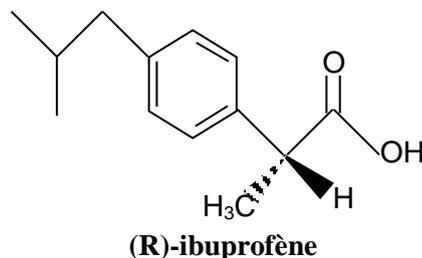
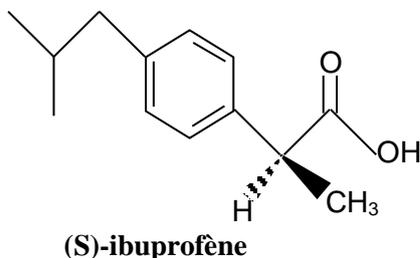


Séparer les énantiomères de l'ibuprofène

L'ibuprofène® est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Il possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires.

On vend sous l'appellation ibuprofène® un produit de synthèse, correspondant au mélange équimolaire de (S)-ibuprofène et de (R)-ibuprofène, ces deux molécules étant énantiomères ; ce mélange est donc qualifié de racémique. Or seul le (S)-ibuprofène est responsable de l'effet clinique (160 fois plus efficace que le (R)-ibuprofène *in vitro*). De plus, pris seul, le (S)-ibuprofène agit plus rapidement et diminue les effets secondaires par rapport à la prise du mélange racémique. Vendre dorénavant des médicaments énantiomériquement purs, plutôt que des mélanges racémiques, est une tendance forte de l'industrie pharmaceutique.



Le but de cet exercice est d'analyser une méthode permettant de réaliser la séparation du (S)-ibuprofène du (R)-ibuprofène. La qualité de cette séparation est évaluée à l'aide d'une grandeur appelée excès énantiomérique.

L'excès énantiomérique

Soit un mélange contenant 2 énantiomères notés R et S. L'excès énantiomérique du mélange, noté *ee* et exprimé en %, est donné par la relation:

$$ee = \frac{|n_R - n_S|}{n_R + n_S} \times 100$$

où n_R et n_S sont respectivement les quantités de matière des énantiomères R et S.

1. Mélange racémique présent dans l'ibuprofène®

1.1. Justifier que les molécules (S)-ibuprofène et (R)-ibuprofène sont des énantiomères.

1.2. Indiquer la valeur de l'excès énantiomérique *ee* de l'ibuprofène®.

1.3. Quelle devrait être la valeur de l'excès énantiomérique *ee* pour un médicament énantiomériquement pur ?

1.4. Citer deux techniques de séparation classiques en chimie. Indiquer pour quelles raisons ces techniques ne permettent pas de séparer le (S)-ibuprofène du (R)-ibuprofène d'un mélange.

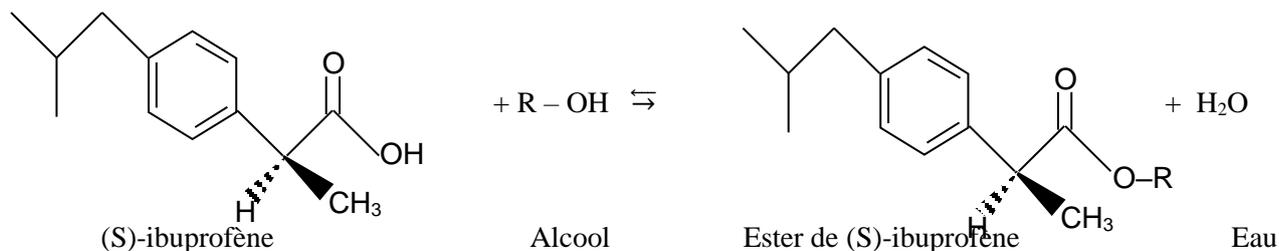
2. Étude d'une stratégie de séparation du (S)-ibuprofène et du (R)-ibuprofène

Réaction d'estérification de l'ibuprofène

Les deux énantiomères de l'ibuprofène peuvent réagir avec un alcool R-OH pour donner un ester et de l'eau.

