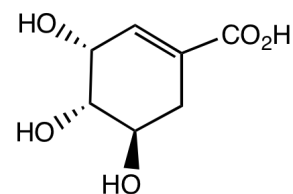


Sujet A (préparé) Synthèse de l'oseltamivir (tamiflu)

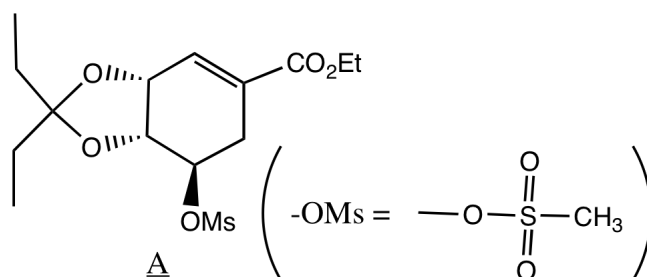
I - La synthèse « historique » de ce médicament utilise l'acide shikimique extrait de l'anis étoilé.



Acide shikimique

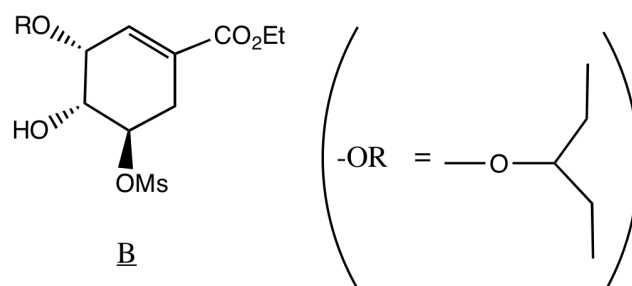
1. Combien l'acide shikimique compte-t-il de stéréoisomères de configuration ? Déterminer la configuration absolue des carbones asymétriques de l'acide shikimique.

2. Quelles sont les différentes étapes qui permettent d'obtenir le composé A à partir de l'acide shikimique ? On prendra soin de justifier l'ordre des différentes réactions ainsi que l'éventuelle régiosélectivité de ces dernières. On signale l'existence du chlorure de mésyle $\text{MsCl} = \text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ dont la réactivité est analogue à celle d'un chlorure d'acyle.

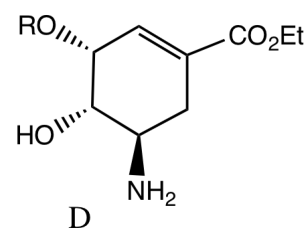


Le groupement MsO^- est-il un bon groupe partant ? pourquoi ?

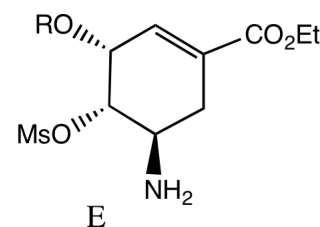
A est transformé en B par une réaction non explicitée ici.



3. Le composé B est ensuite traité par une base. Une réaction intramoléculaire conduit alors à C sur lequel on fait réagir NH_3 pour obtenir D. Proposer un mécanisme pour ces différentes transformations. Quelle base peut-on utiliser ?



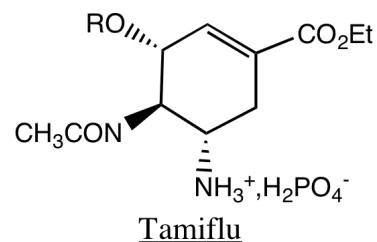
4. On souhaite transformer D en E (non isolé dans le milieu réactionnel). Peut-on faire cette transformation sans protéger la fonction amine ? Proposer, le cas échéant une méthode de protection de la fonction amine.



5. E évolue alors spontanément pour donner F de formule $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$. Identifier F et expliquer sa formation.

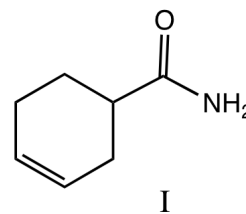
6. La réaction d'un équivalent de $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ sur F conduit à G (composé monocyclique). G est ensuite traité par de l'anhydride éthanoïque pour obtenir H. Donner la structure de G et H.

Une réaction non explicitée ici, puis un traitement par de l'acide phosphorique permet de transformer H en l'oseltamivir (Tamiflu)



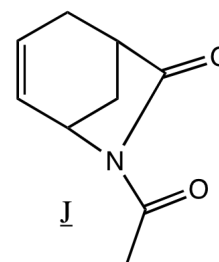
II – Premières étapes d'une seconde synthèse

Une autre synthèse (Corey) évite l'utilisation d'acide shikimique. Elle met en jeu le composé I ci-contre.



1. Proposer une synthèse de I à partir de composés comportant, au plus, 4 atomes de carbone.

2. I est traité successivement par du diiode puis par de l'anhydride éthanoïque et enfin par une base forte. Expliquer l'obtention du composé J.



