

6. Chimie

6.1. Introduction

Ce sujet explore le rôle du Tamoxifène, un médicament clé dans le traitement du cancer du sein qui agit comme un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes. Il est structuré en quatre parties dont l'enchaînement permet d'aborder les principales thématiques des programmes de première et seconde année.

La première partie est consacrée à la synthèse chimique du Tamoxifène. Elle fait appel aux connaissances et compétences en chimie organique : synthèse, stéréochimie, mécanismes réactionnels, analyses de protocoles et de résultats expérimentaux, analyses spectroscopiques, cycle catalytique. La deuxième partie aborde l'amélioration de l'efficacité du médicament par encapsulation dans des cyclodextrines : des notions de chimie des solutions, de thermodynamique et de spectroscopie UV-visible sont alors mises en jeu. L'étude cinétique de l'action inhibitrice du Tamoxifène est ensuite abordée : cet aspect mobilise des compétences en cinétique microscopique ainsi qu'en programmation Python (méthode d'Euler). Le sujet se termine par l'étude d'autres principes actifs : la chimie orbitale, les diagrammes binaires isobares et un titrage avec suivi pH-métrique (calcul du pH d'un ampholyte, calcul d'incertitude-type) permettent une évaluation des compétences sur le plan théorique et le plan expérimental.

6.2. Analyse globale des résultats

Le sujet comporte de nombreuses questions de cours ou application directe du cours, des questions nécessitant davantage de réflexion et des questions directement en lien avec l'aspect expérimental de la discipline, conduisant à proposer ou justifier des choix expérimentaux. Il mobilise ainsi une large gamme de compétences exigibles, telles que définies dans le programme officiel.

Sur l'ensemble des copies, au moins une bonne réponse a été apportée à chaque question. Seuls quelques rares candidats n'ont pas réussi à obtenir le moindre point par manque d'aboutissement des raisonnements. Les meilleurs candidats ont quant à eux traité avec succès quasiment 90 % du problème.

La première partie de chimie organique a été généralement bien traitée : les conditions opératoires proposées sont connues, les mécanismes proches du cours sont correctement écrits. L'analyse du protocole et les calculs de rendements ont fait la différence entre les candidats.

Dans les autres parties, les questions proches du cours sont plutôt bien traitées.

Les questions de programmation et de calcul d'incertitudes ont été trop peu abordées par les candidats (**Q24**, **Q39**, **Q49** et **Q50**) alors qu'elles représentaient plus de 10 % du barème.

Les candidats ont parfois peiné à répondre de façon à la fois précise et concise aux questions posées. Une analyse plus approfondie des questions posées et une rédaction plus rigoureuse permettraient aux candidats de gagner du temps pour aborder plus de questions.

6.3. Commentaires sur les réponses apportées et conseils aux candidats

Q1 Beaucoup trop de candidats sont perturbés par le fait que la molécule ne présente aucun carbone asymétrique alors que l'on demande d'étudier ses éventuels stéréoisomères. Une justification, même succincte, est toujours bienvenue afin d'étayer la détermination d'un stéréodescripteur.

Q2 Les candidats ont la plupart du temps proposé des conditions d'aldolisation correctes.

Q3 Il est bon de rappeler qu'un mécanisme doit comporter la présence de flèches courbes pour les étapes d'addition nucléophile et d'élimination, pas nécessairement pour les étapes d'échange de protons.

Q4 Question bien traitée par une forte majorité de candidats.

Q5 Les conditions d'acétalisation sont, à l'inverse de l'aldolisation, moins bien connues : oubli fréquent de la catalyse acide ou bien de la propanone. L'utilisation d'un Dean-Stark avec un solvant adapté (formant un hétéroazéotrope avec l'eau) a été valorisée.

Q6 La représentation spatiale (vue de Cram) des espèces de façon claire est assez rare. On rappelle ici qu'il est préférable de représenter la chaîne carbonée principale dans le plan de la feuille et de disposer les substituants de part et d'autre de ce plan.

Q7 L'étape en question n'est pas qu'un simple lavage comme trop souvent évoqué par les candidats. Les termes de relavage ou de pré-séchage étaient attendus sans forcément se perdre dans des explications sur les détails microscopiques du phénomène mis en jeu.

Q8 Trop de candidats oublient de déterminer le réactif limitant avant de se lancer dans un calcul du rendement. Par ailleurs, on attendait un rendement pour chacun des produits et non pour l'ensemble des deux diastéréoisomères.

Q9 L'excès d'anhydride acétique laissait sous-entendre que les deux groupes hydroxyles allaient subir une réaction d'estérification, ce qui n'a pas forcément été bien compris pour la majorité des candidats.