Cette réaction chimique, appelée réaction d'estérification, est extrêmement lente et limitée à température ambiante.

La présence dans le mélange réactionnel d'une enzyme, la *Candida Rugosa Lipase*, notée CRL7, permet de diminuer la durée de la réaction d'estérification du (S)-ibuprofène seulement. L'équation de la réaction d'estérification est la suivante:



L'estérification du (R)-ibuprofène reste très lente, au point que l'on peut considérer qu'il ne se forme pas d'ester du (R)-ibuprofène, même au bout de 12 h.

Pour séparer les deux énantiomères, on met en œuvre le protocole décrit ci-après :

Protocole de séparation des énantiomères de l'ibuprofène

Étape 1 : on laisse réagir pendant 12 h et sous agitation un mélange réactionnel contenant :

- 5,0 ml de solvant ;
- 0,100 mmol d'ibuprofène® ;
- 1,00 mmol d'alcool ;
- 0,1 g de CRL7 introduit à l'instant $t = 0$.

Étape 2: au bout de 12 h, on réalise une analyse du mélange réactionnel par une technique adaptée afin de déterminer la quantité de matière de (R)-ibuprofène et celle de (S)-ibuprofène restantes dans le mélange réactionnel.

Étape 3: la quantité d'ester de (S)-ibuprofène produite après 12 h de réaction est extraite du mélange réactionnel par distillation.

Étape 4: l'ester de (S)-ibuprofène récupéré est transformé intégralement en (S)-ibuprofène par hydrolyse, réaction inverse de l'estérification.

2.2. Y a-t-il lors de la réaction d'estérification précédente, modification de chaîne ou de groupe caractéristique? Justifier.

2.3. Pourquoi l'enzyme CRL7 n'apparaît-elle pas dans l'équation de la réaction d'estérification ?

Le protocole de séparation est réalisé à une température $\theta = 50^\circ\text{C}$, en utilisant pour alcool le méthanol et pour solvant l'isooctane. L'analyse réalisée lors de l'étape 2 indique qu'au bout de 12 h, le mélange réactionnel contient la totalité du (R)-ibuprofène et 0,012 mmol de (S)-ibuprofène.

2.4. Dans ces conditions, calculer la valeur de l'excès énantiomérique ee du mélange réactionnel à l'instant $t = 12$ h.

2.5. Déterminer la quantité de matière de (S)-ibuprofène qu'on peut récupérer par hydrolyse de l'ester de (S)-ibuprofène extrait à l'étape 3 (On considèrera que l'on sait mettre en œuvre une réaction totale d'hydrolyse de l'ester).

2.6. Quelle aurait été la valeur du ee du mélange réactionnel si la réaction d'estérification était totale ?

3. Optimisation des conditions expérimentales de séparation des énantiomères de l'ibuprofène

Afin d'améliorer la séparation des énantiomères de l'ibuprofène, une équipe de chercheurs a étudié l'influence de différents paramètres sur la réaction d'estérification de l'ibuprofène du protocole de séparation.

Ces résultats sont présentés ci-après.

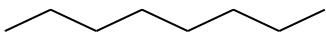
Influence des conditions expérimentales de l'estérification sur l'excès énantiomérique *ee*

Pour chacune des expériences de l'équipe de chercheurs, la réaction d'estérification de l'ibuprofène a été réalisée à une température θ en utilisant 5,0 mL de solvant, 0,100 mmol d'un mélange racémique d'ibuprofène, une quantité de matière notée n d'alcool et 100 mg de CRL7.

L'excès énantiomérique *ee* est mesuré au bout de 12 h. Les résultats des différentes séries de mesures de l'excès énantiomérique *ee* réalisées sont donnés ci-après.

