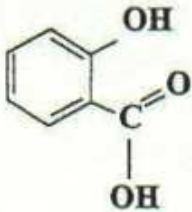
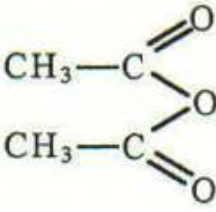
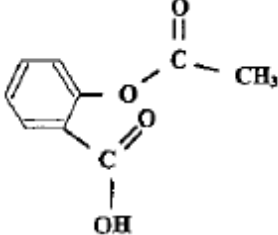


EXERCICE 1 - L'aspirine ne soigne pas que la douleur (6 points)

En 1829, le pharmacien français Henri Leroux isole le principe actif de l'écorce de saule, la « salicine ». Il faudra encore près de trois quarts de siècle pour passer de la salicine à l'acide acétylsalicylique que la firme allemande « Bayer » commercialise finalement en 1899 sous le nom d'aspirine. Pendant plus de cent ans, ce médicament a permis de soulager les douleurs et la fièvre. Récemment, de nouvelles indications thérapeutiques sont apparues, comme la prévention de certains cancers. Sa synthèse au laboratoire est relativement aisée.

Données :

	Acide salicylique	Anhydride éthanoïque	Aspirine
Formule			
Masse molaire (en g.mol⁻¹)	138		180
Solubilité dans l'eau	peu soluble	réagit vivement	peu soluble
Solubilité dans l'éthanol	très soluble		soluble
État physique à 20°C	solide	liquide	solide
Masse volumique (en g.cm⁻³)		1,08	

- masses molaires atomiques : M(H) = 1 g.mol⁻¹ ; M(C) = 12 g.mol⁻¹. M(O) = 16 g.mol⁻¹.
- pictogrammes relevés sur le flacon d'anhydride éthanoïque



1. Présentation des réactifs.

- 1.1. La molécule d'aspirine est une molécule qui comprend deux fonctions organiques. Recopier sur la copie la formule semi-développée de l'aspirine, entourer et nommer les deux groupes fonctionnels caractéristiques.
- 1.2. Déterminer la masse molaire de l'anhydride éthanoïque en g.mol⁻¹.
- 1.3. L'anhydride éthanoïque réagit vivement et totalement avec l'eau en donnant de l'acide éthanoïque. Écrire l'équation associée à la réaction.

2. Synthèse de l'aspirine.

2.1. *On peut obtenir l'aspirine à partir d'anhydride éthanoïque et d'acide salicylique ou d'acide éthanoïque et d'acide salicylique.*

2.1.1. Écrire les équations chimiques associées à ces réactions.

2.1.2. Quelle est la transformation qui permet d'atteindre l'avancement maximal ? Pourquoi ?

2.1.3. Quelles précautions doit-on prendre pour l'utilisation de l'un au moins des réactifs ?

2.2. *Dans un ballon bien sec de 250 mL, on introduit 13,8 g d'acide salicylique, 25 mL d'anhydride éthanoïque ainsi que quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Après chauffage à reflux, traitement et purification, on obtient une masse de cristaux $m = 9,0$ g.*

2.2.1. Choisir parmi les montages **SUR LA FEUILLE ANNEXE 1 À RENDRE AVEC LA COPIE** celui qui est utilisé pour la synthèse de l'aspirine au laboratoire. Indiquer le sens de circulation de l'eau de refroidissement dans le réfrigérant.

