

Devoir surveillé de chimie n°2

Samedi 11 Octobre 2025

Durée : 1h30

L'utilisation d'une calculatrice est autorisée pour cette épreuve

Problème : synthèse du tamoxifène (75% du barème)

Les modulateurs sélectifs des récepteurs à œstrogène (SERM) sont des principes actifs décrits comme efficaces dans la prévention et le traitement des cancers du sein. Tous dérivent du Tamoxifène (Figure 1) dont la synthèse a été décrite dans de nombreux articles scientifiques. Une des difficultés rapportées est l'obtention quantitative du stéréoisomère de configuration souhaitée, auquel est reliée l'action biologique du médicament.

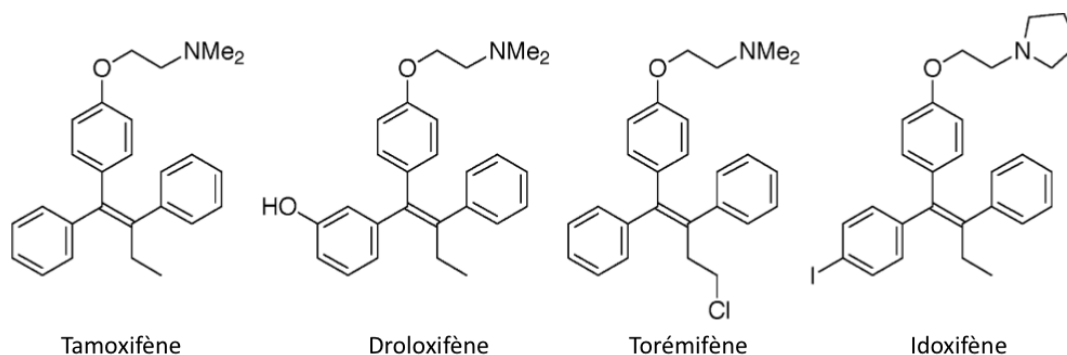


Figure 1 : structure de quelques SERM à usage thérapeutique.

1. Prévoir le nombre de stéréoisomères de configuration possibles pour le Tamoxifène. Établir le descripteur stéréochimique du centre stéréogène du Tamoxifène. Répondre sur le document réponse en annexe (**à rendre avec la copie**).

I. Shiina *et al*¹ ont proposé une voie de synthèse linéaire du Tamoxifène, dont les premières étapes sont décrites Figure 2.

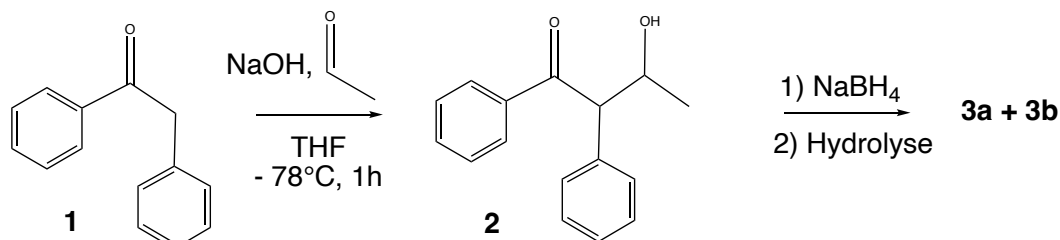


Figure 2 : schéma réactionnel des deux premières étapes de synthèse du Tamoxifène.
THF = tétrahydrofurane

Dans une première étape, la 2-phénylacétophénone **1** est convertie en 3-hydroxy-1,2-diphénylbutan-1-one **2**. Le composé **2** est ensuite traité par du tétrahydruoborate de sodium suivi d'une hydrolyse. On obtient deux stéréoisomères **3a** et **3b**. Dans la suite de ce problème, le composé **3** désigne une même représentation plane des composés **3a** et **3b**.

2. Donner la représentation topologique plane du composé **3**. Nommer le type de transformation mise en jeu de **2** → **3**.

¹ Isamu Shiina, Yoshiyuki Sano, Kenya Nakata, Masahiko Suzuki, Toshikazu Yokoyama, Akane Sasaki, Tomoko Orikasa, Tomomi Miyamoto, Masahiko Ikekita, Yukitoshi Nagahara and Yoshimune Hasome, An expeditious synthesis of tamoxifen, a representative SERM (selective estrogen receptor modulator), via the three-component coupling reaction among aromatic aldehyde, cinnamyltrimethylsilane, and β -chlorophenetole, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, vol. 15, p. 7599–7617.

