ECOLE POLYTECHNIQUE - ESPCI
ECOLES NORMALES SUPERIEURES

CONCOURS D'ADMISSION 2019

VENDREDI 19 AVRIL 2019 - 14h00 – 18h00

FILIERE PC - Epreuve n° 4

CHIMIE A

(XEULC)

Durée : 4 heures

L'utilisation des calculatrices n'est pas autorisée pour cette épreuve

Des propriétés du monoxyde de carbone aux applications en recherche et développement

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz incolore et inodore, particulièrement connu pour être très toxique par inhalation à haute concentration. Le sujet est décliné en plusieurs parties indépendantes. La structure électronique du monoxyde de carbone et sa liaison avec un métal font l'objet d'une étude introductive. Quelques applications sont ensuite explorées : d'abord dans le domaine médical, au stade de la recherche, le relargage du monoxyde de carbone dans l'organisme à partir de métaux-carbonyle, puis dans le domaine de la chimie industrielle, l'insertion du monoxyde de carbone pour la synthèse d'acides carboxyliques par le procédé Cativa et enfin, l'impact de ce procédé sur l'amélioration du procédé traditionnel de synthèse de l'ibuprofène permettant un procédé vert. Des données utiles pour l'ensemble du sujet sont disponibles à la fin de l'énoncé.

Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels. Les questions assorties d'un astérisque (*) après leur numéro exigent des réponses pour lesquelles les formules moléculaires des différentes espèces, réactifs ou intermédiaires, se conforment aux règles de représentation de Lewis et font apparaître les doublets non liants, les lacunes électroniques et les charges, ainsi que les formes mésomères s'il y a lieu.

1 Structure électronique du monoxyde de carbone

Afin d'étudier les propriétés du monoxyde de carbone, nous nous intéressons à sa structure électronique et à la construction de ses orbitales moléculaires.

1. Proposer trois formules mésomères pertinentes pour le monoxyde de carbone. Indiquer celle qui est la plus représentative. Justifier.
2. Préciser quelles orbitales atomiques du carbone et de l'oxygène sont impliquées dans la liaison. Justifier brièvement la réponse et représenter ces orbitales.
3. Décrire l'évolution de l'électronégativité sur la deuxième ligne de la classification périodique. En déduire les énergies relatives des orbitales atomiques du carbone et de l'oxygène.

Les énergies des orbitales moléculaires du monoxyde du carbone sont données dans le tableau 1. Les orbitales σ sont notées $i\sigma$ où i est le numéro de l'orbitale, et les orbitales π sont notées π_j avec j désignant les axes x ou y du repère.

Tableau 1 – Énergies des orbitales du monoxyde de carbone

Orbitales	Énergie (eV)
4σ	5,369
π_x^* et π_y^*	1,227
3σ	−13,120
π_x et π_y	−16,902
2σ	−22,096
1σ	−42,417

La figure 1 représente la forme des orbitales moléculaires de valence du monoxyde de carbone, obtenues par calcul numérique.

4. Déterminer, en justifiant la réponse, à quel niveau d'énergie et quelle orbitale $i\sigma$ ou π_j du tableau 1 correspond chaque représentation de **A** à **H** sur la figure 1, en précisant pour chacune d'elle son caractère liant, anti-liant ou non-liant. La construction du diagramme n'est pas demandée.
5. Donner la configuration électronique du monoxyde de carbone CO à l'état fondamental.
6. En déduire l'ordre de liaison de la molécule de monoxyde de carbone CO à l'état fondamental. Commenter le résultat au regard de la réponse à la question 1.
7. Montrer que les niveaux d'énergie donnés dans le tableau 1 et l'allure des orbitales donnée dans la figure 1 permettent de prévoir la présence d'un doublet non liant sur l'atome de carbone.
8. Le moment dipolaire de la molécule de monoxyde de carbone CO vaut 0,11 D et est orienté de C vers O. Justifier que l'on pouvait prévoir cette faible valeur et son orientation à partir de l'allure des orbitales moléculaires.

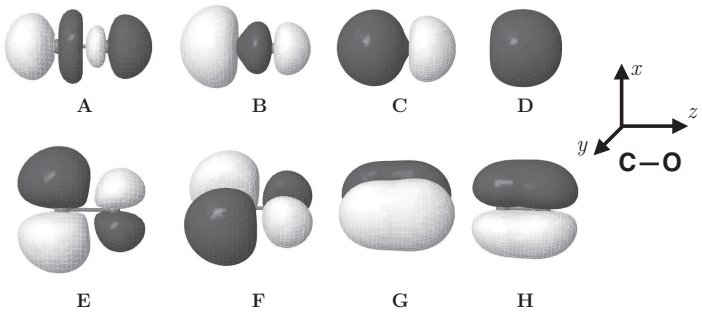


FIGURE 1 – Forme des orbitales moléculaires de valence du monoxyde de carbone obtenues par calcul numérique. Pour chaque orbitale, le carbone est positionné à gauche et l'oxygène à droite.