2.2.2. Pourquoi a-t-on choisi un ballon initialement bien sec ?

2.2.3. Définir et calculer le rendement de la synthèse effectuée. Un tableau d'avancement peut être utile.

3. Contrôle de la qualité de l'aspirine obtenue.

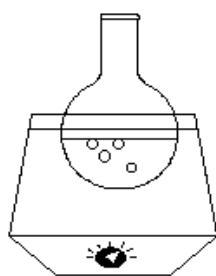
3.1. *On introduit la totalité des cristaux obtenus ($m = 9,0$ g) dans une fiole jaugée de 100,0 mL. On ajoute un peu d'éthanol afin de dissoudre l'aspirine, on complète à l'eau distillée jusqu'au trait de jauge et on agite. On prélève $V_A = 10,0$ mL de cette solution que l'on dose à froid avec une solution d'hydroxyde de sodium (ou soude) de concentration molaire apportée $c_B = 2,5 \times 10^{-1}$ mol.L⁻¹.*

3.1.1. En notant AH l'aspirine, écrire l'équation de la réaction de titrage.

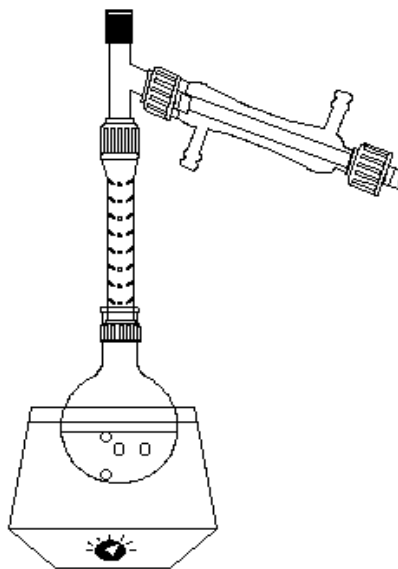
3.1.2. Pourquoi dose-t-on l'aspirine à froid et avec de la soude diluée plutôt qu'à chaud et en présence d'hydroxyde de sodium concentré ?

3.1.3. Sachant que le volume équivalent de solution d'hydroxyde de sodium nécessaire au titrage est égal à 20,0 mL, peut-on considérer que l'aspirine obtenue est pure ?

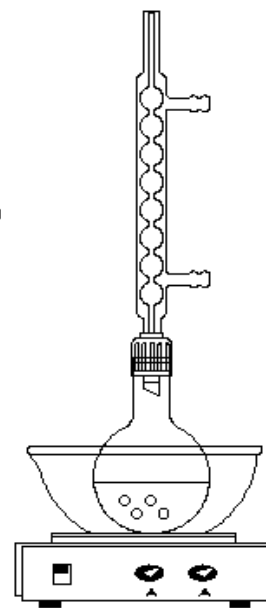
3.2. Donner le principe d'une autre méthode permettant de vérifier la pureté de l'aspirine obtenue.

ANNEXE 1 – À RENDRE AVEC LA COPIE.**EXERCICE 1 - Question 2.4.**

Montage 1



Montage 2

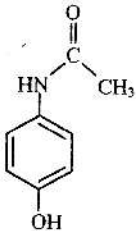
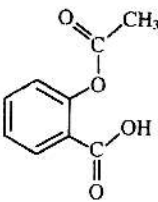
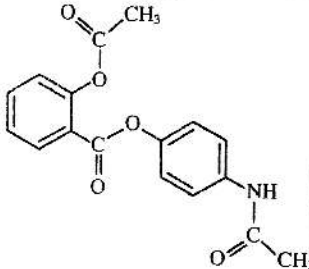
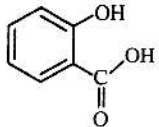


Montage 3

EXERCICE III : UN DI ANTALGIQUE, LE SALIPRAN® (4 points)

Le salipran est un médicament di antalgique utilisé notamment contre la douleur. Le principe actif en est le bénomilate. Ce composé est un ester obtenu à partir de l'aspirine et du paracétamol.

Données :

nom	paracétamol	aspirine	bénomilate	acide salicylique
formule topologique				
formule brute	$C_8H_9O_2N$	$C_9H_8O_4$	$C_{17}H_{15}O_5N$	$C_7H_6O_3$
masse molaire en $g \cdot mol^{-1}$	151	180	313	138
propriété	antalgique	antalgique	di antalgique	antalgique

1. Reconnaissance de fonctions

Sur le document fourni **en annexe 1 à rendre avec la copie**, entourer le groupement hydroxyle dans la formule du paracétamol ; le groupement qui caractérise la fonction acide carboxylique dans la formule de l'aspirine ; les groupements qui caractérisent les deux fonctions ester dans la formule du bénomilate.