Q10 Question assez mal traitée par les candidats, y compris par ceux qui ont identifié le bon site nucléophile : l'écriture de formes mésomères était souhaitable.

Q11 Le produit issu de la saponification est la plupart du temps bien représenté mais le mécanisme d'obtention n'est pas toujours très bien décrit : c'est seulement après les étapes d'addition/élimination que s'opère l'échange de proton entre l'acide carboxylique et l'ion alcoolate qui permet de rendre compte du caractère quantitatif de cette transformation.

Q12 Question globalement bien traitée par l'ensemble des candidats.

Q13 Question assez délicate car il faut bien visualiser la position relative des groupes qui subit la réaction d'élimination selon un mécanisme de type E2. Peu de candidats ont répondu correctement et encore moins ont su justifier proprement à l'aide de représentations spatiales correctes.

Q14 Si le produit attendu à cette question a globalement été bien représenté par les candidats, la deuxième partie de la question n'était pas très claire. L'obtention majoritaire des dérivés éthyléniques les plus substitués selon la règle de Zaitsev a souvent été mentionnée par les candidats.

Q15 Le mécanisme de cette étape d'isomérisation a dans l'ensemble été bien traité par les candidats. Cependant, peu de remarques sont effectuées sur la faiblesse du rendement observé.

Q16 Question bien traitée par les candidats qui ont fait l'effort de représenter et de nommer correctement les différents protons du composé étudié.

Q17 La réponse a été trop souvent incomplète.

Q18 Question classique bien traitée par les candidats.

Q19 Le bilan des espèces qui entrent et qui sortent du cycle catalytique est globalement bien réalisé.

6.3.1. Formulation et amélioration de l'efficacité du principe actif

Q20 Certains candidats n'ont pas vu que les conditions proposées permettent de s'approcher des conditions physiologiques. Pour la seconde partie de la question, il s'agissait de proposer une interprétation des résultats basée sur les interactions intermoléculaires ; une simple description n'a donné aucun point.

Q21 La définition de la solubilité pose problème à une partie non négligeable des candidats. Pour ceux l'ayant calculée en mol/L, il a été tenu compte de l'erreur de la valeur fournie de la masse molaire du Tamoxifène. Pour avoir le point accordé à la dernière partie de cette question, la notion de déplacement d'équilibre était attendue.

Q22 Question réussie par la grande majorité des candidats.

Q23 Cette question n'a donné lieu qu'à très peu de bonnes réponses, les candidats confondant souvent état initial et état final. L'établissement d'un tableau d'avancement est une aide précieuse pour répondre à ce type de question.

Q24 Si l'établissement de l'expression du pourcentage de Tamoxifène libre pose parfois problème, la syntaxe Python attendue ici est maîtrisée par la plupart des candidats.

Q25 La relation de Beer-Lambert est souvent bien appliquée, même si certains candidats la nomment loi de Biot ou ne considère qu'une seule espèce.

Q26 Question réussie par la plupart des candidats.

Q27 L'expression de $[ACD]_0/DA = f([ACD]_0)$ est souvent bien établie mais certains candidats ne parviennent pas à en déduire une façon d'obtenir une valeur de K°_2 . Si la valeur a été correctement déterminée à la question suivante, les points ont toutefois été attribués.

Q28 Pour avoir l'intégralité des points, les candidats devaient discuter de l'adéquation entre les mesures et le modèle en utilisant les écarts normalisés fournis ou, au minimum, en précisant que la répartition des points expérimentaux est aléatoire autour de la droite moyenne. Une valeur numérique correcte pour K°_2 a été souvent donnée.

Q29 De très nombreuses erreurs de calcul ont été relevées, conduisant à des ordres de grandeur parfois absurdes pour l'enthalpie standard de réaction et pour l'entropie standard de réaction. L'interprétation des signes de ces grandeurs est souvent bien réalisée.

Q30 Plus de la moitié des candidats ont correctement interprété la structure du ferrocène grâce à la résonance magnétique nucléaire.

Q31 Deux tiers des candidats savent établir la configuration électronique du cation Fe^{2+} . Des configurations $4s^2 3d^4$ ont été proposées par certains.

Q32 L'interaction justifiant le caractère sigma-donneur du ligand a été correctement identifiée par plus de la moitié des candidats.

Q33 Il suffisait d'identifier deux interactions pour avoir la totalité des points. Les interactions attendues utilisaient les orbitales d du cation métallique, mais les candidats ayant proposé des interactions cohérentes à partir des orbitales p du cation métallique ont eu la totalité des points.

