

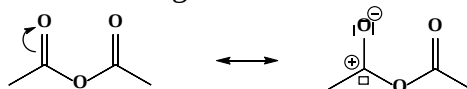
Les médicaments : une histoire en perpétuelle évolution

I. Stratégie de synthèse

I.A. Procédé boots

Q.1. Rappel : une espèce électrophile est une espèce capable de fixer un doublet d'électrons afin de créer une liaison .

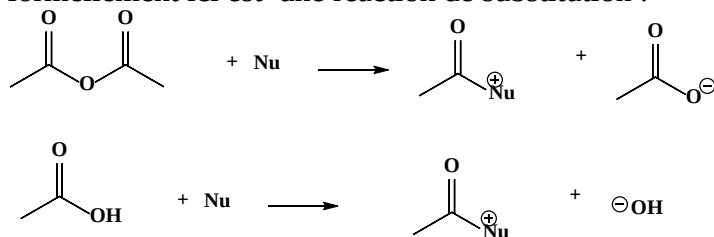
L'effet inductif – I de l'oxygène polarise la liaison C=O et confère à l'atome de carbone une charge partielle δ^+ . De plus , l'effet – M de l'oxygène est à l'origine des formes mésomères suivantes



La deuxième forme mésomère accentue la charge positive sur le carbone et la présence d'une lacune confirme le caractère électrophile du carbone .

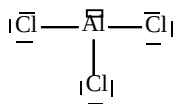
Comparaison du caractère électrophile de l'anhydride et de l'acide :

Le caractère électrophile peut se mesurer par la facilité de réagir avec une espèce nucléophile qui formellement ici est une réaction de substitution :

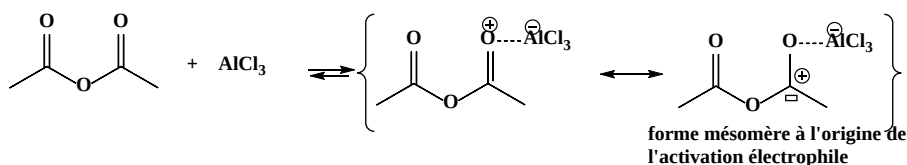


Or l'ion acétate est stabilisé par mésomérie : son aptitude nucléofuge est bien plus importante que celle de l'ion hydroxyde HO^- : la réactivité de l'anhydride vis-à-vis d'un nucléophile est plus élevée que celle de l'acide . En d'autres termes , le caractère électrophile (ou aptitude à réagir avec un nucléophile) de l'anhydride est plus marqué que celui de l'acide .

Q2. Pour le chlorure d'aluminium , on compte $3 + 3 \times 7 = 24$ électrons de valence soit 12 doublets à répartir de façon à respecter au mieux la règle de l'octet .



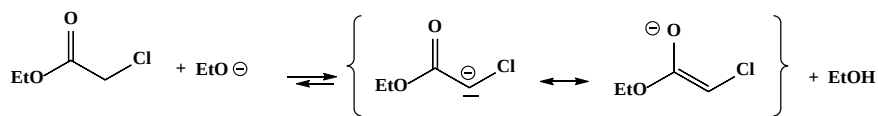
L'anhydride peut se coordonner sur le chlorure d'aluminium pour conduire au complexe de type acide-base de Lewis pour lequel on peut écrire les formes mésomères suivantes :



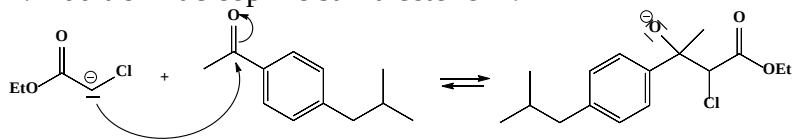
Q3. L'éthanolate est la base qui évite toute réaction d'addition nucléophile compétitive sur la fonction ester .

Mécanisme :

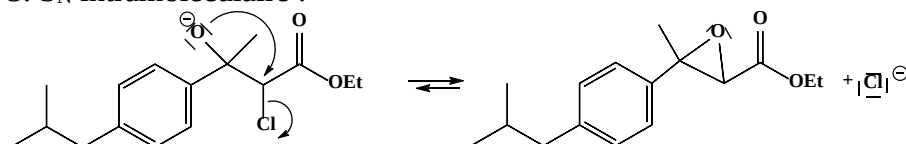
1. réaction acide base



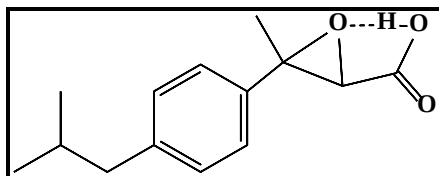
2. Addition nucléophile sur la cétone 2 :



3. S_{N} intramoléculaire :



Q4. L'hydrolyse convertit l'ester en acide carboxylique, groupe présentant effectivement un hydrogène H (δ^+) à l'origine de la liaison hydrogène :



Rappel : une liaison H implique trois atomes et ces atomes doivent être alignés.

Q5. La BV est invariante par rotation autour de l'axe de liaison N-O : orbitale σ

La HO ne présente pas cette symétrie de révolution, elle est antisymétrique par rapport aux plans qui contiennent la liaison N – O : orbitale π

Q6. Sous contrôle orbitalaire, la réactivité est interprétée par l'interaction entre orbitales frontalières. Plus précisément l'hydroxylamine intervenant comme nucléophile, il faut considérer sa HO.