2. Synthèse du bénomilate

2.1. D'après le texte, le bénomilate est obtenu à partir du paracétamol et de l'aspirine.

2.1.1. Quel est le nom de la transformation chimique mise en jeu ?

2.1.2. Écrire l'équation de la réaction mise en jeu en utilisant les formules brutes.

2.2. Mode opératoire de la synthèse du bénomilate

Dans un ballon contenant 100 mL d'une solution hydro alcoolique (mélange à 50 pour cent en volume d'eau et d'éthanol), on introduit $m_1 = 18,0$ g d'aspirine, $m_2 = 15,1$ g de paracétamol et on y ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. On chauffe à reflux pendant 30 minutes. Après ce chauffage, on sépare le bénomilate et on le purifie par une méthode appropriée. Après séchage, on obtient une masse m de bénomilate égale à 18,8 g.

2.2.1. Parmi les deux schémas fournis en **annexe 2 à rendre avec la copie**, annoter le montage correspondant à un chauffage à reflux. Y indiquer le sens de circulation de l'eau dans l'élément de verrerie repéré par la flèche.

2.2.2. Pourquoi faut-il chauffer ? Pourquoi à reflux ?

2.2.3. Quel est le rôle de l'acide sulfurique ?

2.2.4. Calculer les quantités de matière initiales des réactifs et montrer que le mélange initial de paracétamol et d'aspirine est stœchiométrique.

2.2.5. Calculer le rendement de la synthèse.

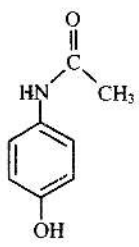
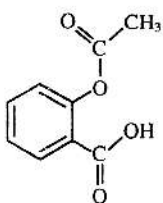
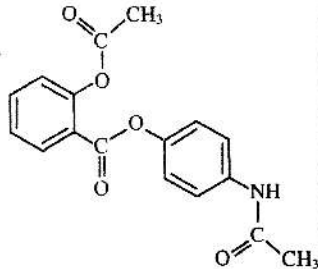
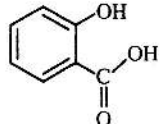
3. Assimilation par l'organisme

Après ingestion du comprimé de salipran, le bénomilate subit une hydrolyse acide des fonctions ester au niveau de l'estomac. Cette hydrolyse libère deux nouveaux principes actifs représentés dans le tableau en début d'exercice.