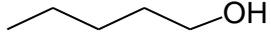
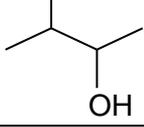
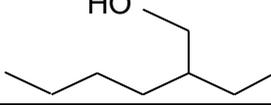
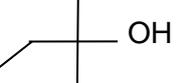
Série de mesures n°1

Mesures réalisées pour $\theta = 50^\circ\text{C}$ $n = 1,00$ mmol de 2-éthylhexan-1-ol.

Solvants organiques utilisés	Formule brute	Formule topologique	<i>ee</i> (%)
Hexane	C ₆ H ₁₄		43
Octane	C ₈ H ₁₈		44
Isooctane (2,2,4-triméthylpentane)	C ₈ H ₁₈		94

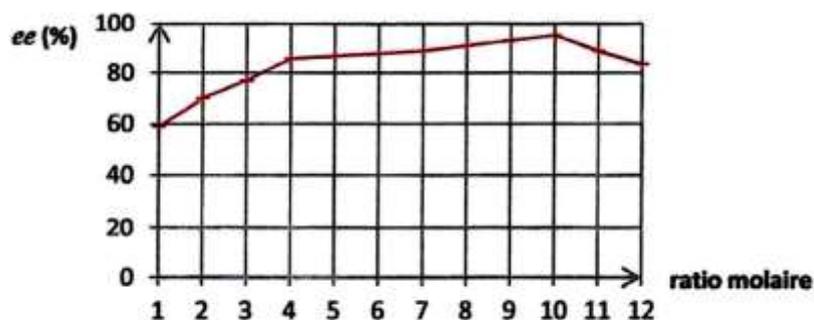
Série de mesures n°2

Mesures réalisées pour $\theta = 50^\circ\text{C}$ $n = 1,00$ mmol d'alcool et le solvant isooctane

Alcool R-OH usuels	Formule brute	Masse volumique (en g.mL ⁻¹)	Formule topologique	<i>ee</i> (%)
Pentan-1-ol	C ₅ H ₁₂ O	0,814		65
Isoamylol	C ₅ H ₁₂ O	0,815		88
Isooctanol 2-éthylhexan-1-ol	C ₈ H ₁₈ O	0,832		94
Tert-amyl alcool 2-méthylbutan-2-ol	C ₅ H ₁₂ O	0,810		0

Série de mesures n°3

Mesures réalisées pour $\theta = 50^\circ\text{C}$ en utilisant le 2-éthylhexan-1-ol et le solvant isooctane.

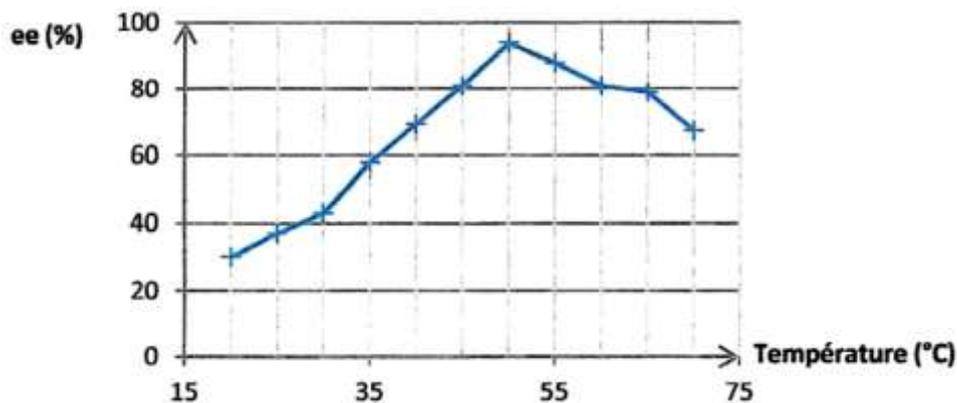


Excès énantiomérique *ee* en fonction du ratio molaire

(Le ratio molaire est le rapport entre les quantités de matière initiales d'alcool et d'ibuprofène)

Série de mesures n°4

Mesures réalisées en utilisant $n = 1,00$ mmol de 2-éthylhexan-1-ol et le solvant isooctane.



