



**FIN DU SUJET**