

ANTILLES (R) 2013 - EX.2

Un exemple de chimie verte : la synthèse de l'ibuprofène (11 pts)

L'ibuprofène est la substance active de nombreux médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cet anti-inflammatoire est aussi un analgésique (antidouleur) et un antipyrétique (lutte contre la fièvre). On l'utilise par exemple pour soulager l'arthrite, les maux de tête ou encore les courbatures.

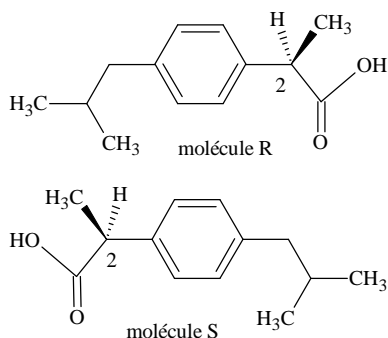
Dans les années 1960, les laboratoires Boots développent l'ibuprofène de formule brute C₁₃H₁₈O₂ et proposent une voie de synthèse en six étapes (document 1 et 2).

Dans les années 1990, la société BHC met au point un procédé reposant sur les principes de la chimie verte, une chimie qui réduit la pollution à la source et qui est plus respectueuse de l'environnement. La nouvelle voie de synthèse, beaucoup plus efficace que la voie traditionnelle, ne met en jeu que trois étapes (étapes 1, 2 et 3 du document 1). Ainsi la quantité de sous-produit est considérablement réduite, de plus l'unique sous-produit formé est valorisé.

Les trois parties sont indépendantes

1. Description de l'ibuprofène

La molécule d'ibuprofène possède deux stéréoisomères, notés R et S, représentés ci-dessous :



1.1. Quel est le nom du groupe caractéristique oxygéné que comporte l'ibuprofène ? Quelle est la fonction chimique correspondante ?

1.2. Quel qualificatif utilise-t-on pour désigner l'atome de carbone noté 2 sur les représentations ci-dessus ?

1.3. Les molécules R et S sont-elles identiques, énantiomères ou diastéréoisomères ? Justifier.

2. Analyse des voies de synthèse

Utilisation atomique : définition

L'efficacité d'un procédé est traditionnellement mesurée par le rendement chimique (qui ne tient pas compte de la quantité de sous-produits formés). Dans une optique de réduction de la pollution à la source, la chimie verte propose une évolution du concept d'efficacité qui prend en compte la minimisation de la quantité de déchets. L'indicateur de l'efficacité d'un procédé est l'« utilisation atomique (UA) ».

L'utilisation atomique est définie comme le rapport de la masse molaire du produit recherché sur la somme des masses molaires de tous les produits qui apparaissent dans l'équation stœchiométrique. Si les sous-produits de la réaction ne sont pas tous identifiés, alors la conservation de la matière permet de remplacer le dénominateur par la somme des masses molaires de tous les réactifs :

$$UA = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_i M(\text{produit } i)} = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_j M(\text{réactif } j)}$$

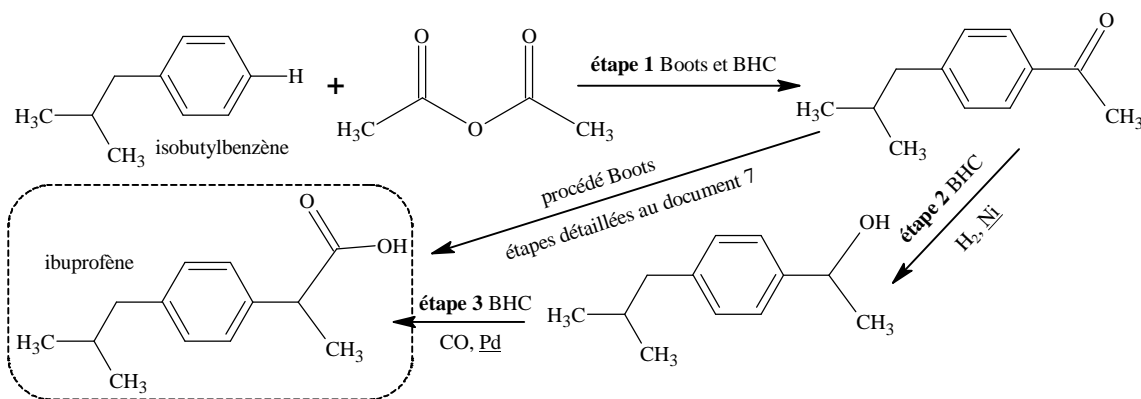
2.1. L'utilisation atomique du procédé des laboratoires Boots est UA₁ = 0,40 = 40 %. On montre que l'utilisation atomique UA₂ du procédé de la société BHC vaut environ 77%. Conclure.