Excès énantiomérique ee en fonction de la température

Données:

Un alcool R – OH est dit:

- alcool primaire si le carbone portant le groupement hydroxyle n'est lié qu'à un unique autre atome de carbone ;
- alcool secondaire si le carbone portant le groupement hydroxyle est lié à deux autres atomes de carbone ;
- alcool tertiaire si le carbone portant le groupement hydroxyle est lié à trois autres atomes de carbone.

Masses molaires atomiques en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$: $M(\text{H}) = 1,0$; $M(\text{C}) = 12,0$; $M(\text{O}) = 16,0$.

3.1. Donner la formule topologique de l'isooctane et le nom de l'isoamylol en nomenclature officielle.

3.2. Pour chaque série de mesures, formuler une hypothèse que la série permet de tester.

3.3. Quelle classe d'alcool semble être à exclure pour réaliser la séparation des énantiomères de l'ibuprofène ? Comment pourrait-on conforter ce résultat ?

On admettra que l'ester de (S)-ibuprofène peut toujours être séparé du mélange réactionnel.

3.4. À partir des résultats de l'équipe de chercheurs, préciser quelles pourraient être les conditions expérimentales les plus favorables pour séparer les énantiomères de l'ibuprofène selon le protocole de séparation.

3.5. Quel volume de l'alcool choisi à la question **3.4.** faut-il prélever pour réaliser la séparation des énantiomères de l'ibuprofène dans les conditions du protocole qui a été précisé ?

La synthèse de l'ibuprofène en chimie verte

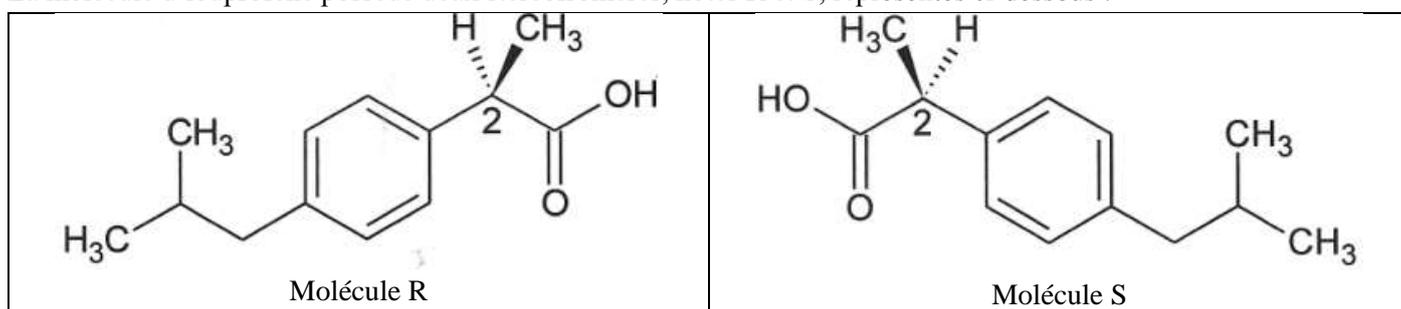
L'ibuprofène est la substance active de nombreux médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cet anti-inflammatoire est aussi un analgésique (antidouleur) et un antipyrétique (lutte contre la fièvre). On l'utilise par exemple pour soulager l'arthrite, les maux de tête ou encore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

Dans les années 1960, les laboratoires Boots développent l'ibuprofène de formule brute $C_{13}H_{18}O_2$ et proposent une voie de synthèse en six étapes (voir 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.