On cherche à déterminer la stéréochimie des composés **3a** et **3b**. Pour ce faire, les diols **3a** et **3b** sont convertis respectivement en acétals cycliques **4a** et **4b** dont les structures ont pu être déterminées par une méthode de RMN volontairement non détaillée dans le cadre de ce problème. (Figure 3). La réaction d'acétalisation n'affecte pas les centres stéréogènes de **3a** et **3b**.

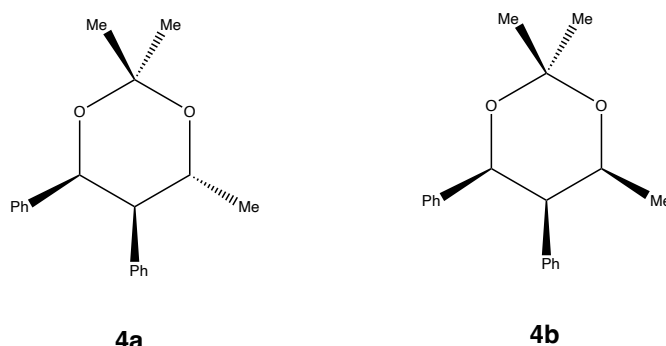


Figure 3 : représentation en convention de Cram des composés **4a** et **4b** obtenus après analyse en RMN
On note : Me— = CH₃— et Ph— = C₆H₅—

3. Proposer des conditions opératoires précises pour l'obtention des acétals **4** (désignant la structure plane commune à **4a** et **4b**) à partir de **3** avec un rendement raisonnable.
4. Écrire le mécanisme de l'acétalisation de **3** en **4** sans préjuger de la stéréochimie (cela signifie que l'on travaille avec des structures planes des composés **3** et **4**).
5. Dédurre de l'étude RMN les représentations de Cram de **3a** et **3b** dont sont respectivement issus **4a** et **4b**.
6. Sur le document réponse en annexe (**à rendre avec la copie**), compléter les représentations en perspective des molécules **4a** et **4b**. Indiquer quel est le stéréoisomère le plus stable *a priori*. Justifier.

La synthèse se poursuit à partir de **3a** et **3b** selon la séquence réactionnelle décrite Figure 4. L'atome de carbone marqué par un astérisque indique que le composé **6** est présent sous la forme de deux diastéréoisomères dans des proportions non précisées. Le trait ondulé de **6** ~~~ signifie que la stéréochimie est indéterminée.