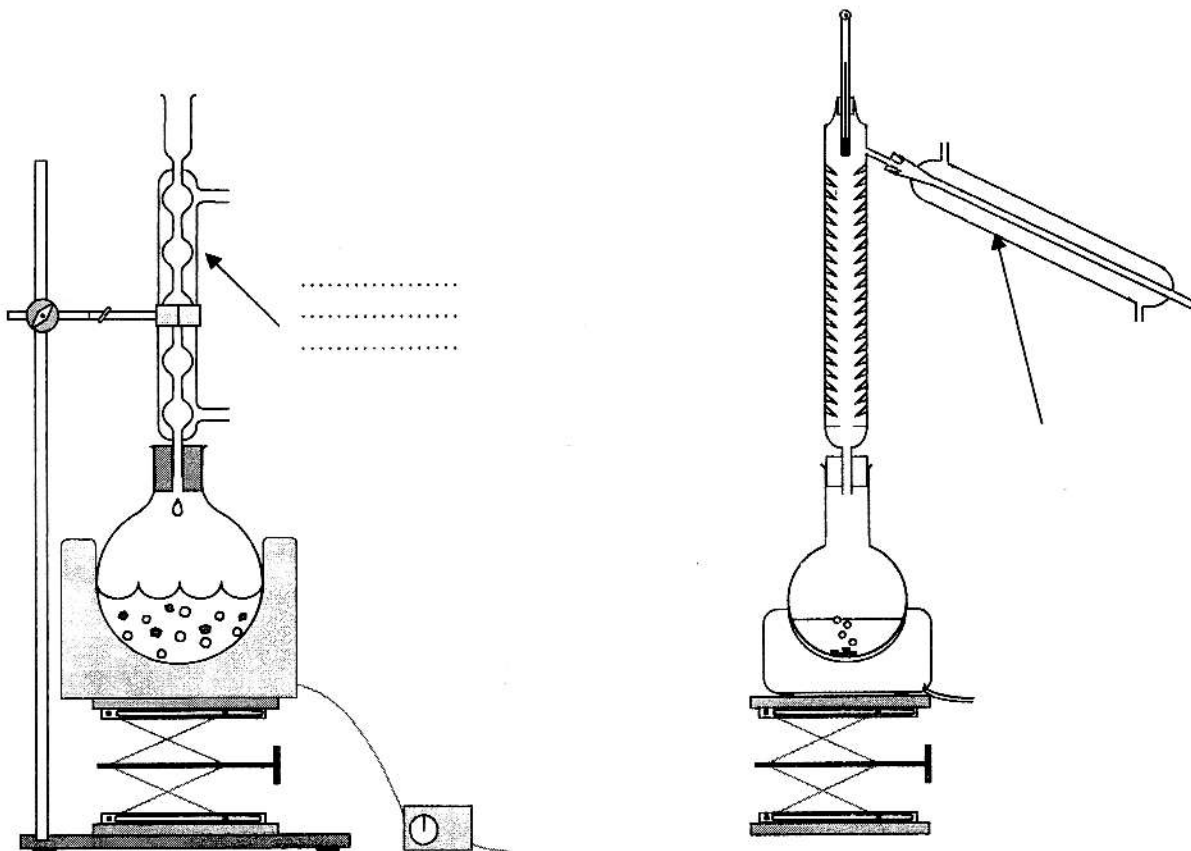
3.1. Quelles sont les deux molécules aux propriétés antalgiques obtenues après hydrolyse acide ?

3.2. Justifier le qualificatif "di antalgique" donné au bénomilate.

Annexe 1 de l'exercice III à rendre avec la copie

nom	paracétamol	aspirine	bénorilate	acide salicylique
formule topologique				

Annexe 2 de l'exercice III à rendre avec la copie



EXERCICE I. TRAITEMENTS D'UNE INFECTION VIRALE (6,5 points)

Pour une infection provoquée par le virus Influenza, deux types de traitements peuvent être prescrits aux patients : les traitements symptomatiques tels que les antipyrétiques (paracétamol, ibuprofène,...) et les traitements antiviraux (oséltamivir, zanamivir,...)

Dans un laboratoire, on reçoit deux comprimés : l'un étant de l' « ibuprofène 100 mg » et l'autre de l' « oséltamivir 75 mg ». Ces médicaments contiennent un principe actif différent et d'autres espèces chimiques appelées excipients. Le principe actif est l'espèce chimique utile au traitement. Par exemple, pour le comprimé « ibuprofène 100 mg », il s'agit de l'ibuprofène.

Dans cet exercice on se propose de vérifier l'identité des deux comprimés, puis de réaliser le dosage pH-métrique de l'ibuprofène et enfin d'étudier quelques propriétés de l'oséltamivir.

Les trois parties de cet exercice sont indépendantes.

1. Identification des comprimés d'ibuprofène et d'oséltamivir

1.1. Analyse chromatographique

On réalise une chromatographie sur couche mince des deux comprimés reçus que l'on nomme arbitrairement A et B. L'éluant utilisé est un mélange complexe de solvants organiques.