2 Liaison entre monoxyde de carbone et métal de transition

Bien que le monoxyde de carbone CO existe sous forme libre à l'état gazeux, on le retrouve également comme ligand dans des complexes de métaux de transition. Le monoxyde de carbone CO peut se lier à un centre métallique M, formant ainsi un complexe de type métal-carbonyle.

9. Montrer à l'aide des résultats de la première partie que la liaison avec un métal se fait entre le métal et l'atome de carbone en indiquant l'orbitale moléculaire de CO mise en jeu.
10. Indiquer les orbitales du monoxyde de carbone et du métal susceptibles d'interagir. Préciser les caractéristiques du ligand carbonyle CO (σ-donneur, π-donneur, ou π-accepteur) et représenter les transferts électroniques entre le métal et le ligand.
11. Indiquer la conséquence de la rétrodonation sur la force des liaisons MC et CO.

L'effet de la rétrodonation du métal vers le ligand est mesuré par spectroscopie infrarouge (IR). On donne dans le tableau 2 la valeur du nombre d'onde $\overline{\nu}$ de la vibration d'élongation de la liaison CO pour le monoxyde de carbone seul et dans une série de complexes isoélectroniques octaédriques.

TABLEAU 2 – Nombre d'onde $\overline{\nu}$ de la vibration d'élongation de la liaison CO

Complexe	CO libre	$[Fe(CO)_6]^{2+}$	$[Mn(CO)_6]^{+}$	$[Cr(CO)_6]$	$[V(CO)_6]^{-}$	$[Ti(CO)_6]^{2-}$
Nombre d'onde $\overline{\nu}$ (cm^{-1})	2143	2203	2090	2000	1850	1748

12. Indiquer quel système modèle de mécanique classique est couramment employé en spectroscopie infrarouge pour décrire l'énergie de la liaison entre deux atomes en fonction de l'élongation.
13. Citer la loi de mécanique classique permettant de relier la valeur du nombre d'onde mesuré en spectroscopie infrarouge à des grandeurs caractéristiques de la liaison à préciser.
14. Interpréter l'évolution des différences de nombres d'onde observées pour les différents complexes du tableau 2.

Bien que la comparaison de nombres d'onde en infrarouge donne une information sur l'importance de la liaison π dans les complexes de type métal-carbonyle, il est possible de prédire par le calcul la valeur des constantes de force de la liaison CO que l'on note k_{CO}. Ces valeurs sont données couramment par la technique du champ de force de COTTON-KRAIHANZEL. Dans ce modèle, la constante de force de liaison est liée aux autres paramètres par la relation :

$$k_{CO} = k_d + \sum_{L} \varepsilon_L^{\theta} \, .$$

Dans cette relation, k_d est la constante de force de liaison pour le fragment isolé métal-monocarbonyle M(CO) ; le tableau 3 réunit les valeurs de k_d en fonction du nombre d d'électrons de valence du métal. Les termes notés ε_L^{θ} sont appelés constantes d'effet des ligands : ils permettent de quantifier l'effet sur la constante k_d de l'ajout d'un ligand L à un angle θ de la liaison M–CO.

On donne les valeurs suivantes pour la constante d'effet de ligand carbonyle ε_{CO}, selon que le ligand est en position *cis* (90°) ou *trans* (180°) par rapport à celui du fragment M(CO) :

$$\varepsilon_{CO}^{90} = 27\,N \cdot m^{-1} \qquad \varepsilon_{CO}^{180} = 128\,N \cdot m^{-1}$$

Tableau 3 – Valeur de k_d en fonction du nombre d'électrons de valence d

d	5	6	7	8	9	10
k_d ($\mathrm{N{\cdot}m^{-1}}$)	1373	1387	1444	1498	1554	1610

15. Déterminer le nombre d'électrons de valence du chrome à l'état fondamental.
16. Calculer la valeur de k_{CO} pour le complexe $[Cr(CO)_6]$.
17. Donner une estimation de la valeur de la masse réduite (en kg) de la liaison carbone-oxygène.
18. En déduire une valeur approchée du nombre d'onde de la vibration d'élongation de la liaison CO pour le complexe $[Cr(CO)_6]$ prédite par ce modèle. Comparer avec la valeur donnée dans le tableau 2.

3 Libération de monoxyde de carbone dans l'organisme

La lecture des documents 1 à 5 est nécessaire pour la résolution de cette partie.

Document 1 : Le rôle du monoxyde de carbone dans l'organisme

Le monoxyde de carbone est produit de manière endogène dans le corps, à hauteur de quelques millilitres par jour. Comme le monoxyde d'azote NO, le monoxyde de carbone CO est une molécule de signalisation essentielle dans le corps humain. Il est actif dans le système cardiovasculaire comme vasodilatateur, possède des propriétés anti-inflammatoires, anti-apoptotiques (l'apoptose étant l'une des voies de mort des cellules) et anti-prolifératives. Par conséquent, cette molécule possède un grand potentiel pour des applications médicales. Des dispositifs ont été développés pour délivrer du monoxyde de carbone de manière quantitative par inhalation à travers une canule nasale, mais cette technique pose quelques problèmes. L'utilisation de complexes de type métal-carbonyle est une des solutions envisagées pour pallier ces limites. Depuis quelques années, des petites molécules appelées **CORMs (pour CO-Releasing Molecules)** sont l'objet de recherches : elles permettent le contrôle de la cinétique de libération et de la biodistribution du monoxyde de carbone dans l'organisme.