Pour satisfaire le principe de recouvrement maximal, c'est le site associé au plus gros coefficient dans la HO qui sera impliqué dans la liaison formée : il s'agit de l'atome d'azote.

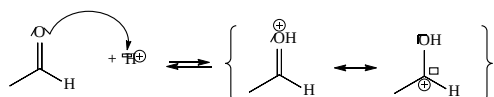
Sous contrôle de charge, le site le plus nucléophile serait celui qui porte la charge partielle la plus négative. En considérant les effets inductifs, l'oxygène qui est plus électronégatif que l'azote serait le site le plus nucléophile.

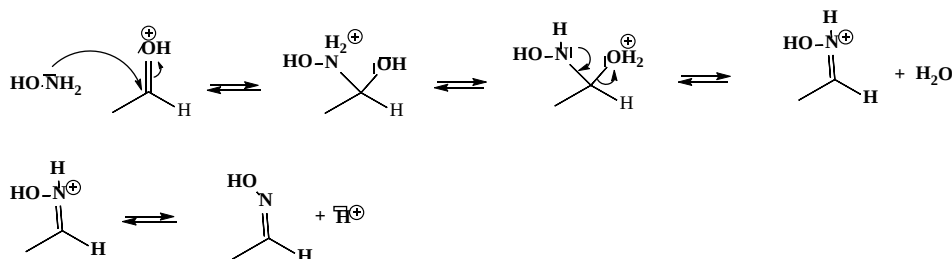
Cependant, la forte électronégativité de l'oxygène rend cet élément peu enclin à céder un doublet d'électrons, autrement dit l'oxygène est moins nucléophile que l'azote ...

Q7. Mécanisme de formation de l'oxime

L'analyse structurale montre la formation d'une liaison C – N : c'est donc l'azote qui constitue le site nucléophile.

En se limitant aux parties réactives, on peut proposer le mécanisme suivant :





Q8. Autour d'un groupe carbonyle, on a une géométrie plane et les deux faces du plan ne présentent pas de différence : l'approche de l'hydroxylamine selon les deux faces est équiprobable d'où l'absence de stéréosélectivité.

I.B. dédoublement de l'ibuprofène racémique

Q9. Initialement l'ibuprofène est sous forme d'un mélange racémique, en notant S et R respectivement les deux énantiomères, on a alors

$$n(\text{S})_0 = n(\text{R})_0 = n_0 / 2 = 0,10 / 2 = 0,05 \text{ mmol}$$

La quantité des deux énantiomères qui a réagi est donnée : 0,04 mmol et 0,01 mmole respectivement.

On en déduit

$$\text{Quantité d'énantiomère S non transformée} = 0,05 - 0,04 = 0,01 \text{ mmol}$$

$$\text{Quantité d'énantiomère R non transformée} = 0,05 - 0,01 = 0,04 \text{ mmol}$$

Q10 . Pour l'ibuprofène non transformé : $ee = \frac{0,04-0,01}{0,05} = 60\%$

Le taux de transformation de l'ibuprofène est défini selon $\tau = \frac{\text{quantité transformée}}{\text{quantité initiale}}$

$$\text{Soit : } \tau = \frac{0,04 + 0,01}{0,1} = 50\%$$

Q11. D'après les indications cinétiques fournies, l'évolution temporelle des concentrations en chacun des énantiomères est régie par les équations différentielles :

$$-\frac{d[R]}{dt} = k_R[R] \quad \text{et} \quad -\frac{d[S]}{dt} = k_S[S]$$

$$\text{Soit après intégration } \ln [R] = \ln (C_0/2) - k_R t \quad \text{et} \quad \ln [S] = \ln (C_0/2) - k_S t$$

$$\text{Par conséquent } \frac{k_S}{k_R} = \frac{\ln(0,5C_0) - \ln[S]}{\ln(0,5C_0) - \ln[R]}$$

D'autre part ; les deux concentrations [S] et [R] vérifient les relations :

$$ee = \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]} = \frac{[R] - [S]}{C_0(1-\tau)} \quad \text{et} \quad \tau = 1 - \frac{[S] + [R]}{C_0} \quad \text{ou} \quad (1-\tau)C_0 = [S] + [R]$$

$$\text{On en déduit } ee = \frac{[R] - [S]}{C_0(1-\tau)} = \frac{[R]}{C_0(1-\tau)} - \frac{C_0(1-\tau) - [R]}{C_0(1-\tau)} = \frac{2[R]}{C_0(1-\tau)} - 1$$

$$[R] = \frac{1+ee}{2} C_0(1-\tau)$$

Et

$$[S] = (1-\tau) C_0 - [R] = \frac{1-ee}{2} C_0(1-\tau)$$

En reportant ces expressions dans l'expression de la sélectivité, il vient :

$$\frac{k_S}{k_R} = \frac{\ln(0,5C_0) - \ln[S]}{\ln(0,5C_0) - \ln[R]} = \frac{\ln(0,5C_0) - \ln(1 - ee) - \ln(0,5C_0) - \ln(1 - \tau)}{\ln(0,5C_0) - \ln(1 + ee) - \ln(0,5C_0) - \ln(1 - \tau)}$$

$$\frac{k_S}{k_R} = \frac{\ln[(1 - ee)(1 - \tau)]}{\ln[(1 + ee)(1 - \tau)]}$$

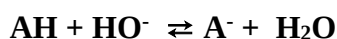
$$\text{A.N. } \frac{k_S}{k_R} = \frac{\ln [1-0,6)(1-0,5)]}{\ln [1+0,6)(1-0,5)]}$$

$$\boxed{\frac{k_S}{k_R} = 7,2}$$

I.C. Contrôle qualité du produit commercialisé

Q12. La filtration permet d'éliminer les résidus solides issus de l'enrobage du comprimé.