Q34 Très peu de candidats pensent à calculer le nombre d'électrons de valence de l'édifice avant de proposer une configuration électronique pour le complexe, ce qui conduit à des configurations fausses et donc à une mauvaise identification de la HO. Pour ceux qui l'ont correctement identifiée, toutes les réponses cohérentes ont été récompensées lorsqu'il s'agissait d'évaluer la pertinence du modèle quantique.

6.3.2. Étude cinétique de l'action inhibitrice du Tamoxifène

Q35 Question bien traitée par une majorité de candidats. Il s'agit d'établir deux expressions données dans l'énoncé, en appliquant l'AEQS de manière analogue sur les intermédiaires de réactions ES et ET. Quelques erreurs dans l'écriture de la loi de Van't Hoff sur des étapes élémentaires.

Q36 Question inégalement traitée par les candidats. Il est demandé d'écrire la conservation de la matière du récepteur à œstrogène E. Ce dernier se retrouve sous formes complexées, ES ou ET, et une partie reste sous forme libre E. Beaucoup de candidats n'ont pas fait apparaître la forme ET dans l'équation.

Q37 Question qui a posé des difficultés aux candidats. Le sujet demande d'établir l'expression de la vitesse de formation du composé P tenant compte des expressions fournies ou établies dans les questions **Q35** et **Q36**. Faire apparaître les rapports obtenus à la **Q35** dans l'expression établie à la **Q36** conduisait rapidement au résultat. Certains candidats ont pourtant passé du temps avec de longs développements pour aboutir à une expression de vitesse inhomogène ; d'autres n'ont pas tenu compte du complexe ET, ni des constantes de vitesse associées.

Q38 Question inégalement traitée par les candidats. Il s'agit de montrer le rôle inhibiteur du composé T qui apparaît au dénominateur de l'expression de la vitesse établie précédemment.

Q39 Question qui a posé des difficultés aux candidats. Le sujet demande d'écrire une boucle avec un langage de programmation Python. Des courbes simulées sont fournies représentant l'évolution de la concentration du produit P avec ou sans la présence d'inhibiteur. Toute réponse cohérente et rigoureuse, en particulier concernant la gestion des indices, est acceptée.

6.3.3. Étude d'autres principes actifs

Q40 Question traitée correctement dans 50 % des copies. L'erreur la plus fréquente est de considérer les deux constituants comme miscibles à l'état liquide. La présence d'un palier hétéroazéotrope permet pourtant de conclure immédiatement.

Q41 Il s'agissait de repérer que le distillat avait nécessairement la composition de l'hétéroazéotrope (souvent confondu avec un homoazéotrope). Cela a été correctement perçu dans 30 % des copies. En revanche, l'aspect laiteux est lié à la non-miscibilité des liquides après liquéfaction. Cet argument est absent dans 95 % des copies. De plus, certains candidats pensent à tort qu'il est possible de distiller de l'eugénol pur ou de l'eau pure dans ces conditions.

Q42 Il s'agissait de transformer la fraction massique en fraction molaire pour ensuite faire émerger le volume d'eau nécessaire. La question est menée à bien dans moins de 5 % des copies.

Q43 Le dosage est également rarement bien traité.

Q44 Question rarement traitée correctement : moins de 5 % des candidats dessinent les formes topologiques correctes de l'acide aminé selon le domaine de pH considéré. Le calcul du pH de la solution de l'ampholyte est mené à bien dans moins de 1 % des copies et la non-pertinence d'un titrage direct n'est jamais justifiée. La principale erreur provient d'une mauvaise attribution des pKa.

Q46 Question globalement bien traitée.

Q47 Si le point anguleux est bien associé à l'apparition d'un premier grain de précipité $\text{Cu}(\text{OH})_2$, l'équation de la réaction de titrage est erronée dans 80 % des copies.

Q48 Question bien traitée lorsque le point anguleux est correctement interprété dans la question qui précède.

Q49 Le titrage est rarement bien exploité (moins de 10 % des copies) et l'incertitude-type sur la masse est souvent exprimée avec un nombre de chiffres significatifs incorrect.

Q50 La validation du résultat doit être faite à l'aide du calcul de l'écart normalisé, en tenant compte à la fois de l'incertitude-type déterminée à la question **Q49** et de celle fournie par le constructeur.

6.4. Conclusion

Les candidats connaissent dans l'ensemble leur cours et ont convenablement avancé dans cette épreuve de difficulté raisonnable et de longueur abordable.

Le jury tient à féliciter les candidats qui se sont engagés dans la résolution des questions nécessitant un investissement ou une réflexion importante. Toute tentative de résolution, même non complètement aboutie, a été valorisée.

Enfin, sur la forme, la présentation des copies est globalement satisfaisante.