Identifier, en justifiant les réponses, les deux comprimés A et B à partir du chromatogramme représenté en **figure 1**.

Dépôt 1 : principe actif du comprimé A

Dépôt 2 : principe actif du comprimé B

Dépôt 3 : ibuprofène de référence

Dépôt 4 : « oséltamivir » de référence

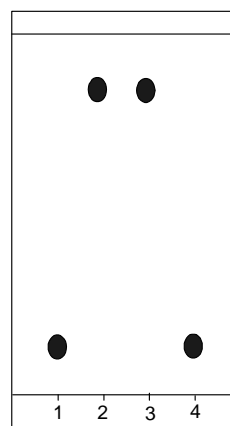


Figure 1. Chromatogramme

1.2. Principe actif

Données :

- masse molaire de l'ibuprofène : $M_i = 206 \text{ g.mol}^{-1}$;

- masse molaire de l'oséltamivir : $M_o = 312 \text{ g.mol}^{-1}$.

Aide au calcul : $\frac{100}{206} = 0,485$; $100 \times 206 = 2,06 \times 10^4$; $\frac{312}{485} = 0,643$; $312 \times 485 = 1,51 \times 10^5$

1.2.1. La masse du comprimé d' « ibuprofène 100 mg » est de 300 mg. Celle du comprimé d' « oséltamivir 75 mg » est de 225 mg. Expliquer la différence entre les masses annoncées et les masses mesurées.

1.2.2. Déterminer la quantité de matière de principe actif contenu dans le comprimé d' « ibuprofène 100 mg ».

1.2.3. Calculer la masse d'oséltamivir correspondant à la même quantité de matière.

1.2.4. Les deux comprimés contiennent-ils la même quantité de matière de leur principe actif ? Justifier.

2. Dosage pH-métrique de l' « ibuprofène »

On souhaite vérifier la masse d'ibuprofène présente dans un comprimé. L'ibuprofène a été synthétisé pour la première fois dans les années 1960. Sa formule correspond à la **figure 2**.

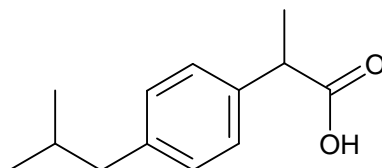


Figure 2. Ibuprofène

2.1. Préparation de la solution aqueuse d'ibuprofène

On broie puis on dissout le comprimé contenant l'ibuprofène dans 30 mL d'éthanol. Les excipients y sont insolubles. On filtre alors sous vide le mélange. Le filtrat, contenant l'ibuprofène dissous, est dilué dans 70 mL d'eau. On obtient une solution S d'ibuprofène dont on admet qu'elle a le même comportement qu'une solution aqueuse.

2.1.1. En utilisant les mots contenus dans le tableau ci-dessous, légendez le schéma de la **FIGURE 3 DE L'ANNEXE EN PAGE 11**.

filtrat	fiole à vide	papier filtre
entonnoir Büchner	excipients solides	vers la trompe à vide

2.1.2. Expliquer pourquoi la filtration sous vide est préférée à la filtration simple.

2.2. Réalisation du dosage pH-métrique de l'ibuprofène

On dose l'ibuprofène contenu dans la solution S à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ($\text{Na}^+ + \text{HO}^-$) de concentration en soluté apporté $c_B = 5,00 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$. La mesure du pH permet de tracer les courbes de la **FIGURE 4 DE L'ANNEXE EN PAGE 11**.

2.2.1. À l'aide de la formule de l'ibuprofène (**figure 2**), expliquer pourquoi il est possible de doser la solution S par une solution d'hydroxyde de sodium.

2.2.2. On note l'ibuprofène AH. Écrire l'équation de la réaction support du dosage.

2.2.3. À l'aide du graphique de la **FIGURE 4 DE L'ANNEXE EN PAGE 11**, justifier qu'aux erreurs de mesure près, le volume versé à l'équivalence est $V_{BE} = 9,4 \text{ mL}$.