Q13. Il se produit une réaction acide base entre l'ibuprofène, noté AH et les ions hydroxyde, son équation bilan s'écrit



Sa constante d'équilibre s'exprime selon $K^\circ = K_A / K_e$; $K^\circ = 10^{9,6}$
On en déduit que la réaction est quantitative.

Q14. Les ions hydroxyde ont été introduits en excès par rapport à l'ibuprofène : la solution S contient la base conjuguée de l'ibuprofène et l'excès d'ions HO^- .

On peut alors envisager deux réactions de titrage :



L'allure de la courbe expérimentale montre que ces deux réactions se produisent successivement.

Soit n_0 la quantité de matière d'ibuprofène contenue dans le comprimé.

La question Q13 permet d'écrire $n(\text{A}^-) = n_0$.

D'autre part le dosage de l'espèce A^- correspond à la deuxième équivalence, la relation à l'équivalence s'écrit alors :

$$n(\text{H}_3\text{O}^+)_{V_{e1} \rightarrow V_{e2}} = n(\text{A}^-) = n_0$$

Ainsi $n_0 = 0,100 \times (20,5 - 9,0) \cdot 10^{-3} = 1,15 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$ et $m(\text{ibuprofène}) = 237,2 \text{ mg}$

Q15. cf script Python disponible dans le logiciel gum_MC

Q16. Pour l'incertitude type, on ne garde que 2 chiffres significatifs, soit $u_m = 1,9 \text{ mg}$

Et $m = 273,2 \pm 1,9 \text{ mg}$

La valeur portée dans la notice n'est pas compatible avec le résultat précédent ; elle ne se trouve pas dans l'intervalle $[271,3 ; 275,1]$

Q17. La composition précise du comprimé fait état d'autres espèces acido basiques :

- l'acide stéarique par réaction avec la soude conduit à sa base conjuguée, l'ion stéarate qui se retrouvera dans la solution titrée.

- l'ion citrate se retrouve également dans la solution titrée

Lors du titrage par l'acide chlorhydrique, l'ion stéarate et les ions citrate seront dosés en même temps que la base conjuguée de l'ibuprofène compte tenu des valeurs très proches des pK_a .

Aussi , la relation à l'équivalence ne s'écrit pas $n(\text{H}_3\text{O}^+)_{\text{ve1} \rightarrow \text{ve2}} = n(\text{A}^-) = n_0$ **mais**

$$n(\text{H}_3\text{O}^+)_{\text{ve1} \rightarrow \text{ve2}} = n(\text{A}^-) + n(\text{stérate}) + n(\text{citrate})$$

d'où la valeur en excès trouvée pour la masse d'ibuprofène

Q18. Pour traiter les résultats de l'expérimentateur B , la calcul d'incertitude relève d'un calcul d'écart type et la valeur de la masse à retenir est la valeur moyenne

Moyenne des 4 valeurs : $\bar{m} = 231,5 \text{ mg}$

Écart-type : $\sigma_{n-1} = 2,89 \text{ mg}$

Incertitude-type : $u_{m_B} = \frac{\sigma_{n-1}}{\sqrt{n}} = 1,4 \text{ mg}$ soit **$m = 231,5 \pm 1,4 \text{ mg}$**

Comparaison des 2 expérimentateurs : calcul de l'écart normalisé selon

$$EN = \frac{|m_A - m_B|}{\sqrt{\sum u^2}} = \frac{273,2 - 231,5}{\sqrt{1,9^2 + 1,4^2}} = 5$$

La valeur de l'écart normalisé supérieure à 2 indique une mauvaise corrélation entre les deux valeurs .

On peut s'en douter puisque la première valeur ne correspond pas à la masse de principe actif

II. Génie des procédés

II.A. Le réacteur continu

Q19 . On suppose que la grandeur notée X_{IBB} est le taux de conversion de l'isobutylbenzène IBB . On peut alors dresser le bilan de matière suivant :

	IBB	Ac ₂ O	4-IBAP	AcOH
Entrée	$F_{\text{IBB e}}$	$F_{\text{Ac}_2\text{O e}}$		
Sortie	$F_{\text{IBB s}} = F_{\text{IBB e}}(1 - X_{\text{IBB}})$	$F_{\text{Ac}_2\text{O s}} = F_{\text{Ac}_2\text{O e}} - F_{\text{IBB e}} X_{\text{IBB}}$	$F_{\text{IBAP s}} = F_{\text{IBB e}} X_{\text{IBB}}$	$F_{\text{AcOH s}} = F_{\text{IBB e}} X_{\text{IBB}}$

La quantité de 4-IBAP récupérée en sortie en une heure s'exprime selon

$$n(4\text{-IBAP}) = F_{\text{IBAP s}} \Delta t = F_{\text{IBB e}} X_{\text{IBB}} \Delta t \text{ avec } \Delta t = 1 \text{ heure}$$

Soit **$n(4\text{-IBAP}) = 6 * 0,85 = 5,1 \text{ mol}$**

Remarque : cette valeur suppose que la réaction décrite est la seule à se produire dans le réacteur .