Document 2 : Mode d'action des CORMs

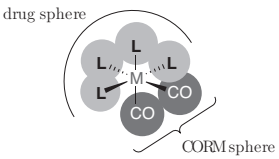
Développés il y a une dizaine d'années, les CORMs permettent d'utiliser le monoxyde de carbone dans l'organisme sous une forme liée chimiquement à une molécule. Des composés organiques ont été étudiés (halogénoalcanes, aldéhydes, oxalates) mais en raison de taux de libération et de profils toxicologiques défavorables, ils n'ont pas été développés.
En revanche, l'utilisation de métaux-carbonyle est avantageuse en raison de la modularité de la liaison et de la flexibilité dans la conception :

— Choix du centre métallique

— Nombre et arrangement des ligands CO

— Nature des co-ligands

Ainsi, les CORMs sont constitués généralement de deux parties autour du centre métallique, représentées ci-dessous :



— La « CORM sphere » contenant les ligands CO : les paramètres à choisir sont le nombre de molécules de monoxyde de carbone CO qui peuvent être libérées, la cinétique de dissociation et le mécanisme pour déclencher la dissociation.

— La « Drug sphere », incluant les co-ligands, qui est le point clé de l'avantage des CORMs sur le gaz CO ; elle permet de moduler le coefficient de partage entre les différents tissus et fluides corporels et de cibler des sites spécifiques de l'organisme.

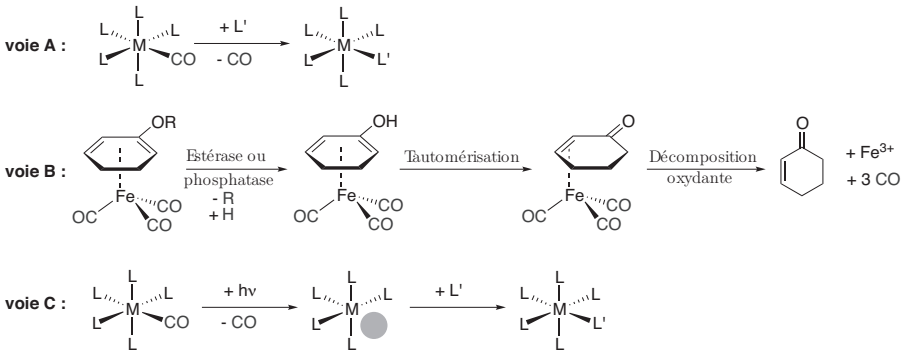
Document 3 : Mécanismes de distribution du monoxyde de carbone dans l'organisme

Il est indispensable de connaître le mécanisme qui permet la libération de monoxyde de carbone CO car il permet de contrôler la distribution spécifique en un site. On décrit trois modes de relargage :

— voie A : par échange de ligand avec le milieu.

— voie B : par une stimulation interne ou externe (par exemple une enzyme).

— voie C : par irradiation du complexe, ce qui permet un contrôle spatial et temporel très précis de l'activité biologique ; on parle de « PhotoCORMs » (pour Photoactivable CO-Releasing Molecules).

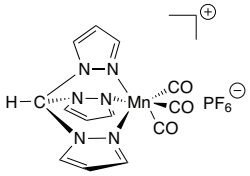


C'est ce dernier mode de relargage qui sera employé dans la suite du problème.

Document 4 : Protocole du test à la myoglobine

La myoglobine (notée Mb) est une métalloprotéine contenant du fer. Elle a pour fonction de stocker le dioxygène O_2 par coordination sur l'atome de fer. La myoglobine n'est formée que d'une seule sous-unité contre quatre pour l'hémoglobine (tétramère de myoglobine). Elle ne possède donc qu'un seul site de liaison par molécule. Outre le dioxygène, ce site de liaison peut coordonner d'autres ligands tels que le monoxyde de carbone CO ou l'ion cyanure CN^-. On note MbCO la myoglobine ayant coordonné un ligand carbonyle CO.