2.2. Dans le procédé BHC (document 1), les espèces soulignées Ni et Pd (étapes 2 et 3) ne sont pas des réactifs. De quel type d'espèces s'agit-il ? Quel est leur rôle ?

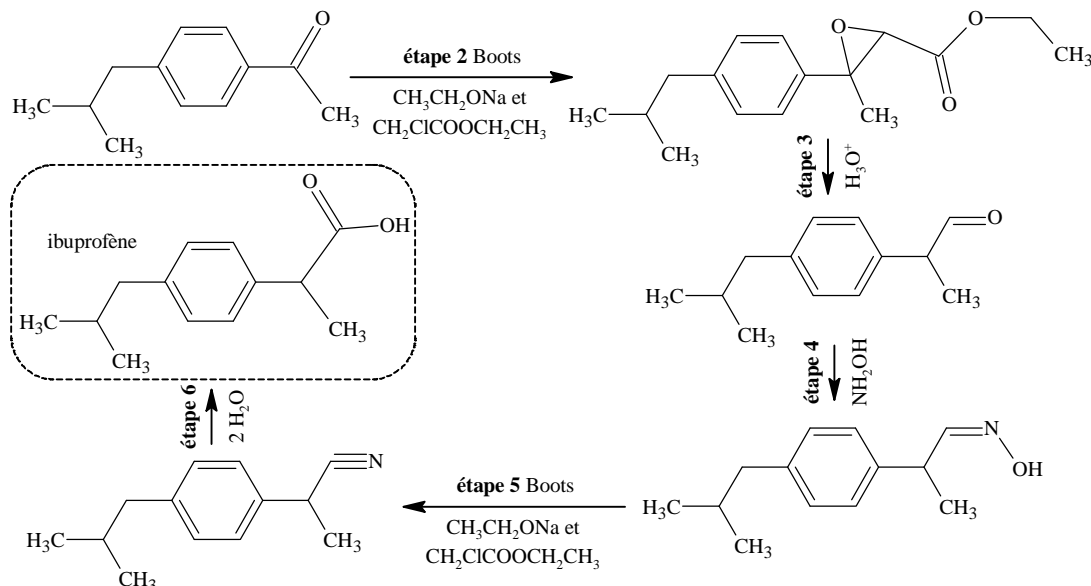
2.3. L'étape 1 des procédés Boots et BHC est identique. Il y a formation du composé représenté sur le document 1, et d'acide éthanóïque, non représenté. S'agit-il d'une addition, d'une élimination ou d'une substitution ?

2.4. À quelle grande catégorie de réactions l'étape 5 (document 2) du procédé Boots appartient-elle ?

Document 1 : Procédés Boots et BHC



Document 2 : Détail des étapes 2 à 6 du procédé Boots



3. Titrage d'un comprimé d'ibuprofène

Afin de réaliser le titrage de l'ibuprofène contenu dans un comprimé d'« ibuprofène 400 mg » :

- on réduit en poudre le comprimé dans un mortier à l'aide d'un pilon ;
- on sépare la molécule active des excipients par dissolution dans l'éthanol que l'on évapore ensuite (les excipients sont insolubles dans l'éthanol) ;
- on introduit la poudre obtenue dans un bécher et on ajoute environ 40 mL d'eau distillée ;
- le titrage est effectué à l'aide d'une burette graduée contenant une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ($\text{Na}^+(\text{aq}) + \text{HO}^-(\text{aq})$) de concentration molaire apportée $c_b = 0,20 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Le titrage est suivi par pH-métrie (les courbes obtenues sont tracées dans le document 3).