Elle n'est pas correcte si l'IBB participe à d'autres réactions compétitives

Dans ce cas la , on aurait toujours $F_{\text{IBB s}} = F_{\text{IBB e}}(1 - X_{\text{IBB}})$ mais on n'aurait pas $F_{\text{IBAP s}} = F_{\text{IBB e}} X_{\text{IBB}}$

Or on trouve dans les données : $S_{\text{IBAP}} = 81\% \dots$ après vérification cette grandeur est la sélectivité en 4-IBAP , ce qui signifie qu'il y a bien d'autres réactions et alors

$$n(4\text{-IBAP}) = F_{\text{IBAP s}} \Delta t = S_{\text{IBAP}} F_{\text{IBB e}} X_{\text{IBB}} \Delta t = 0,81 * 5,1 = 4,1 \text{ mol}$$

L'énoncé est déficient à ce niveau ... on peut aussi regretter les confusions au niveau des notations entre les données et le schéma : l'IBB est le réactif (B) pour le schéma et le réactif A dans les données ...

Q20. Conformément au cours cette question relative au dimensionnement du réacteur suppose d'établir la relation entre le temps de passage et le taux de conversion en utilisant les deux expressions de la vitesse volumique .

Le bilan de matière relatif à l'IBB pour le réacteur s'écrit en notant V_R le volume du réacteur

$$F_{IBB e} - r V_R = F_{IBB s} = F_{IBB e} (1 - X_{IBB})$$

$$\text{Soit } r V_R = F_{IBB e} X_{IBB}$$

On suppose que seule la réaction indiquée se produit dans le réacteur

Par ailleurs la loi de vitesse est fournie $r = k [IBB][Ac_2O]$

Les réactifs sont introduits en quantité équimolaire et présentent le même coefficient stoechiométrique, par conséquent $[IBB] = [Ac_2O]$ et $r = k [IBB]^2$

On a également $F_{IBB s} = [IBB]_s D_s$ et pour le RPAC, $[IBB]_s = [IBB]$

En introduisant l'hypothèse sur les débits volumiques $D_s = D_e$, on obtient

$$[IBB] = F_{IBB s} / D_e = F_{IBB e} (1 - X_{IBB}) / D_e \quad \text{et} \quad r = k \left(\frac{F_{IBB e}}{D_e} \right)^2 (1 - X_{IBB})^2$$

puis en reportant dans la relation issue du bilan de matière :

$$k \left(\frac{F_{IBB e}}{D_e} \right)^2 (1 - X_{IBB})^2 V_R = F_{IBB e} X_{IBB}$$

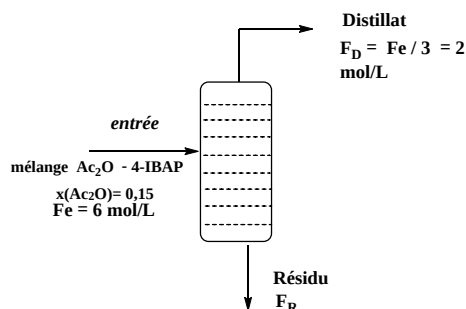
en conclusion :

$$V_R = \frac{X_{IBB} D_e^2}{k (1 - X_{IBB})^2 F_{IBB e}} \quad V_R = 39,3 \text{ L}$$

Le temps de passage est défini par $\tau = \frac{V_R}{D_e}$ soit $\tau = 3,9 \text{ heure}$

IIB. La séparation du produit

Q21. On considère le réacteur où se produit la distillation, les informations fournies sont reprises dans le schéma ci-dessous :



Le bilan de matière relatif à l'4-IBAP s'écrit :

$$0,85 F_e = 0,95 F_D + x_R F_R$$

$$\text{D'où : } x_R F_R = (0,85 - 0,95/3) F_e = 3,2 \text{ mol h}^{-1}$$

Le bilan de matière relatif à Ac₂O s'écrit :

$$0,15 F_e = 0,05 F_D + (1 - x_R) F_R$$

$$\text{D'où } (1 - x_R) F_R = (0,15 - 0,05/3) F_e = 0,8 \text{ mol h}^{-1}$$

$$\text{On en déduit } \frac{x_R}{1 - x_R} = \frac{3,2}{0,8} : x_R = 0,8 \quad \text{et} \quad F_R = 4 \text{ mol h}^{-1}$$

Conclusion : au bout d'une heure, on récupère

3,2 mole de 4-IBAP dans le résidu
1,9 mole dans le distillat

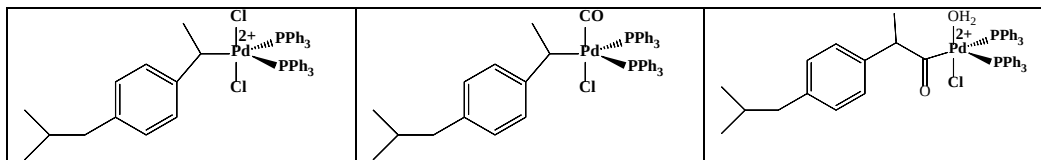
II.C Carbonylation

Préliminaire : les formules des intermédiaires dans le cycle catalytique ne sont pas toutes correctes

Il manque aussi l'introduction d'eau ...