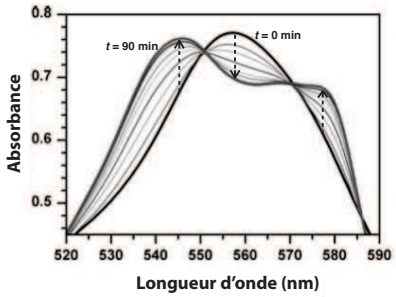
Une solution mère de myoglobine (concentration finale à $75\,\mu mol{\cdot}L^{-1}$) a été préparée par dissolution dans un tampon phosphate (pH 7,4) à une concentration de $1{,}0 \times 10^{-1}\,mol{\cdot}L^{-1}$. La solution a été désoxygénée en faisant barboter du diazote et un excès de dithionite de sodium $Na_2S_2O_4$ a été ajouté pour convertir toute la myoglobine en sa forme désoxygénée appelée désoxymyoglobine. Une solution du complexe **1** dans le diméthylsulfoxyde DMSO a été ajoutée dans une cuve à la solution de désoxymyoglobine, afin que la concentration finale en complexe **1** soit de $20\,\mu mol{\cdot}L^{-1}$. Le volume total de la cuve est de 3 mL (longueur de la cuve : 1 cm). La cuve a été scellée avec un bouchon en Téflon pour empêcher des fuites de monoxyde de carbone et l'exposition à l'air. La solution a ensuite été irradiée à 366 nm avec une lampe UV et le spectre UV-visible a été enregistré toutes les 10 minutes. Le tracé des spectres enregistrés est reporté dans le document 5.



complexe **1**

Document 5 : Spectres UV-Visible

Le test à la myoglobine réalisé sur le complexe **1** permet d'obtenir les spectres ci-dessous :



19. À partir du document 1, indiquer quels pourraient être les inconvénients de l'inhalation de monoxyde de carbone à travers une canule nasale.
20. En vous appuyant sur le document 2, indiquer l'intérêt des CORMs et comment orienter leur synthèse selon les objectifs d'utilisation. On indiquera en particulier le rôle des deux groupes de ligands mis en évidence.

Le complexe **1** a été synthétisé en deux étapes, décrites sur le schéma 1. Tout d'abord, à une solution de pyrazole et de bromure de tétrabutylammonium, qui est un agent de transfert de phase, sous agitation dans l'eau est ajouté de l'hydrogénocarbonate de sodium $NaHCO_3$ en large excès. Après refroidissement à température ambiante, 110 mL de chloroforme $CHCl_3$ sont ajoutés et le mélange chauffé à reflux pendant 3 h. Après traitement et recristallisation du brut dans le cyclohexane, le ligand tris-(pyrazol-2-yl)méthane (tpm) est obtenu sous forme de cristaux blancs (rendement 69 %). Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton est enregistré :
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) : 8,43 (s, 1H) ; 7,67 (d, 3H, $^3J = 1{,}6$ Hz) ; 7,58 (d, 3H, $^3J = 2{,}5$ Hz) ; 6,37 (dd, 3H, $^3J = 2{,}5$ Hz, $^3J = 1{,}6$ Hz).

Le ligand tpm est ensuite mis à réagir avec du $Mn(CO)_5Br$ dans de l'acétone anhydre et le mélange est porté à reflux sous une atmosphère de diazote et à l'abri de la lumière pendant 5 h. Le complexe $[Mn(CO)_3(tpm)]PF_6$ (**1**) est obtenu par précipitation après ajout d'hexafluorophosphate d'ammonium dans le méthanol (rendement 38 %).

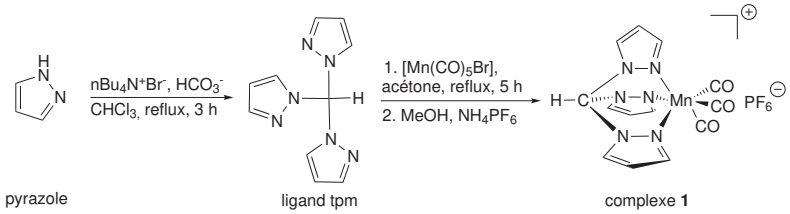


Schéma 1 – Synthèse du complexe **1**

21. * Proposer un mécanisme pour la synthèse du ligand tpm à partir du pyrazole.
22. Attribuer autant que possible les signaux du ligand tpm obtenus par RMN du proton, en justifiant.
23. Justifier les précautions opératoires particulières prises pour la synthèse du complexe **1**.

La technique la plus classique pour mesurer la vitesse de relargage du monoxyde de carbone CO est d'utiliser le test à la myoglobine, présenté dans le document 4.

24. Citer la loi qui relie la concentration d'une solution à son absorbance. Préciser son expression, les unités des grandeurs et les conditions de validité.

25. Montrer que les spectres présentés dans le document 5 sont en accord avec la disparition d'une espèce et l'apparition d'une autre.

On donne le coefficient d'absorption molaire de MbCO : $\varepsilon_{\text{MbCO}} = 15{,}4\,\text{L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ à 540 nm.

26. Estimer la concentration de MbCO dans le milieu, en supposant que la conversion est totale au bout de 90 min et que seuls Mb et MbCO absorbent dans la gamme de longueurs d'onde considérée dans le document 5.
27. En déduire le nombre de ligands carbonyle CO libérés par complexe **1**.

Une précédente étude utilisant la même méthode avait conclu que ce complexe pouvait libérer en moyenne 1,96 molécules de monoxyde de carbone CO par complexe.

28. Comparer avec la valeur trouvée à la question 27. Citer des causes permettant de justifier la différence observée. Conclure sur l'efficacité de ce test.