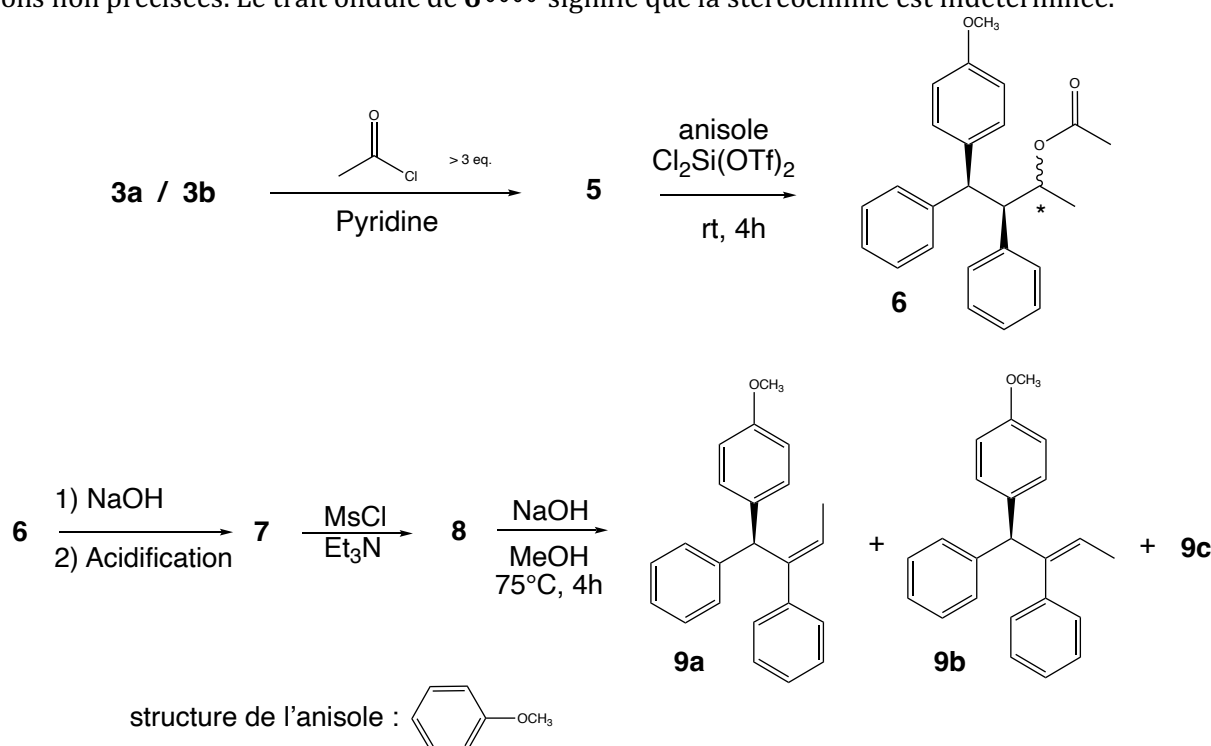


Figure 4 : suite de la synthèse du Tamoxifène.
On note Ms— = CH₃(SO₂)—

Le composé **3** est mis à réagir avec 3,3 équivalents de chlorure d'éthanoyle en présence de pyridine.

7. Représenter le diester **5** sans tenir compte de la stéréochimie.

8. Écrire le mécanisme d'obtention de **5** à partir **3**. Afin de simplifier, on s'attachera à écrire le mécanisme sur une seule des fonctions alcool de **3**. On pourra ainsi utiliser une représentation simplifiée de **3**.
9. Donner d'autres conditions opératoires qui permettraient d'obtenir le diester **5** à partir de **3**.
10. Représenter le composé **7**.
11. Représenter une structure pour le composé **8**. Indiquer l'intérêt de l'étape **7** → **8**. Préciser le rôle de la triéthylamine Et₃N.
12. Indiquer la nature de la transformation **8** → **9** et le nom du mécanisme permettant de la modéliser à l'échelle microscopique. Représenter les stéréoisomères de configuration de **8** qui ont respectivement conduit à la formation des composés **9a** et **9b**. Justifier

L'analyse chromatographique indique la formation d'un troisième dérivé éthylénique **9c** lors de la transformation **8** → **9**.

13. Représenter la structure de **9c**. Identifier le dérivé éthylénique obtenu, *a priori*, majoritairement.

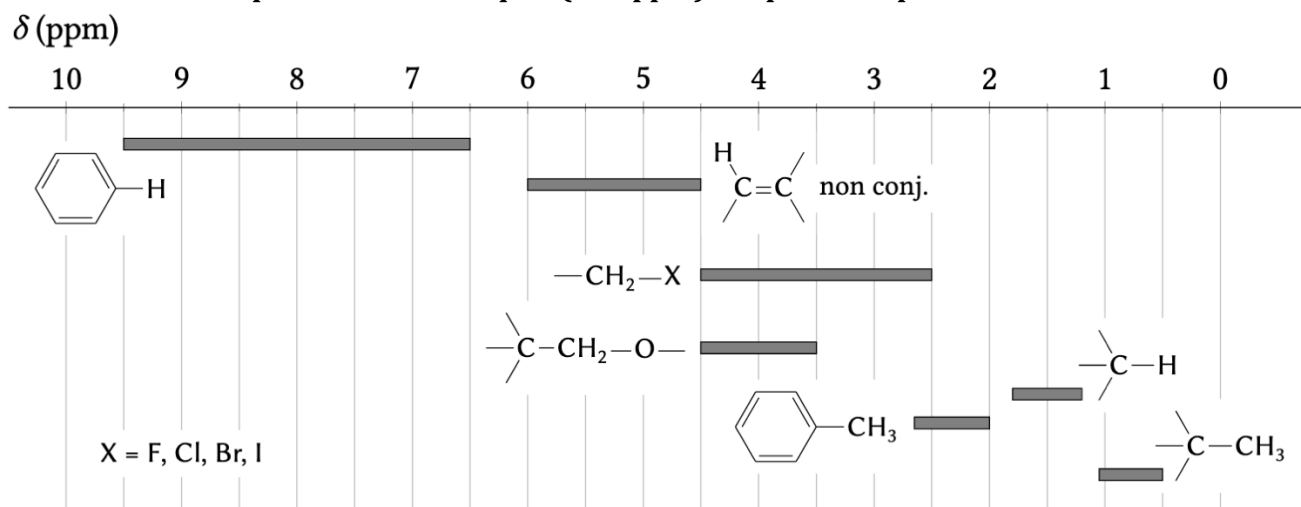
La fin de la synthèse du Tamoxifène à partir de **9** n'est pas détaillée dans ce problème.