2.2.4. Parmi les propositions ci-dessous, choisir, en le justifiant, l'expression littérale correcte pour déterminer la masse effective m d'ibuprofène dans le comprimé où M_i est la masse molaire de l'ibuprofène.

a. $m = \frac{c_B \cdot V_{BE}}{M_i}$ b. $m = \frac{c_B \cdot M_i}{V_{BE}}$ c. $m = \frac{M_i \cdot V_{BE}}{c_B}$ d. $m = c_B \cdot V_{BE} \cdot M_i$

2.2.5. Calculer la masse effective m d'ibuprofène dans le comprimé et conclure.

Aide au calcul : $\frac{5,00 \times 9,4}{2,06} = 23$; $\frac{5,00 \times 2,06}{9,4} = 1,1$; $\frac{2,06 \times 9,4}{5,00} = 3,9$; $2,06 \times 5,00 \times 9,4 = 97$

3. Propriétés de l'oséltamivir

L'oséltamivir a été développé vers 1995. Sa formule semi-développée correspond à la **figure 5**.

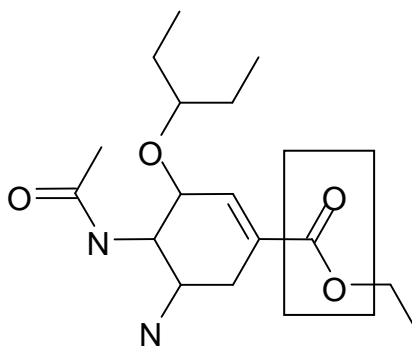


Figure 5. Oséltamivir

Par souci de simplification d'écriture, cette formule sera notée $R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-R_2$.
 R_1 étant un groupe n'intervenant pas dans le sujet et contenant les éléments C, H, O et N.

3.1. Groupes caractéristiques

- 3.1.1. Nommer le groupe caractéristique encadré.
- 3.1.2. Donner la formule semi-développée du groupe R_2 .

3.2. Transformation chimique de l'oséltamivir

L'oséltamivir, une fois ingéré, est transformé par une enzyme en ion carboxylate ; celui-ci agit alors sur le virus. On admet que l'enzyme joue le même rôle que l'ion hydroxyde HO^- sur le groupe caractéristique encadré.

- 3.2.1. Écrire la réaction entre l'oséltamivir (noté $R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-R_2$) et l'ion hydroxyde.
- 3.2.2. Comment se nomme cette réaction ?
- 3.2.3. Donner les deux caractéristiques de la réaction chimique précédente.

3.3. Première étape de la synthèse de l'oséltamivir

En 2005, il a été révélé que l'oséltamivir était produit à partir de l'acide shikimique (voir **figure 6**) contenu dans la badiane chinoise, aussi appelée anis étoilé et cultivée dans le sud de la Chine. Cet acide, qui ne présente aucune activité antivirale, subit de multiples transformations avant de devenir l'oséltamivir. La première étape est une estérification entre l'acide shikimique et l'éthanol.