Une méthode de choix pour l'étude des métaux carbonyle est la spectroscopie infrarouge (IR). Comme on l'a vu dans la partie 2, les vibrations d'élongation des liaisons CO dans ces complexes ont des valeurs caractéristiques de nombre d'onde autour de 2000 cm^{-1}.

Une solution du complexe **1** est préparée dans l'éthanol et irradiée à 366 nm. À certains intervalles de temps, le spectre IR est mesuré et les résultats sont présentés sur la figure 2.

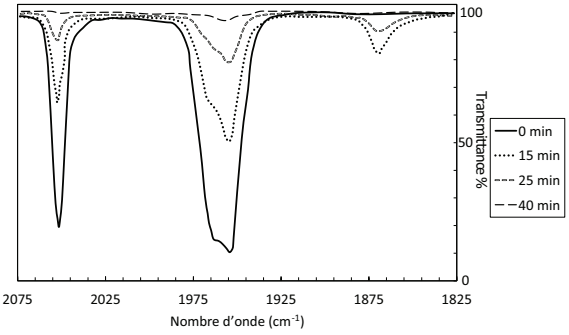


FIGURE 2 – Spectres infrarouge de solutions du complexe **1** à une concentration de $3\,\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ durant le relargage de monoxyde de carbone CO par irradiation UV.

Ce spectre infrarouge permet de déterminer l'évolution de la concentration en complexe **1** en fonction du temps. Les résultats sont indiqués dans le tableau 4.

TABLEAU 4 – Suivi cinétique du relargage du monoxyde de carbone

Temps (min)	1	3	5	7,5	10	15	20	25	30	35	40
c ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2,94	2,61	2,25	1,88	1,55	1,08	0,74	0,52	0,35	0,24	0,17

29. Commenter brièvement l'évolution des spectres infrarouge au cours du temps.
30. Justifier que les bandes observées autour de 1960 cm^{-1} et 2050 cm^{-1} correspondent à la même espèce.
31. Sachant qu'en spectrophotométrie, l'absorbance A est reliée à la transmittance T par la relation suivante : $A = -\log T$, expliquer comment déterminer la concentration en **1** à partir de ces spectres.
32. À partir des données du tableau 4, estimer le temps de demi-réaction.
33. Déterminer l'ordre de la réaction et la constante de vitesse de réaction.

Lors de l'irradiation du composé, une nouvelle bande apparaît entre 1850 et 1875 cm^{-1} au début de l'irradiation, puis disparaît au bout de 30 min.

34. Indiquer en justifiant si ce signal peut être attribué à du monoxyde de carbone CO libre.
35. Proposer une structure pour l'intermédiaire formé permettant d'attribuer la nouvelle bande formée.
36. Vue l'évolution du spectre infrarouge, conclure quant au nombre de ligands carbonyle par molécule qui ont été libérés dans le milieu.

4 Le monoxyde de carbone dans des procédés industriels et en chimie verte

La carbonylation est l'insertion de CO dans une molécule. La carbonylation d'alcools permet par exemple d'obtenir les acides carboxyliques correspondants sans perte d'atomes. Ainsi, la carbonylation du méthanol catalysée par de l'iridium permet d'obtenir de l'acide éthanoïque, comme dans le procédé Cativa. Cette partie abordera successivement les caractéristiques de ce procédé, puis la synthèse traditionnelle de l'ibuprofène et enfin les améliorations apportées à cette dernière par le procédé Cativa, conduisant à une synthèse plus « verte ».

Description du procédé Cativa : Le schéma 2 présente le cycle catalytique de ce procédé.

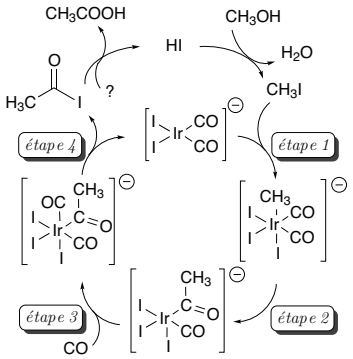


Schéma 2 – Cycle catalytique du procédé Cativa

37. Donner la nature de chacune des 4 étapes représentées sur le schéma 2.
38. Indiquer la variation du degré d'oxydation du métal pour chaque étape du cycle catalytique.
39. * Au début du cycle, le méthanol est transformé en iodure de méthyle. Expliquer la nécessité de cette étape et proposer un mécanisme pour cette transformation.
40. En fin de cycle, un iodure d'acétyle est obtenu. Proposer des conditions pour obtenir l'acide carboxylique correspondant.
41. Proposer une équation de réaction chimique globale du procédé Cativa.
42. Proposer une suite de réactions classiques permettant de réaliser la transformation du méthanol en acide acétique.

Ce type de réaction est très utilisé industriellement et permet notamment la synthèse de l'ibuprofène qui est un analgésique et un anti-inflammatoire qui constitue le principe actif de nombreux produits commerciaux.

Procédé traditionnel de synthèse de l'ibuprofène : Développé et breveté par la société Boots dans les années 1960, il se compose de sept réactions décrites sur les schémas 3, 4 et 5. La production annuelle de 13 000 tonnes d'ibuprofène génère plus de 20 000 tonnes de déchets à détruire.