Le stéréoisomère de configuration souhaitée du Tamoxifène est isolé puis purifié par chromatographie préparative. Son spectre RMN ¹H est enregistré dans CDCl₃. Certains signaux caractéristiques sont donnés ci-après. (s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet)

$\delta = 3,87$ ppm (t, 2H), $\delta = 2,60$ ppm (t, 2H), $\delta = 2,38$ ppm (q, 2H), $\delta = 2,23$ ppm (s, 6H), $\delta = 0,85$ ppm (t, 3H)

14. Attribuer, sans justifier, les signaux du spectre de RMN ¹H fournis.

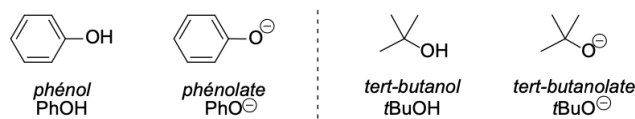
Données : table de déplacements chimiques (δ en ppm) en spectroscopie RMN ¹H :



Cette table donne la gamme de déplacement chimique de RMN ¹H des noyaux d'atome d'hydrogène explicités.

Exercice : étude d'un mélange phénol / *tert*-butanol (25% du barème)

Les structures du phénol et du *tert*-butanol sont données ci-dessous.



- Proposer une explication pour interpréter la différence de valeur entre les pK_a du phénol et celui du *tert*-butanol.

On considère un flacon contenant un mélange de *tert*-butanol et de phénol, dont on ne connaît pas la proportion de chacun des constituants. Le mélange est parfaitement soluble dans l'eau et constitue alors une solution supposée idéale. Afin de déterminer la teneur en phénol du mélange, on dilue 100 g du mélange issu du flacon de sorte à obtenir une solution aqueuse de 1,00 L. Un volume de 10,0 mL de cette solution mère est dosé par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à $0,500 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

- Écrire l'équation de la réaction de dosage et justifier par un calcul de constante thermodynamique d'équilibre que seul le phénol est dosé par la soude.
- Déterminer la concentration en quantité de matière (en $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) de phénol de la solution mère à partir de la courbe $\text{pH} = f(V_{\text{soude versée}})$ obtenue ci-après (figure 1) :

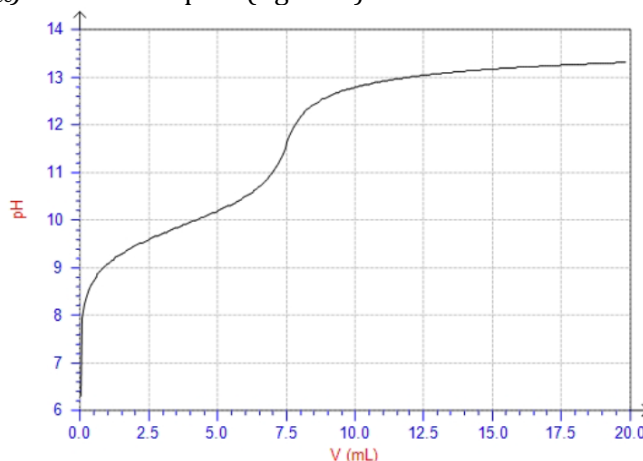


Figure 1 : courbe de titrage de la solution contenant du phénol par une solution d'hydroxyde de sodium : ($\text{Na}^+(\text{aq})$; $\text{HO}^-(\text{aq})$) à $0,500 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

- Calculer la masse de phénol contenue dans le mélange initial phénol/*tert*-butanol issu du flacon et en déduire la fraction massique (ou pourcentage massique) de phénol noté w_p contenu dans ce flacon.