Formules correctes :

C ₅	C ₆	C ₇
----------------	----------------	----------------



Q22. Le catalyseur est l'espèce figurant dans le cycle principal et qui est régénérée : $[(\text{Ph}_3\text{P})_2 \text{PdCl}]^-$
 Nom des étapes :

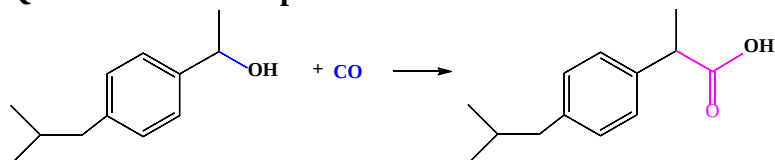
$\text{C}_4 \rightarrow \text{C}_5$: addition oxydante

$\text{C}_5 \rightarrow \text{C}_6$: substitution de ligand

$\text{C}_6 \rightarrow \text{C}_7$: insertion de CO et coordination (association) de H_2O

$\text{C}_7 \rightarrow \text{F}$: élimination réductrice

Q23. Le bilan des espèces entrantes et sortantes conduit à :



A partir du bilan des liaisons créées et des liaisons rompues , on obtient :

$$\Delta_r H^\circ = \Delta_r H^\circ (\text{CO}) + \Delta_r H^\circ (\text{C} - \text{OH}) - \Delta_r H^\circ (\text{C} - \text{C}) - \Delta_r H^\circ (\text{C} = \text{O}) - \Delta_r H^\circ (\text{C} - \text{OH})$$

$$\Delta_r H^\circ = -72 \text{ kJmol}^{-1}$$

Q24. Influence de la température :

La relation de Van' t Hoff s'écrit : $\frac{d \ln K^\circ}{dT} = \frac{\Delta_r H^\circ}{RT^2}$

$\Delta_r H^\circ < 0$: $K(T)$ est une fonction décroissante de T , par conséquent **la réaction est d'autant plus favorisée que la température est basse .**

Influence de la pression :

Le quotient réactionnel s'écrit $Q_r = \frac{P_F P^\circ}{P_B P_{\text{CO}}} = \frac{x_F}{x_B x_{\text{CO}}} \frac{P^\circ}{P}$

La condition d'évolution dans le sens de formation de l'ibuprofène s'écrit $Q_r < K^\circ$

Ainsi la réaction est d'autant plus favorisée que le quotient réactionnel est faible , ce qui correspond à une **augmentation de la pression totale .**

Industriellement , on travaille effectivement à haute pression , en accord avec les précisions précédentes .

En ce qui concerne la température , une température plutôt élevée est utilisée contrairement aux prévisions thermodynamiques . On peut supposer que ce choix de température relève de considérations cinétiques .

II.D. Analyse du procédé BHC

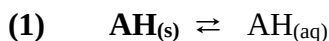
Q25. Les étapes 2 et 3 utilisent une catalyse hétérogène qui présentent les avantages

- d'une transformation stéréosélective (addition SYN)
- d'une facilité de séparation du catalyseur et du milieu réactionnel .

III. Solubilité de l'ibuprofène

On note AH l'ibuprofène

Q26. Une solution saturée en ibuprofène est caractérisée par les équilibres



A l'équilibre, la solubilité s (qui s'identifie à l'avancement volumique de la réaction de dissolution) s'exprime selon $s = [\text{AH}_{(aq)}] + [\text{A}^-]$.

Soit, en utilisant l'expression des constantes d'équilibre :

$$s = [\text{AH}_{aq}] \left(1 + \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}_{aq}]} \right) = C^\circ K_s \left(1 + \frac{K_a}{10^{-\text{pH}}} \right)$$

On peut introduire alors les domaines de prédominance :

$\text{pH} < \text{pKa} - 1$, $[\text{AH}_{(aq)}] \gg [\text{A}^-]$ et $s = C^\circ K_s$: solubilité indépendante du pH

$\text{pH} > \text{pKa} + 1$, $[\text{AH}_{(aq)}] \ll [\text{A}^-]$ et $s = \frac{C^\circ K_s K_a}{10^{-\text{pH}}}$

Plus précisément, la courbe de la figure 7 représente la solubilité massique d'ibuprofène, d'où l'expression finale, en notant M la masse molaire de l'ibuprofène :

$\text{pH} < \text{pKa} - 1$: $s = C^\circ K_s M$

$\text{pH} > \text{pKa} + 1$ et $s = \frac{C^\circ K_s K_a}{10^{-\text{pH}}} M$

IV. Stabilité du médicament

IV.A Etude de la dégradation

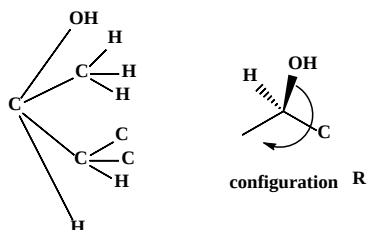
27. (+) signifie que l'espèce est **dextrogyre**, autrement dit l'espèce est optiquement active et l'angle de déviation est positif.