1. Première partie : 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 ?

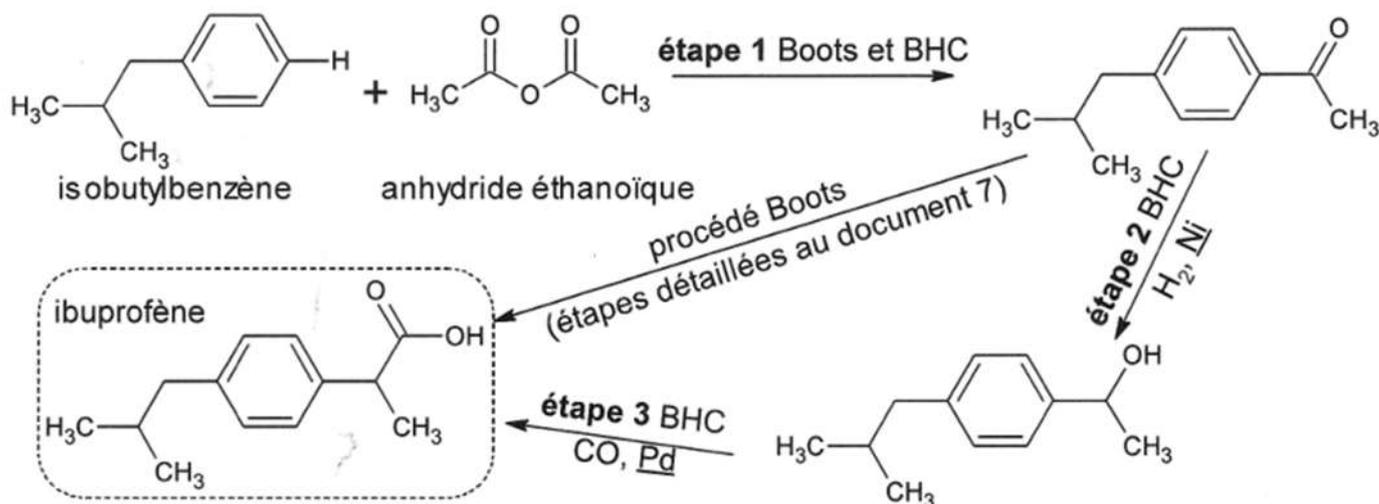
1.3. Les molécules R et S sont-elles identiques, énantiomères ou diastéréoisomères ? Justifier.

2. Deuxième partie : analyse des voies de synthèse

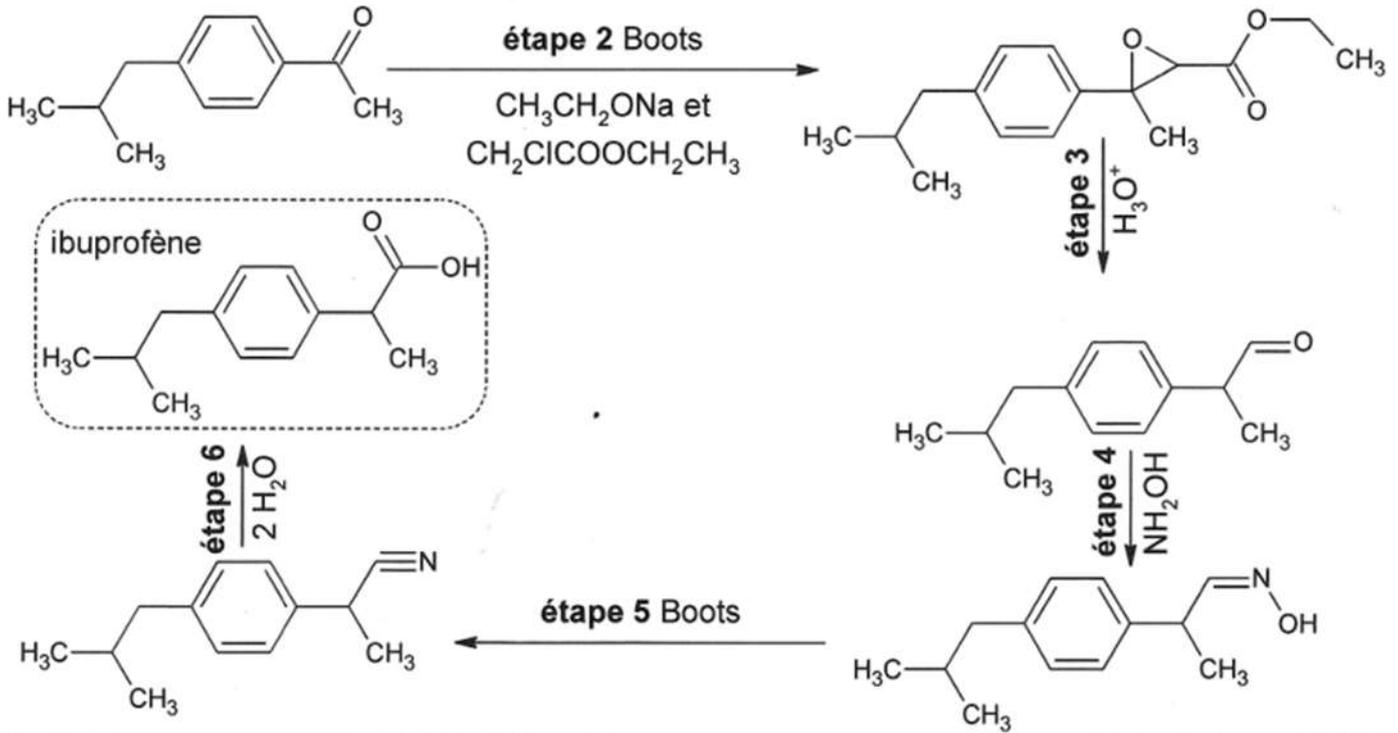
On rappelle la formule de l'utilisation atomique : $UA = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_i M(\text{produit } i)} = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_j M(\text{réactif } j)}$