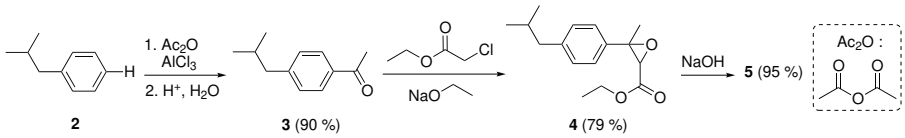


Schéma 3 – Synthèse de l'ibuprofène par le procédé Boots (partie 1)

La première étape est une acylation de Friedel & Crafts : dans un premier temps, **2** est mis à réagir avec de l'anhydride acétique en présence de chlorure d'aluminium $AlCl_3$, qui est un catalyseur. Dans un deuxième temps, une hydrolyse est réalisée et le composé **3** est alors obtenu avec un rendement de 90 % (schéma 3).

43. Donner l'équation de cette réaction d'acylation.
44. * Proposer un mécanisme en trois actes élémentaires avec une addition nucléophile pour la deuxième étape permettant la formation du composé **4**. Préciser l'intérêt d'utiliser de l'éthanolate de sodium comme base.

Le composé **4** est ensuite mis à réagir avec de l'hydroxyde de sodium NaOH, permettant l'obtention de **5** avec un rendement de 95 %.

45. * Donner la structure de **5**, le nom ainsi que le mécanisme de la réaction.

Après hydrolyse acide de **5**, l'aldéhyde **6** est obtenu. Ce dernier est mis à réagir avec de l'hydroxylamine en milieu acide pour donner une oxime (**7**) (schéma 4).

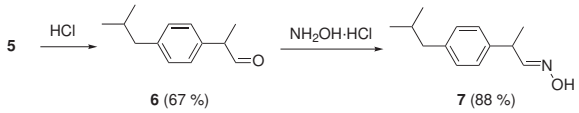


Schéma 4 – Synthèse de l'ibuprofène par le procédé traditionnel Boots (partie 2)

46. * Proposer un mécanisme pour l'obtention de l'aldéhyde **6** à partir du composé **5**, sachant que du dioxyde de carbone CO_2 est libéré lors de cette transformation.
47. * Par analogie avec la réaction d'acétalisation, proposer un mécanisme pour l'obtention de l'oxime **7**.
48. Donner le nombre de stéréoisomères que l'on peut *a priori* obtenir pour **7** à partir d'un stéréoisomère de **6**. Justifier l'obtention majoritaire de **7**.

L'addition d'amines primaire sur des carbonyles a été le sujet de nombreuses études. Une caractéristique remarquable de ce type de réaction est la présence d'un maximum sur la courbe représentant la constante de vitesse k_{obs} en fonction du pH, comme représenté sur la figure 3.

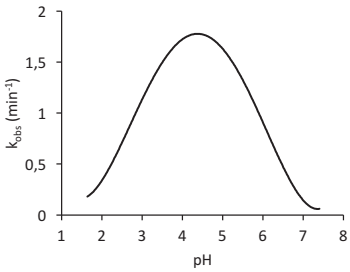


Figure 3 – Variation avec le pH de k_{obs} pour l'addition de l'hydroxylamine sur un carbonyle.

49. Proposer une explication pour cette observation. On pourra déterminer quelle étape du mécanisme est cinétiquement déterminante pour des pH élevés (entre 5 et 7) et pour des pH inférieurs à 5.

Après traitement par de l'anhydride acétique Ac_2O, l'oxime **7** est convertie en nitrile pour donner le composé **8**. Ce dernier donne de l'ibuprofène **9** après hydrolyse en milieu acide (schéma 5).

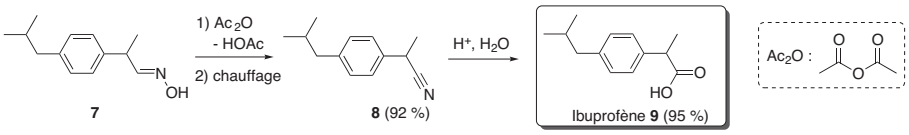


Schéma 5 – Synthèse de l'ibuprofène par le procédé traditionnel Boots (partie 3)

50. Proposer la structure de l'intermédiaire réactionnel **7a** obtenu par réaction entre l'oxime **7** et l'anhydride acétique, sachant qu'une bande de vibration d'élongation autour de 1750 cm^{-1}, non présente dans le composé **7**, apparaît en infrarouge.

Le nitrile **8** est ensuite obtenu en une étape supplémentaire, par chauffage de l'intermédiaire **7a**.

51. Donner la nature de la réaction mise en jeu (le mécanisme n'est pas demandé).

Enfin, nous nous intéressons à la transformation du composé **8** en ibuprofène **9**. Dans une première étape, la fonction nitrile est transformée en fonction amide par hydrolyse acide. Pour ce faire, la fonction nitrile de **8** subit une activation électrophile par H^+ pour donner un intermédiaire **8a**. Une molécule d'eau s'additionne ensuite sur ce dernier pour former une fonction amide en deux étapes mécanistiques supplémentaires et conduire au composé **8b**.