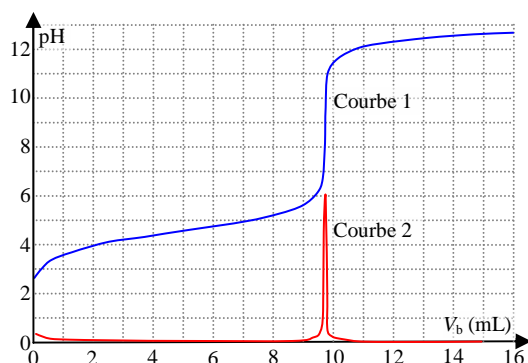
3.1. Réaliser un schéma du montage permettant d'effectuer le titrage.

3.2. Définir l'équivalence d'un titrage.

On rentre dans un tableur-grapheur les différentes valeurs du pH mesurées en fonction du volume V_b de solution d'hydroxyde de sodium ajoutée. On utilise les fonctionnalités du tableur-grapheur pour dériver le pH par rapport à V_b , la grandeur obtenue est notée $\frac{dpH}{dV_b}$. Les courbes

tracées suite au titrage pH-métrique sont $\text{pH} = f(V_b)$ et $\frac{dpH}{dV_b} = g(V_b)$

(document 3).

Document 3 : Courbes $f(V_b)$ et $g(V_b)$ 

3.3.1. Parmi les courbes 1 et 2, quelle est celle qui représente $\text{pH} = f(V_b)$

et celle qui représente $\frac{dpH}{dV_b} = g(V_b)$? Justifier.

3.3.2. Déterminer la valeur du volume équivalent V_E par une méthode de votre choix.

On note, à présent, l'ibuprofène R-COOH .

3.4. À quel couple acide/base appartient l'ion hydroxyde HO^- ?

3.5. Écrire l'équation de la réaction support de titrage.

3.6. Quelles caractéristiques doit posséder une réaction chimique pour être utilisée lors d'un titrage ?

3.7. Le pK_A du couple auquel appartient l'ibuprofène est, à 25°C , $pK_A = 4,5$.

Placer sur un diagramme les domaines de prédominance des espèces du couple $\text{R-COOH} / \text{R-COO}^-$.

En utilisant le document 3, déterminer quelle espèce prédomine en début de titrage.

3.8. La solution d'hydroxyde de sodium (de concentration c_b) est initialement placée dans la burette. Calculer le pH de cette solution aqueuse dans l'hypothèse d'une solution diluée. Quelles précautions d'utilisation convient-il de prendre ? Justifier.

3.9. À l'aide des questions 3.3.2. et 3.5, déterminer la quantité de matière d'ions hydroxyde $n_E(\text{HO}^-)$ versée à l'équivalence et en déduire la quantité de matière $n_i(\text{ibu})$ d'ibuprofène titré.

3.10. Déduire des résultats précédents la masse m d'ibuprofène titré et comparer cette dernière à la valeur attendue.

3.11. On souhaite évaluer l'incertitude $U(m)$ sur la masse m liée aux différentes sources d'erreurs avec un niveau de confiance de 95%. Dans ces conditions :

- l'incertitude sur la mesure du volume versé par cette burette est $U_{\text{vol}} = 0,16 \text{ mL}$;

- l'incertitude sur la concentration en hydroxyde de sodium est $U_{c_b} = 0,010 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

L'incertitude $U(m)$ sur la masse est alors telle que :

$$\frac{U(m)}{m} = \sqrt{\left(\frac{U_{\text{vol}}}{V_E}\right)^2 + \left(\frac{U_{c_b}}{c_b}\right)^2}$$

Présenter le résultat de la valeur de la masse m sous la forme $m = m \pm U(m)$.

3.12. Parmi les indicateurs colorés acido-basiques proposés dans le tableau ci-après, quel est celui qui est le mieux adapté au titrage précédent ? Justifier.