28. Descripteurs stéréochimiques

On précise > prioritaire selon les règles de Cahn Ingold Prelog

Pour la double liaison : $\text{N} > \text{CO}_2\text{H}$ et $\text{S} > -\text{CH}_2$ double liaison $\text{C}=\text{C}$: **configuration E**

Pour l'atome de carbone asymétrique :



Q29. on dénombre 3 atomes de carbone asymétriques et la double liaison dissymétrique ; tous les stéréodescripteurs sont indépendants les uns des autres, d'où $2^3 \times 2 = 16$ stéréoisomères au total.

La thiénamycine a alors 15 stéréoisomères

Q30. Les espèces phosphatées, introduites en large excès, fixent le pH. Elles sont introduites en quantités équimolaires donc : **$\text{pH} = \text{pKa} = 7,2$** .

La concentration en imipenem est faible, ce qui laisse supposer que l'on peut lui appliquer la loi de Beer Lambert.

De plus , à 300 nm , on peut négliger l'absorbance des produits par rapport à celle de imipénem , ainsi l'absorbance est proportionnelle à la concentration en imipénem : $A = \epsilon l [\text{imipénem}]$

Q31 . On suppose que la réaction admet un ordre , la loi de vitesse s'écrit alors $v = k [\text{imipénem}]^n$
Par ailleurs , l'expression de la vitesse déduite de sa définition s'écrit : $v = - \frac{d[\text{imipénem}]}{dt}$

Pour déterminer la valeur de l'ordre , compte tenu des graphes fournis , on utilise la méthode intégrale qui suppose de faire une hypothèse supplémentaire sur la valeur de l'ordre .

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

hypothèse	n = 0	n = 1	n = 2
Equation différentielle	$-\frac{d[\text{imipénem}]}{dt} = k$	$-\frac{d[\text{imipénem}]}{dt} = k[\text{imipénem}]$	$-\frac{d[\text{imipénem}]}{dt} = k[\text{imipénem}]^2$
Résolution	$[\text{imipénem}] = C_0 - kt$	$[\text{imipénem}] = C_0 \exp(-kt)$	$\frac{1}{[\text{imipénem}]} = \frac{1}{C_0} + kt$
A (t)	$A = A_0 - \epsilon l kt$	$A = A_0 \exp(-kt)$ $\ln A = \ln A_0 - kt$	$\frac{1}{A} = \frac{1}{A_0} + \frac{k}{\epsilon l} t$
$t_{1/2}$	$\frac{C_0}{2k}$	$\frac{\ln 2}{k}$	$\frac{1}{C_0 k}$

L'examen des trois courbes fournies montre que la droite du modèle passant par tous les points y compris les incertitudes est celle représentant $\ln A$. On en déduit un ordre 1 et $k = 0,0397 \text{ h}^{-1}$

32. le temps de demi réaction vérifie $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$ soit **$t_{1/2} = 17,5 \text{ h}$**

La précision de la concentration initiale n'a pas beaucoup d'intérêt puis que pour un ordre 1 $t_{1/2}$ est indépendant de cette dernière

IV.B synthèse totale de la (+) thiénamycine

IV.B.1) Synthèse du composé 6

33. L'organocuprate lithié intervient en tant **que nucléophile carboné** . La réaction de formation du composé 2 s'identifie à une réaction de substitution nucléophile .

34. Le composé 3 résulte d'une **N-alkylation** .

L'atome d'azote impliqué dans le lactame (amide cyclique) n'étant pas très nucléophile il est nécessaire d'activer sa nucléophilie en traitant le composé 2 par une base forte ($pK_a > 18$) et peu nucléophile ; on privilégie LiHDMS .

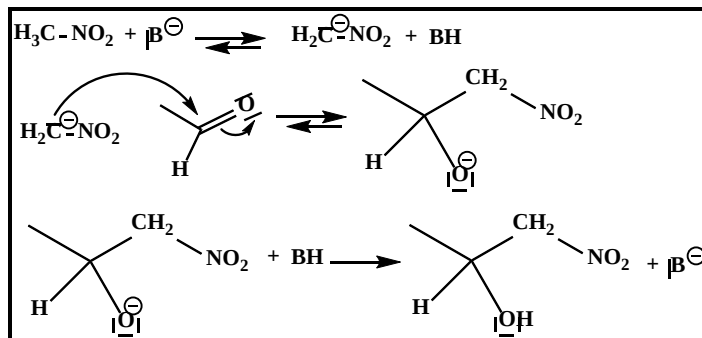
En conclusion , le réactifs sont



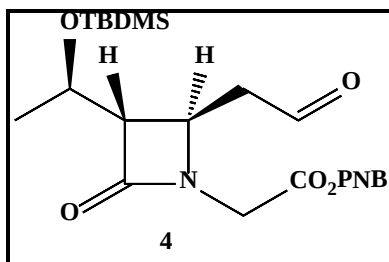
35. La question est relative à la configuration électronique de valence ; on part donc de la configuration électronique du gaz noble qui précède l'osmium $[\text{Xe}]6s^2 4f^{14} 5d^6$