Données à 298K

Constantes d'acidité

couple	phénol/phénolate	<i>tert</i> -butanol/ <i>tert</i> -butanolate
pK_a	9,9	16,5

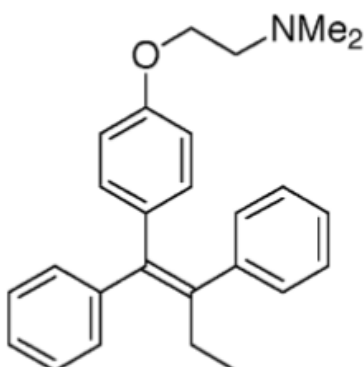
Masse molaire

espèce	phénol
formule moléculaire	$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$
$M / \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$	94,1

NOM :

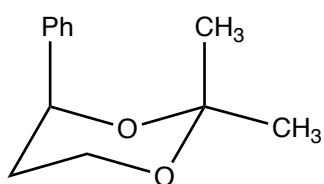
ANNEXE À RENDRE AVEC LA COPIE

Question 1

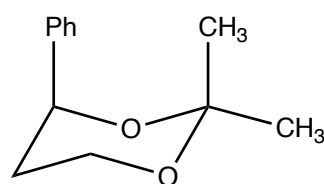


Tamoxifène

Question 6



4a



4b

DS 2 : Physique

Samedi 11 octobre 2025 – Calculatrices autorisées – Durée : 1h30

Problème : Expérience de Rüchardt

Ce sujet propose une étude de l'expérience de Rüchardt. Elle consiste à placer un gaz dans un récipient étanche muni d'un tube (**figure 1**). On ferme le tout par un piston de masse m qui peut librement coulisser dans le tube. Le diamètre du piston est du mieux possible égal à celui du tube, ce qui assure une étanchéité (pas de fuite de gaz). Sous l'action de son poids, le piston commence à descendre. Ceci fait augmenter la pression dans le récipient, ce qui finit par arrêter la descente du piston, et par le faire remonter. Il s'en suit une série d'oscillations.

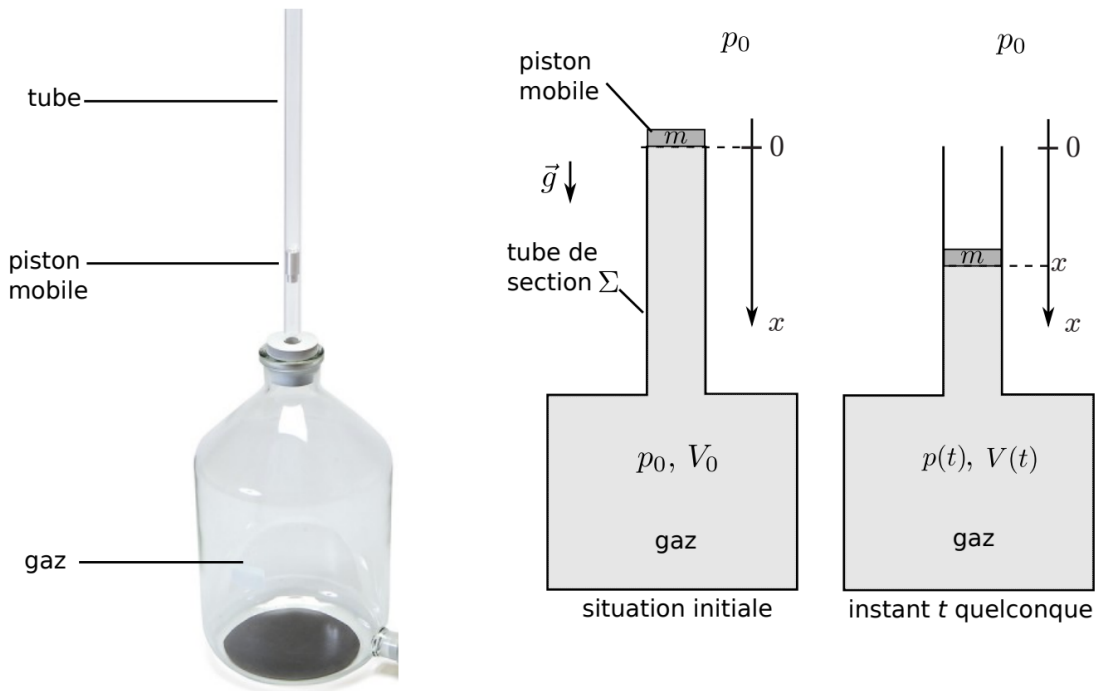


Figure 1 : photographie et schéma de l'expérience.