Quelques commentaires à propos de cet exercice

On peut regretter que certains candidats :

- perdent trop de temps sur des questions « simples » ;
- ne comprennent pas certaines phrases « clés » de l'énoncé ;
- ne repèrent pas certaines parties indépendantes ;
- oublient qu'il s'agit d'une épreuve orale et manquent parfois de tonus pour exploiter l'aide éventuelle de l'examineur.

Cet exercice a donné lieu à des résultats extrêmement variables. En effet, d'excellents candidats ont pu, dans la demi-heure mise à leur disposition, préparer l'intégralité de l'exercice et d'autres... uniquement les questions I-1. I-2 et éventuellement II-1 !!! En moyenne, les candidats ont eu le temps (et les capacités) de préparer jusqu'à la question I-5.

Lors de la présentation, on peut, dans un premier temps, regretter que certains candidats perdent alors un temps précieux :

- à expliquer, dans le détail, comment attribuer les configurations absolues des carbones asymétriques (question I-1.). Il s'agit d'une épreuve orale, le candidat peut très bien donner directement les configurations absolues... charge à l'examineur de vérifier si ce n'est un simple « coup de chance » !
- à écrire les mécanismes des réactions mis en jeu à la question I-2. alors qu'ils ne sont pas demandés. C'est un oral, si le candidat est à l'aise, autant aborder les questions plus « délicates » par la suite ; si le candidat est déjà en difficulté et qu'il n'a plus fait grand chose par la suite... charge à l'examineur de vérifier si le candidat maîtrise les mécanismes de base du cours.

Une indication de l'énoncé mérite une attention particulière. En début de question I.3., on peut lire : « Le composé B est ensuite traité par une base. Une réaction intramoléculaire conduit alors à C sur lequel on fait réagir NH_3 pour obtenir D. », ce qui devient bien souvent (avec cette curieuse onomatopée « tac – tac » dont on aimerait, de temps en temps, avoir la traduction en termes plus scientifiques !) par : « Une base attaque le composé B... tac tac.. départ de MsO^- puis attaque de NH_3 , tac-tac, et on obtient le produit D »

A la question de l'examineur « mais où est l'étape intramoléculaire ? »... la réponse « ah, excusez-moi je ne l'avais pas lu » est affligeante !

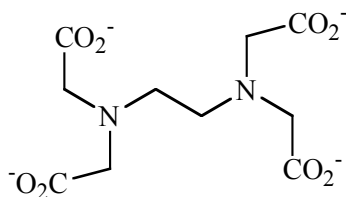
Pour gagner quelques points sur cet exercice... faites donc jouer à la base son rôle de base et faites une vraie réaction intramoléculaire. Et, pour montrer que vous maîtrisez la chimie organique, étudiez la stéréochimie des SN_2 mises en jeu pour conclure qu'un autre diastéréoisomère de l'acide shikimique ne pourrait conduire à de telles réactions.

Un candidat qui se trouvait bloqué par les questions I.3 et I.5 pouvait toutefois aborder la partie II qui était indépendante.

Sujet B

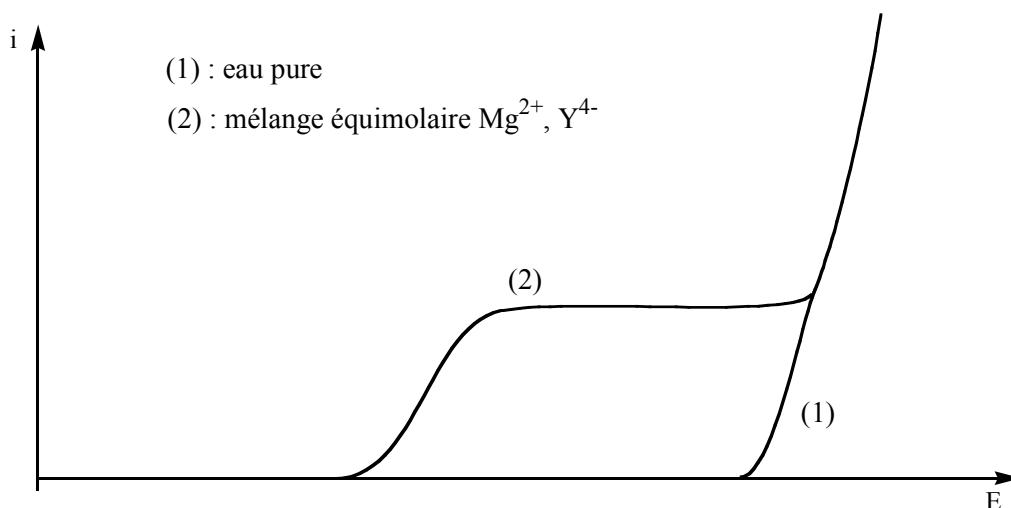
Le ligand éthylènediaminetétraacétato (EDTA), noté Y^{4-} , dont la formule est donnée ci-dessous, forme avec le cation Mg^{2+} le complexe MgY^{2-} .

On constitue des solutions aqueuses S contenant le cation Mg^{2+} et l'EDTA à des concentrations initiales variables.