Finalement l'osmium a 8 électrons de valence répartis selon : **$6s^2 5d^6$**

36. Pour OsO_4 , on compte $8 + 4 \times 6 = 32$ électrons de valence soit 16 doublets à placer en respectant la règle de l'octet pour l'oxygène :

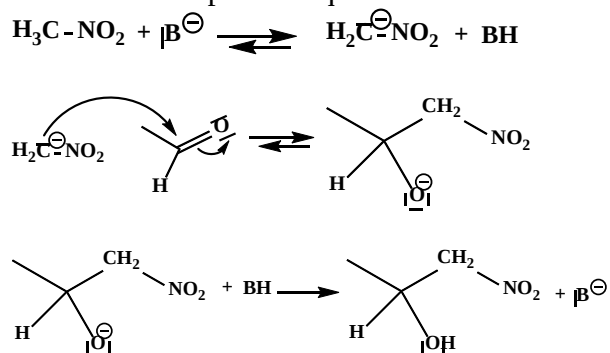


37. Conformément au document 2 :



38. L'alternative présente l'avantage de n'utiliser qu'une **faible quantité de OsO₄** , ce qui est positif d'une part à cause de sa très grande **toxicité** (cf pictogrammes de sécurité) et d'autre part de son **cout très élevé** (329g pour 1g !)

39. On observe ici une réaction de type **aldolisation** : par action de la base sur le nitrométhane on forme l'énolate correspondant qui donne lieu à une addition nucléophile sur la fonction aldéhyde.



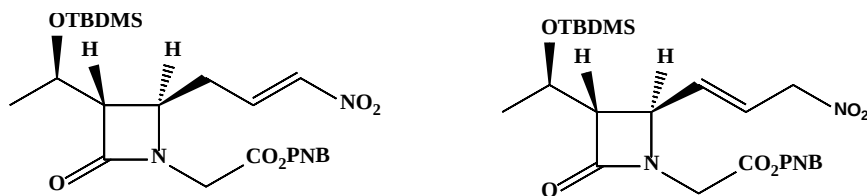
40. La réaction acide base doit être favorisée , soit $pK_a > pK_a (CH_3NO_2) = 10,2$.

On privilégie la **1,1,3,3-tétraméthylguanidine** qui présente aussi l'avantage d'être peu nucléophile , ce qui permet d'éviter toute réaction d'addition sur le lactame ou l'ester.

Q41. Le chlorure de méthanesulfoyle est une ester sulfonique favorisant les réaction d'élimination (alors que les tosylate privilégient les réactions de substitution .

La sélectivité mentionnée correspond à la régiosélectivité de formation de la double liaison .

Les deux alcènes envisageables sont



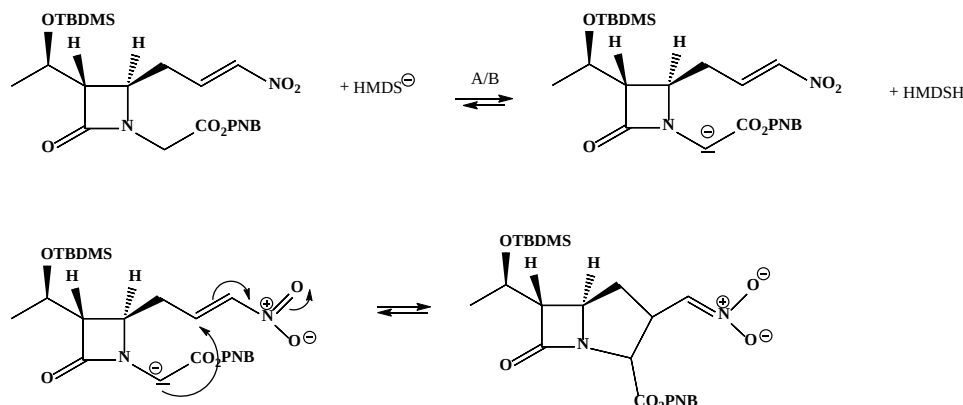
L'alcène majoritairement obtenu est celui qui est le plus stable, la stabilité étant liée à la possibilité de formes mésomères avec le groupe nitro.

IV.B.2) Synthèse du composé 10

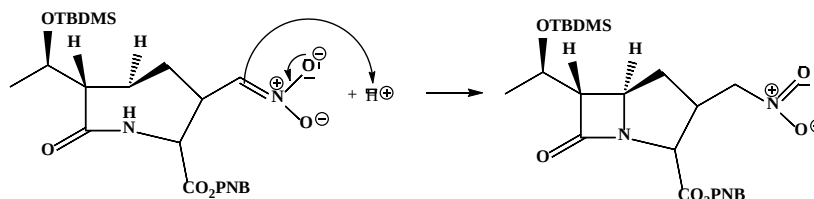
Q42. La formation d'un cycle suppose une réaction intramoléculaire. Par ailleurs l'utilisation en premier lieu d'une base forte peu nucléophile suggère une réaction acide base : on cherche un H à caractère acide dans le composé 6 : il s'agit des H en alpha du groupe CO₂PNB, groupe à effet -M.