On admet que la résultante des forces de pression qui s'exercent sur le piston de masse m s'écrit :

$$\vec{F} = -\gamma \cdot k \cdot x(t) \cdot \vec{e}_x$$

k étant une constante relative au dispositif et γ une constante relative au gaz.

Méthode de Rüchardt

Dans cette partie, les forces de frottements seront négligées.

γ

1. Préciser l'unité de k dans le système international sachant que γ est une grandeur sans dimension,
2. À l'aide d'une étude mécanique, établir une équation différentielle portant sur $x(t)$.
3. L'écrire sous une forme canonique en faisant intervenir la pulsation propre ω_0 . Donner l'expression de ω_0 en fonction de k , γ et m .
4. Établir l'expression de la solution $x(t)$ de cette équation différentielle, en fonction de ω_0 , t , m , g , γ , k , ainsi que de deux constantes A et B qu'on ne cherchera pas à déterminer.
5. Pour l'expérience considérée ici, $m/k = 4,01 \times 10^{-2} \text{ s}^2$. Le récipient étant rempli d'air, on mesure une période des oscillations $T_0 = 1,08 \text{ s}$. Exprimer γ en fonction de m/k et de T_0 . Réaliser l'application numérique.

Méthode de Rinkel

Dans cette partie, les forces de frottements seront toujours négligées.

Une seconde méthode pour déterminer la valeur de γ , exploitée par Rinkel en 1929, consiste à mesurer la distance maximale L parcourue par le piston avant qu'il ne remonte pour la première fois. Le piston est lâché en

$x = 0$ sans vitesse initiale. On utilise ici une méthode énergétique afin de déterminer l'expression de L en fonction de γ .

6. Donner, en faisant intervenir les grandeurs m , g , $x(t)$ et $\dot{x}(t)$, les expressions de l'énergie cinétique E_c du piston et de son énergie potentielle de pesanteur E_{pp} .
7. Donner (sans démonstration) l'expression de l'énergie potentielle associée à la force $\vec{F} = -\gamma \cdot k \cdot x(t) \cdot \vec{e}_x$. On pourra raisonner par analogie avec l'énergie potentielle élastique associée à la force de rappel d'un ressort.
8. Déterminer l'expression de la distance L en fonction de g , k , γ et m .
9. Pour l'expérience considérée ici, $m/k = 4,01 \times 10^{-2} \text{ s}^2$. Le récipient étant rempli d'air, on mesure $L = 0,57 \text{ m}$. On donne $g = 9,81 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$. En déduire une valeur de γ .

Méthode de Rüchardt avec frottements

Un pointage vidéo réalisé sur une expérience est montré sur la **figure 2**. L'amortissement de la courbe $x(t)$ montre qu'il y a présence de dissipation (frottements solides ou fluides, échanges thermiques entre le gaz et le récipient, non uniformité de la pression, amortissement d'ondes acoustiques...). L'objectif de cette partie est de modéliser cette courbe, sans chercher à comprendre le détail du processus de dissipation.

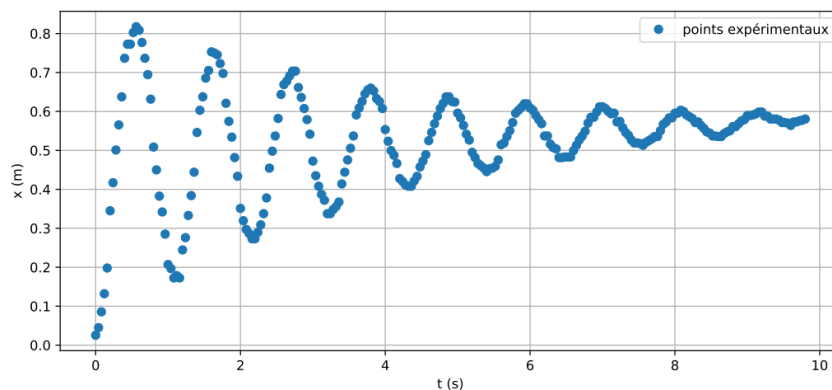


Figure 2 : données issues d'un pointage vidéo. L'échelle des x est approximative, celle des t est précise.