52. Représenter une formule de Lewis de la fonction nitrile. Identifier quel atome est susceptible de capter un proton et justifier la réponse.
53. En dessinant une formule mésomère pertinente de **8a**, justifier la réactivité observée.
54. * Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation du composé **8b**.
55. * Donner le mécanisme permettant d'obtenir l'ibuprofène **9** à partir de **8b**.

Procédé BHC et propriétés pharmaceutiques de l'ibuprofène : Dans les années 1990, la société Boots-Hoechst-Celanese (BHC) a mis au point un procédé de synthèse de l'ibuprofène « vert » fondé sur trois réactions catalysées et dont le seul produit secondaire est l'acide acétique. Comme ce dernier est valorisé, on peut le considérer comme un produit recherché. Le rendement global par ce procédé est de 46 %.

56. En vous aidant des questions précédentes et de vos connaissances, proposer des conditions opératoires pour obtenir l'ibuprofène **9** en trois étapes à partir de **2**, en ne produisant comme sous-produit que de l'acide éthanoïque.
57. Indiquer le nombre de stéréoisomères possibles de l'ibuprofène et préciser la relation de stéréoisomérie entre eux.

Des études ont montré que seul l'isomère S de l'ibuprofène (notée **9S**) est pharmacologiquement actif.

58. Représenter le composé **9S** en justifiant la configuration absolue du(des) centre(s) stéréogène(s).
59. Proposer une méthode pour séparer les différents stéréoisomères de l'ibuprofène.

Même si le stéréoisomère S est la seule forme active, l'ibuprofène est en réalité administré sous la forme d'un mélange racémique. En effet, les dérivés de type arylpropionique (ou profène) subissent une inversion de la configuration du centre stéréogène *in vivo*. Dans un premier temps, l'isomère R (noté **9R**) réagit avec la coenzyme A CoA-SH de manière énantiosélective pour donner le thioester correspondant **10R**. Ce dernier est transformé en son isomère S **10S** grâce à une enzyme appelée épimérase. Enfin, le composé **10S** est hydrolysé pour permettre l'obtention de l'isomère S de l'ibuprofène **9S**.

60. Indiquer pourquoi la première étape (**9R** → **10R**) doit nécessairement être énantiosélective.
61. Représenter les molécules **10R** et **10S**.
62. Justifier la nécessité de former un thioester intermédiaire pour réaliser cette transformation stéréochimique.
63. La figure 4 présente les 12 principes de la chimie verte, énoncés par Paul Anastas en 1998. Expliquer quels principes sont exploités dans le procédé Cativa.

Figure 4 – Les 12 principes de la chimie verte.

Données

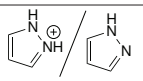
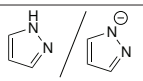
Grandeurs utiles

— Célérité de la lumière : $c = 3{,}0 \times 10^8\,\mathrm{m{\cdot}s^{-1}}$

— Constante d'Avogadro : $\mathcal{N}_\mathrm{A} = 6{,}02 \times 10^{23}\,\mathrm{mol^{-1}}$

— Constante des gaz parfaits : $R = 8{,}314\,\mathrm{J{\cdot}K^{-1}{\cdot}mol^{-1}}$

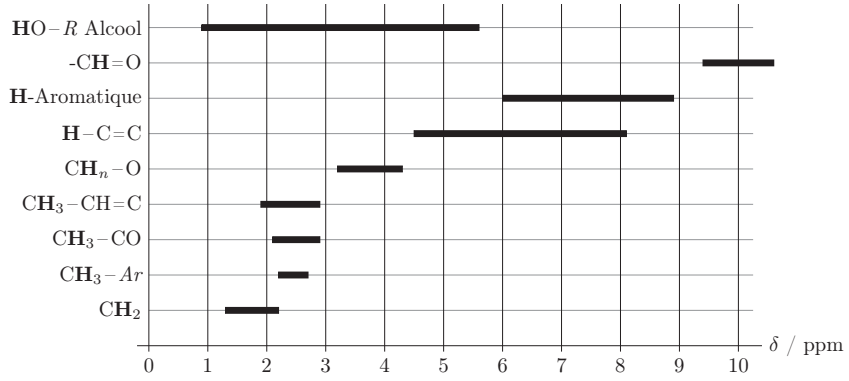
Ordres de grandeur de pK_A de quelques couples acide/base utiles

Acide/Base			H_2CO_3 / HCO_3^-	HCO_3^- / CO_3^{2-}
pK_A	2,5	14,2	6,4	10,3

Sélection de bandes d'absorption IR (vibrations d'élongation) :

Type de liaison	$\overline{\nu}$ / $\mathrm{cm^{-1}}$
O–H alcool	≈ 3200-3700
O–H acide carboxylique	≈ 2500-3200
C–H (H aromatique)	3000-3100
C–H (H aliphatique)	2800-3000
C=O (ester)	1700-1760
C=O (aldéhyde et cétone)	1650-1730
	(abaissement de 20 à 30 $\mathrm{cm^{-1}}$ si conjugaison)
C=O (acide carboxylique)	1680-1710
C=C (cycle aromatique)	1450-1600
C–O (alcools)	1000-1250