Par ailleurs, l'analyse des modifications structurales entre les composés 6 et 7 montre la création d'une liaison C-C entre le carbone en alpha du groupe CO₂PNB et le carbone impliqué dans la double liaison C=C.

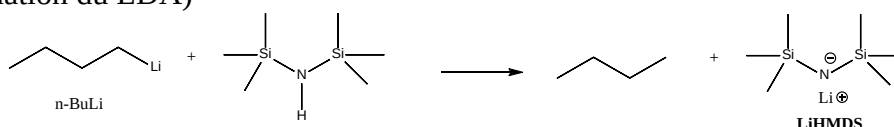
On peut alors procéder par analogie à une **réaction de Michael**, le motif -CH=CH₂-NO₂ jouant un rôle analogue à celui d'une α-énone.



La neutralisation par l'acide éthanoïque consiste en une protonation (réaction acide base) qui génère le composé 7.



Q43. La première étape est une réaction acide permettant de générer in situ la base très forte LiHMDS (à comparer à la formation du LDA)



Q44. L'addition de la solution aqueuse saturée en NaCl est désignée par étape de relargage. C'est une solution de très forte densité qui permet d'améliorer la séparation des phases. De plus la très forte

concentration en NaCl permet de diminuer la solubilité des composés organiques dans la phase aqueuse et donc de les éliminer de la phase aqueuse et de les transférer en phase organique .

Conformément au TP et au dernier DS , l'utilisation de deux fois 25 mL au lieu de 50 mL en une fois permet une meilleure extraction du composé organique d'intérêt.

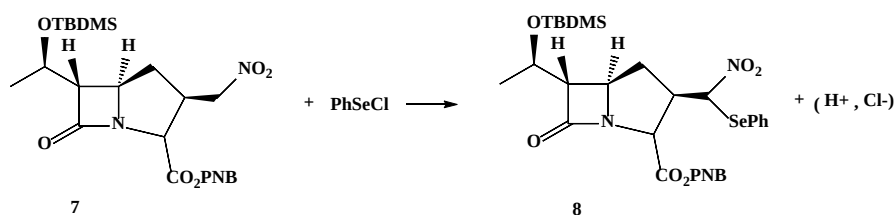
Lors de cette phase , le composé organique d'intérêt est initialement présent en phase aqueuse et il est transféré en phase organique (dont le solvant est ici l'acétate d'éthyle) .

Q45. Après les étapes de lavage et d'extraction , les étapes classiques de traitement de la phase organique sont

- **Séchage sur sulfate de magnésium**
- **Élimination du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif .**

Q46. Le calcul du rendement pour une étape suppose de connaître l'équation bilan de la transformation envisagée pour déterminer le réactif limitant .

En respectant la conservation des éléments chimiques , la formation du composé 8 est modélisée par l'équation bilan :



La réaction se fait mole à mole .

Quantités de matières introduites $n_0(7) = 198.10^{-3} / 495,1 = 4,0 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$

$n_0(\text{PhSeCl}) = 90.10^{-3} / 191,5 = 4,7.10^{-4} \text{ mol}$

Le réactif 7 est le réactif limitant , alors le rendement en composé 8 défini par

$$rdt = 100 \frac{\text{quantité de 8 obtenue}}{\text{Quantité de 8 obtenue si réaction totale}}$$

peut s'exprimer selon $rdt = 100 \frac{\text{quantité de 8 obtenue}}{n_0(7)}$

On calcule : $n(8) = 184.10^{-3} / 650,1 = 2,8 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$ et **rendement = 70 %**

Q47. Attribution des signaux RMN¹H ; à titre de rappels elle repose sur les trois informations : intégration , couplage (multiplicité) et blindage (valeur du déplacement chimique)

δ (ppm)	Caractéristique des protons associés	Attribution	
1,28	Protons les plus blindés Intégration : 3 CH ₃ Protons couplés à 1 seul autre H	H_a (couplage avec 1 H _b)	
3,15 ppm	Proton plutôt déblindé 1H 2 couplages avec un H	H_c Couplage avec 1H _b Couplage avec 1H _d (1,9 Hz)	
4,14 ppm	1H Couplage avec 1H Couplage avec 2H	H_d Couplage avec 2 H _e (7,4 Hz) Couplage avec 1H _c (1,9 Hz)	
4,31 ppm	1H Au moins deux couplages Dont un avec H _c (5,1 Hz)	H_b	

IV.B.3) Obtention de la thiénamycine

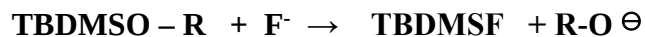
Q48. Le groupe silylé TBDMS a permis de **protéger la fonction alcool**.

Ce groupe aurait pu réagir en tant qu'acide lors des étapes où intervient la base forte LiHMDS ;

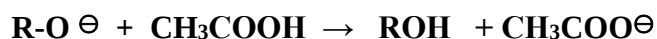
Il aurait pu intervenir en tant de nucléophile lors de l'étape de substitution nucléophile avec PhSeCl (7 → 8)

L'alcool aurait pu être oxydé par H₂O₂ (8 → 9)

On modélise le composé 11 par TBDMSO-R ; l'action de l'ion fluorure est modélisée par



C'est la réaction acide base avec l'acide éthanoïque qui permet d'obtenir le composé final



L'énoncé demande UNE équation bilan , on peut alors proposer :