Les deux procédés sont présentés ci-dessous :

Document 1 : Procédés Boots et BHC



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



2.1. L'utilisation atomique du procédé des laboratoires Boots est $UA_1 = 0,40 = 40 \%$. On montre que l'utilisation atomique UA_2 du procédé de la société BHC vaut environ 77%. Conclure.

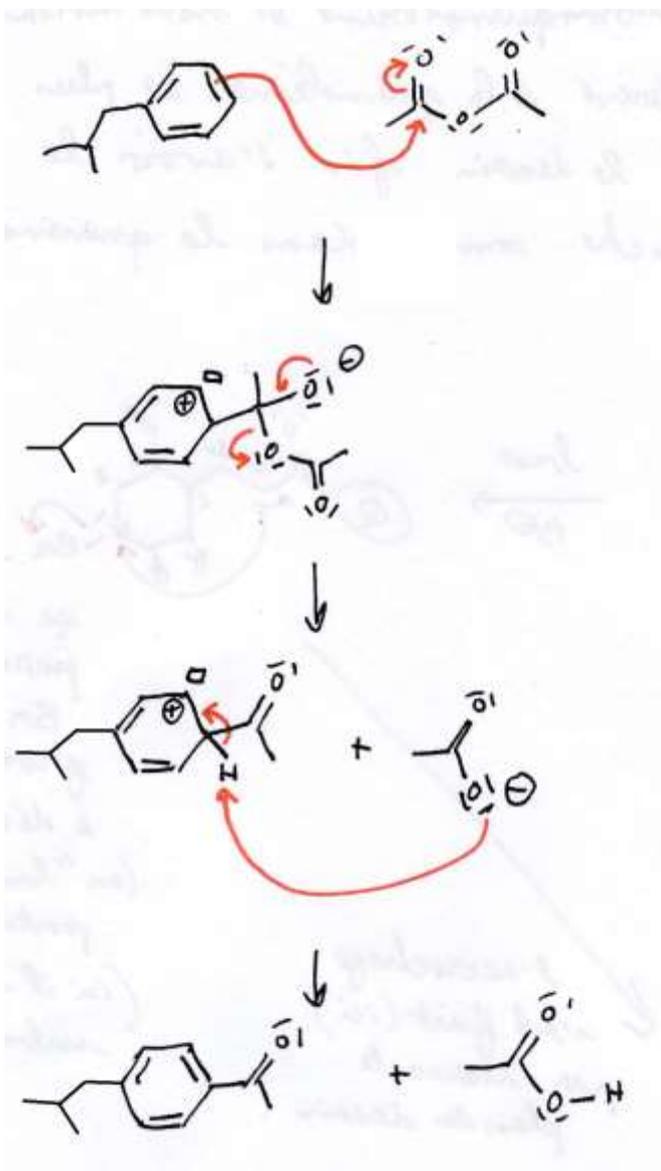
2.2.1 Dans le procédé BHC (document 1), les espèces soulignées Ni et Pd (étapes 2 et 3) ne sont pas des réactifs. De quel type d'espèces s'agit-il ? Quel est leur rôle ?