Sélection de déplacements chimiques en RMN ^{1}H par rapport au tétraméthylsilane :



Classification périodique des éléments

1	1 1.0079 **H** Hydrogène																2 4.0025 **He** Hélium
2	3 6.941 **Li** Lithium	4 9.0122 **Be** Béryllium											5 10.811 **B** Bore	6 12.011 **C** Carbone	7 14.007 **N** Azote	8 15.999 **O** Oxygène	9 18.998 **F** Fluor	10 20.180 **Ne** Néon
3	11 22.990 **Na** Sodium	12 24.305 **Mg** Magnésium											13 26.982 **Al** Aluminium	14 28.086 **Si** Silicium	15 30.974 **P** Phosphore	16 32.065 **S** Soufre	17 35.453 **Cl** Chlore	18 39.948 **Ar** Argon
4	19 39.098 **K** Potassium	20 40.078 **Ca** Calcium	21 44.956 **Sc** Scandium	22 47.867 **Ti** Titane	23 50.942 **V** Vanadium	24 51.996 **Cr** Chrome	25 54.938 **Mn** Manganèse	26 55.845 **Fe** Fer	27 58.933 **Co** Cobalt	28 58.693 **Ni** Nickel	29 63.546 **Cu** Cuivre	30 65.39 **Zn** Zinc	31 69.723 **Ga** Gallium	32 72.64 **Ge** Germanium	33 74.922 **As** Arsenic	34 78.96 **Se** Sélénium	35 79.904 **Br** Brome	36 83.8 **Kr** Krypton
5	37 85.468 **Rb** Rubidium	38 87.62 **Sr** Strontium	39 88.906 **Y** Yttrium	40 91.224 **Zr** Zirconium	41 92.906 **Nb** Niobium	42 95.94 **Mo** Molybdène	43 96 **Tc** Technétium	44 101.07 **Ru** Ruthénium	45 102.91 **Rh** Rhodium	46 106.42 **Pd** Palladium	47 107.87 **Ag** Argent	48 112.41 **Cd** Cadmium	49 114.82 **In** Indium	50 118.71 **Sn** Étain	51 121.76 **Sb** Antimoine	52 127.6 **Te** Tellure	53 126.9 **I** Iode	54 131.29 **Xe** Xénon
6	55 132.91 **Cs** Césium	56 137.33 **Ba** Baryum	57-71 **La..** Lanthanides	72 178.49 **Hf** Hafnium	73 180.95 **Ta** Tantale	74 183.84 **W** Tungstène	75 186.21 **Re** Rhénium	76 190.23 **Os** Osmium	77 192.22 **Ir** Iridium	78 195.08 **Pt** Platine	79 196.97 **Au** Or	80 200.59 **Hg** Mercure	81 204.38 **Tl** Thallium	82 207.2 **Pb** Plomb	83 208.98 **Bi** Bismuth	84 209 **Po** Polonium	85 210 **At** Astate	86 222 **Rn** Radon
7	87 223 **Fr** Francium	88 226 **Ra** Radium	89-103 **Ac..** Actinides	104 261 **Rf** Rutherfordium	105 262 **Db** Dubnium	106 266 **Sg** Seaborgium	107 264 **Bh** Bohrium	108 277 **Hs** Hassium	109 268 **Mt** Meitnérium	110 281 **Ds** Darmstadtium	111 280 **Rg** Röntgenium	112 285 **Cn** Copernicium	113 284 **Nh** Nihonium	114 289 **Fl** Flérovium	115 288 **Mc** Moscovium	116 293 **Lv** Livermorium	117 292 **Ts** Tennessine	118 294 **Og** Oganesson

57 138.91 **La** Lanthane	58 140.12 **Ce** Cérium	59 140.91 **Pr** Praséodyme	60 144.24 **Nd** Néodyme	61 145 **Pm** Prométhium	62 150.36 **Sm** Samarium	63 151.96 **Eu** Europium	64 157.25 **Gd** Gadolinium	65 158.93 **Tb** Terbium	66 162.50 **Dy** Dysprosium	67 164.93 **Ho** Holmium	68 167.26 **Er** Erbium	69 168.93 **Tm** Thulium	70 173.04 **Yb** Ytterbium	71 174.97 **Lu** Lutécium

89 227 **Ac** Actinium	90 232.04 **Th** Thorium	91 231.04 **Pa** Protactinium	92 238.03 **U** Uranium	93 237 **Np** Neptunium	94 244 **Pu** Plutonium	95 243 **Am** Américium	96 247 **Cm** Curium	97 247 **Bk** Berkélium	98 251 **Cf** Californium	99 252 **Es** Einsteinium	100 257 **Fm** Fermium	101 258 **Md** Mendélévium	102 259 **No** Nobélium	103 262 **Lr** Lawrencium

Z masse
Symbole
Nom