10. En modélisant les forces de frottements sous la forme $\vec{f}_r = -\alpha \vec{v}$, établir l'équation différentielle du mouvement du piston et la mettre sous la forme :

$$\ddot{x} + \frac{\omega_0}{Q} \dot{x} + \omega_0^2 x = g$$

Préciser les noms et expressions de Q et ω_0 .

11. En vous aidant de la figure 2, et sans faire de calculs, donner en justifiant une valeur approchée de Q . Préciser le type de régime dans lequel se trouve le système.
12. On écrit la forme générale des solutions de l'équation homogène ainsi :

$$x_H(t) = (A \cos(\Omega t) + B \sin(\Omega t))e^{-\mu t}$$
Établir les expressions de Ω et de μ en fonction de ω_0 et Q .

13. Justifier que T_0 est approximativement égale à T .
14. On peut définir un temps caractéristique τ d'évolution du système. Indiquer son expression en fonction des données du problème et ce qu'il représente physiquement.
15. Un modèle des données est représenté **figure 3**. En utilisant une de vos expressions précédentes, et les valeurs numériques en légende de la figure, en déduire une nouvelle valeur approchée de Q . Comparer avec la valeur trouvée à la question 9.

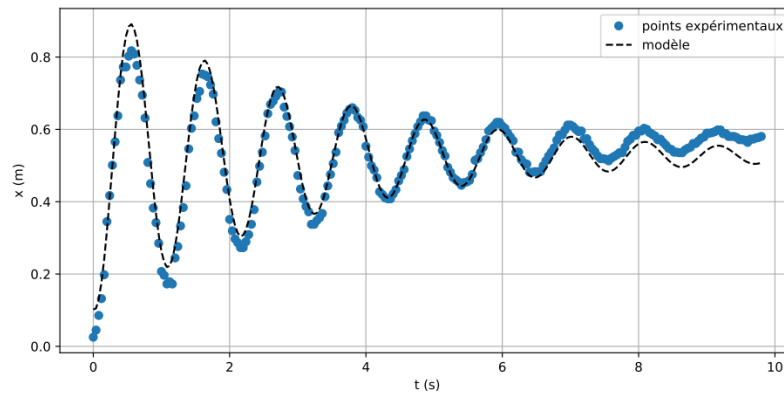


Figure 3 : données et modèle du type $C + (A \cdot \cos(\Omega \cdot t) + B \cdot \sin(\Omega \cdot t)) \cdot \exp(-\mu \cdot t)$.

Le programme retourne, en unités cohérentes SI :

$\Omega = 5.83$, $\mu = 0.30$, $A = -0.43$, $B = -0.059$, $C = 0.53$.

16. Indiquer à quoi correspond physiquement la valeur C du modèle présenté ci-dessus.

Afin d'affiner la détermination de la valeur de Q , on a repéré l'amplitude du signal pour chaque maximum : $X_{max}(t) = x_{max}(t) - C$ du graphique précédent qu'on affiche ci-dessous :