1°/ Y^{4-} est polydentate : quels sont ses sites de complexation ? Pourquoi forme-t-il des complexes très stables avec les cations métalliques ?

2°/ On enregistre des courbes intensité-potential en réalisant dans les solutions S un balayage en oxydation sur une électrode de mercure. Dans une première expérience on obtient les tracés suivants :



On a établi que la hauteur de la vague est proportionnelle à la concentration initiale en Mg^{2+} dans le mélange.

Indiquer pour chaque phénomène d'oxydation la réaction électrochimique mise en jeu, et l'origine de la limitation de courant pour la vague observée.

Les systèmes du mercure seront considérés ici comme rapides.

3°/ Dessiner l'allure des courbes intensité-potential obtenues en oxydation sur l'électrode de mercure lorsque initialement :

a/ $[Y^{4-}]_0 < [Mg^{2+}]_0$

b/ $[Y^{4-}]_0 > [Mg^{2+}]_0$

On donne à 25°C :

$Hg^{2+}/Hg_{(l)}$	$E^0 = 0,80 \text{ V}$
MgY^{2-}	$\lg\beta = 8,7$
HgY^{2-}	$\lg\beta' = 22$

Corrigé et commentaires

Cette question improvisée fait appel aux connaissances suivantes :

- notion de base de Lewis ;
- structure octaédrique d'un complexe ;
- influence de la complexation sur les phénomènes rédox ;
- lecture et interprétation d'un réseau de courbes intensité-potentiel ;
- origine des paliers de diffusion pouvant apparaître sur ces courbes.

1°/ Question très classique vue autant dans le cours de première année qu'à l'occasion des séances de Travaux Pratiques.

Y^{4-} est hexadentate via les doublets non liants portés par les deux atomes N et les quatre O des groupes carboxylate.

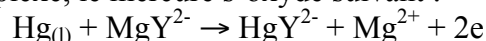
Les complexes formés sont très stables car :

- les sites de complexation cités ci-dessus sont de bonnes bases de Lewis ;
- la géométrie de ce ligand permet une coordination octaédrique quasi parfaite avec les cations métalliques (le schéma du complexe n'était pas demandé).

2°/

- Dans l'eau pure une erreur assez fréquemment rencontrée fut d'attribuer le mur d'oxydation à celui du solvant. Compte tenu des indications fournies (systèmes rédox du mercure rapides, et E^0 du couple $Hg^{2+}/Hg_{(l)}$ égal à 0,80 V), il est clair que le mur d'oxydation est attribuable à l'oxydation : $Hg_{(l)} \rightarrow Hg^{2+} + 2e$. L'absence de vague tient à la non diffusion de l'espèce électroactive vers l'électrode, puisqu'on oxyde l'électrode elle-même.
- Dans une solution contenant initialement un mélange équimolaire Mg^{2+} , Y^{4-} , il se forme au préalable le complexe MgY^{2-} suivant la réaction quantitative : $Mg^{2+} + Y^{4-} \rightarrow MgY^{2-}$. De ce fait, la concentration en complexe dans le milieu solvant est égale à la concentration initiale $[Mg^{2+}]_0$.

En présence de ce complexe, le mercure s'oxyde suivant :

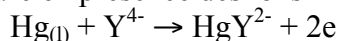


La hauteur de la vague est alors limitée par la diffusion de MgY^{2-} vers l'électrode, donc est proportionnelle à la concentration initiale $[Mg^{2+}]_0$.

3°a/ Le cation Mg^{2+} est alors en excès, et la concentration en complexe MgY^{2-} est (à très peu près) égale à la concentration initiale $[Y^{4-}]_0$. La présence de Mg^{2+} étant sans incidence sur les phénomènes d'oxydation, la courbe intensité-potentiel enregistrée sera semblable à celle de la courbe (2) avec une hauteur de vague proportionnelle à $[Y^{4-}]_0$.

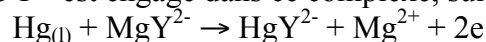
3°b/ Dans ce dernier cas Y^{4-} est en excès et la concentration en complexe MgY^{2-} est égale à la concentration initiale $[Mg^{2+}]_0$. On doit alors observer deux vagues en oxydation :

- d'abord l'oxydation du mercure en présence des ions Y^{4-} libres, suivant :



dont la hauteur de vague est limitée par la diffusion de Y^{4-} vers l'électrode, donc proportionnelle à $[Y^{4-}] \approx [Y^{4-}]_0 - [Mg^{2+}]_0$.

- ensuite, l'oxydation du mercure en présence du complexe MgY^{2-} , moins favorable que la précédente car le ligand Y^{4-} est engagé dans ce complexe, suivant :



dont la hauteur de vague est proportionnelle à $[Mg^{2+}]_0$.

Les deux vagues sont évidemment suivies du mur d'oxydation du mercure.

Très rares sont les candidats qui ont su mener ce raisonnement jusqu'au bout.