Indicateur coloré	Couleur acide	Zone de virage	Couleur basique
Vert de bromocrésol	jaune	3,8 – 5,4	bleu
Phénolphthaléine	incolor	8,2 – 10	rose
Jaune d'alizarine	jaune	10,1 – 12,0	rouge-orangé

Données :

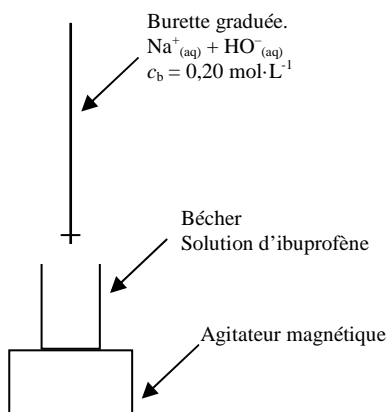
- Masse molaire de l'ibuprofène : $M(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2) = 206 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Produit ionique de l'eau : $K_e = 1,0\cdot 10^{-14}$ à 25°C .

Correction

- 1.1. Groupe carboxyle ; fonction acide carboxylique.
 1.2. Carbone asymétrique.
 1.3. Elles sont différentes et images l'une de l'autre dans un miroir : ce sont donc des énantiomères.

- 2.1. Le procédé BHC est plus efficace
 2.2. Ce sont des catalyseurs. Ils permettent d'augmenter la vitesse de réaction.
 2.3. Il s'agit d'une réaction de substitution.
 2.4. Il s'agit d'une élimination.

- 3.1. Schéma du montage permettant le titrage :



- 3.2. L'équivalence est le moment où les réactifs titrant et titré ont été introduit en proportion stœchiométrique.

3.3.1. Comme il s'agit d'un titrage acido-basique d'un acide par une base, le pH après l'équivalence sera supérieur à 7. $f(V_b)$ est donc la courbe n°1 et $g(V_b)$ est la courbe n°2.

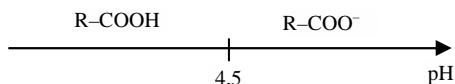
3.3.2. L'équivalence est atteinte lorsque $g(V_b)$ atteint son maximum, soit environ 9,8 mL (on peut aussi utiliser la méthode des tangentes sur la courbe $f(V_b)$, mais c'est plus long).

3.4. Couple $\text{H}_2\text{O} / \text{HO}^-$

3.5. $\text{R}-\text{COOH} + \text{HO}^- \rightarrow \text{R}-\text{COO}^- + \text{H}_2\text{O}$

3.6. Elle doit être rapide, totale et spécifique de l'espèce à titrer.

3.7. Diagramme de prédominance



Au début du dosage, $\text{pH} < 4,5$ donc l'espèce prédominante est R-COOH

3.8. Comme il s'agit d'une base forte, on a $\text{pH} = -\log(K_c / c) = 13,3$. Cette solution est assez fortement basique. Il faut donc porter des lunettes et des gants pour la manipuler.

3.9. $n_E(\text{HO}^-) = c_b \cdot V_E = 0,2 \times 9,8 = 1,96 \text{ mmol}$ et $n_i(\text{ibu}) = n_E(\text{HO}^-)$.

3.10. $m = 1,96 \cdot 10^{-3} \times 206 = 404 \text{ mg}$.

$$3.11. \frac{U(m)}{m} = \sqrt{\left(\frac{0,16}{9,8}\right)^2 + \left(\frac{0,01}{0,2}\right)^2} = 0,053.$$

Donc $U(m) = 0,053 \times 404 = 21 \text{ mg}$ que l'on doit écrire avec un seul chiffre significatif : $U(m) = 0,02 \text{ g}$. Le dernier chiffre significatif de la masse doit avoir le même rang que le chiffre significatif de l'incertitude (ici le centième de gramme). Donc : $m = 0,40 \pm 0,02 \text{ g}$.

3.12. Le pH à l'équivalence vaut environ 8,5. L'indicateur coloré bien adapté ici serait la phénolphtaléine dont la zone de virage inclut le pH à l'équivalence.