2.2.2 Le numéro atomique du nickel est $Z = 28$. Répartissez les électrons d'un atome de nickel, expliquer pourquoi dans le nickel métallique (empilement d'atomes de nickel), il y a de la place dans les couches externes et en déduire comment il peut jouer son rôle de catalyseur en tant que site d'accueil de molécules organiques se fixant à la surface du métal en apportant leurs électrons.

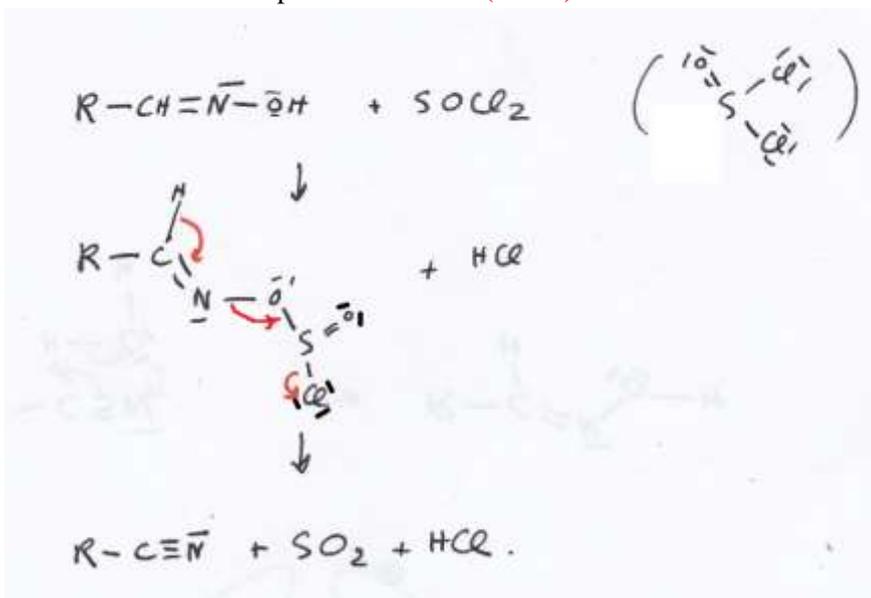
2.2.3 Cette étape 2 du procédé BHC est-elle intéressante en terme d'utilisation atomique ?

2.3 Le mécanisme de l'étape 1 des procédés ci-dessus commence par une attaque nucléophile (donneuse) d'un doublet d'électrons du cycle benzénique (un des doublets de la « double » liaison $\text{C}_3\text{-C}_4$ du cycle de l'isobutylbenzène) sur le carbone accepteur de l'anhydride éthanoïque. Décrire le mécanisme complet de cette étape 1.

Page suivante...



2.4. À quelle grande catégorie de réactions l'étape 5 (document 2) du procédé Boots appartient-elle ? Proposez un mécanisme de cette étape. **Elimination (d'eau)**



2.5 Soyez cohérents et patients : en restant solidement accrochés à vos raisonnements « donneur/accepteur », proposez un mécanisme de l'étape 6.

Vous remarquerez obligatoirement une énorme différence avec la réponse donnée à la question 2.4