Maxima de l'amplitude de la position du point M en fonction du temps

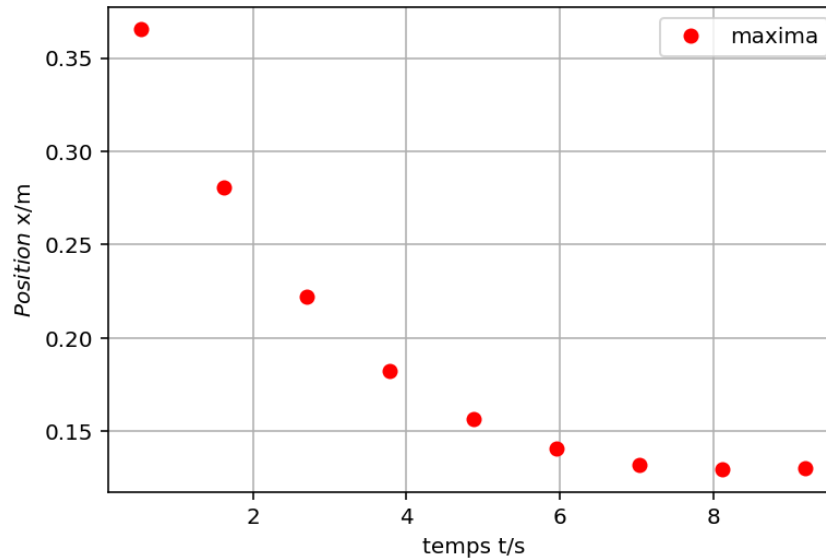
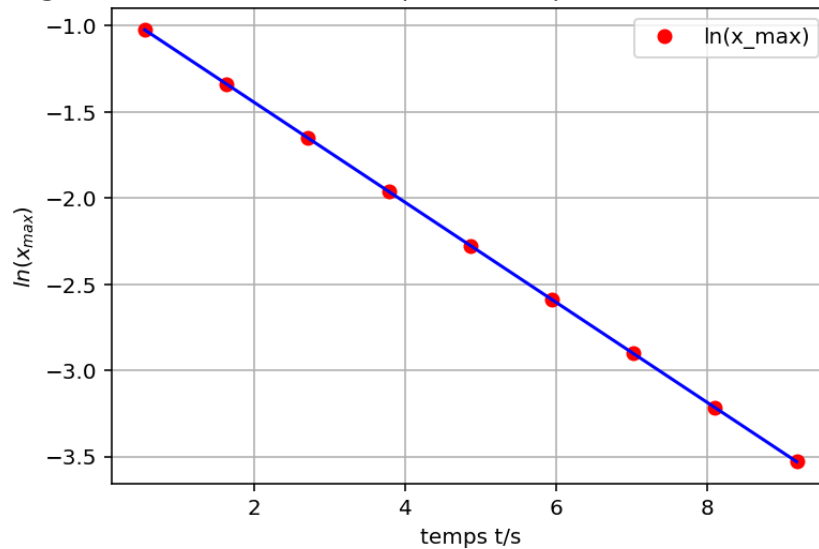


Figure 4 : évolution de $X_{max}(t)$

17. Préciser la nature de la courbe obtenue sur la **figure 4**. Evaluer la valeur du temps caractéristique τ

18. Les auteurs ont tracé l'évolution temporelle de la grandeur $\ln(X_{max}(t))$ qui admet une modélisation linéaire (**figure 5**). Déterminer une valeur de Q à l'aide de la courbe.

Logarithme des maxima de la position du point M en fonction du temps



La droite de régression linéaire a pour équation $y = -0.28986654994520555 t + -0.8647851172394687$

Figure 5 : évolution de $\ln(X_{max}(t))$ et résultat renvoyé par le programme

19. Ce changement de variable et la modélisation linéaire ont été réalisés à l'aide du programme Python ci-dessous. Compléter les lignes en gras.

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

Xmax=np.array([0.36541678,0.28068389,0.2219211,0.1821478,0.15626079,0.14052721,0.13221
952,0.12934258,0.13043906]) #Tableau des valeurs de xmax-C
t=np.array([0.547,1.627,2.707,3.787,4.868,5.949,7.03,8.112,9.194])          #Tableau des
valeurs de t

Y = np.array() #Création d'un tableau qui sera rempli avec les valeurs de Y : rentrer
la formule donnant Y

# ajustement affine de la série de données

p = np.polyfit(?, ?, ?) # modélisation par une fonction affine
print ("La droite de régression a pour équation y=", p[0], "t+",p[1])

# représentation affine

plt.plot(t, Y, "ro", label="ln(x_max)")
plt.xlabel('temps t/s')
plt.ylabel('$\ln(x_{\max})$')
plt.plot(t,p[0]*t+p[1],"-b")
plt.legend()
plt.title("Logarithme des maxima de la position du point M en fonction du temps")
plt.grid()
plt.show()
```

Données :

polyfit est une fonction de la bibliothèque numpy qui permet d'obtenir les paramètres de modélisations polynomiales.