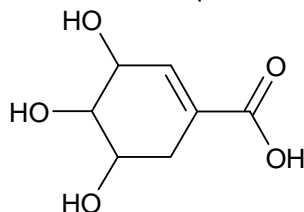


Figure 6. Acide shikimique

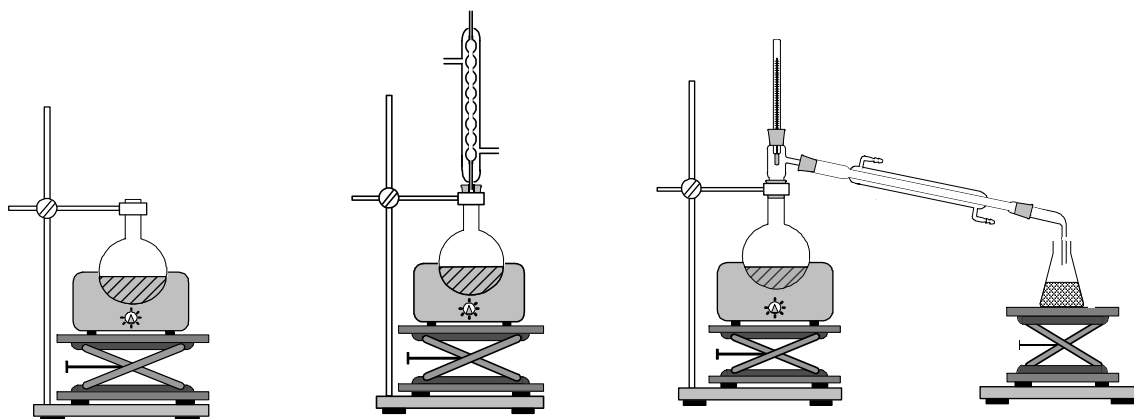
3.3.1. Caractéristiques d'une estérification

- a. Écrire l'équation de la réaction d'estérification entre l'acide shikimique (noté $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$) et l'éthanol, en formule semi-développée.
- b. Citer deux caractéristiques de cette réaction d'estérification.

3.3.2. Synthèse de l'ester

On dissout 200 mg d'acide shikimique dans 10 mL d'éthanol et on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique, ainsi que quelques grains de pierre ponce. On chauffe à reflux le mélange réactionnel.

a. Parmi les trois propositions ci-dessous, choisir le schéma correct correspondant au protocole décrit :



A.

B.

C.

- b. Quel est le rôle du réfrigérant à eau ?
- c. Quel est l'intérêt de chauffer le mélange réactionnel ?
- d. Quel est l'intérêt d'ajouter de l'acide sulfurique ?

3.3.3. Rôles de l'éthanol

a. Parmi les propositions ci-dessous, choisir la (ou les) réponse(s) correctes relatives au(x) rôle(s) joué(s) par l'éthanol :

A. catalyseur

B. réactif

C. solvant

- b. Quel est l'intérêt d'utiliser l'éthanol en excès sur l'état d'équilibre du système ?
- c. Une réaction est-elle possible entre deux groupes caractéristiques de deux molécules d'acide shikimique ? Justifier.

ANNEXE DE L'EXERCICE I

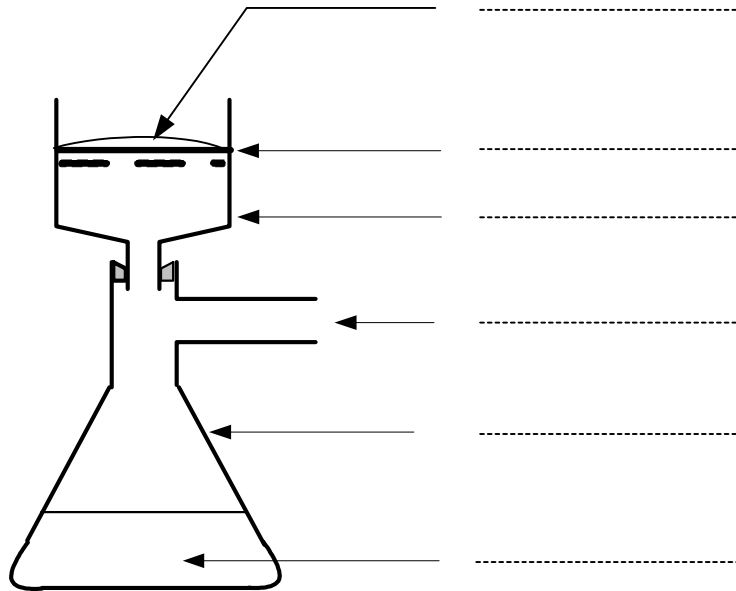


Figure 3. Schéma du montage de filtration sous vide

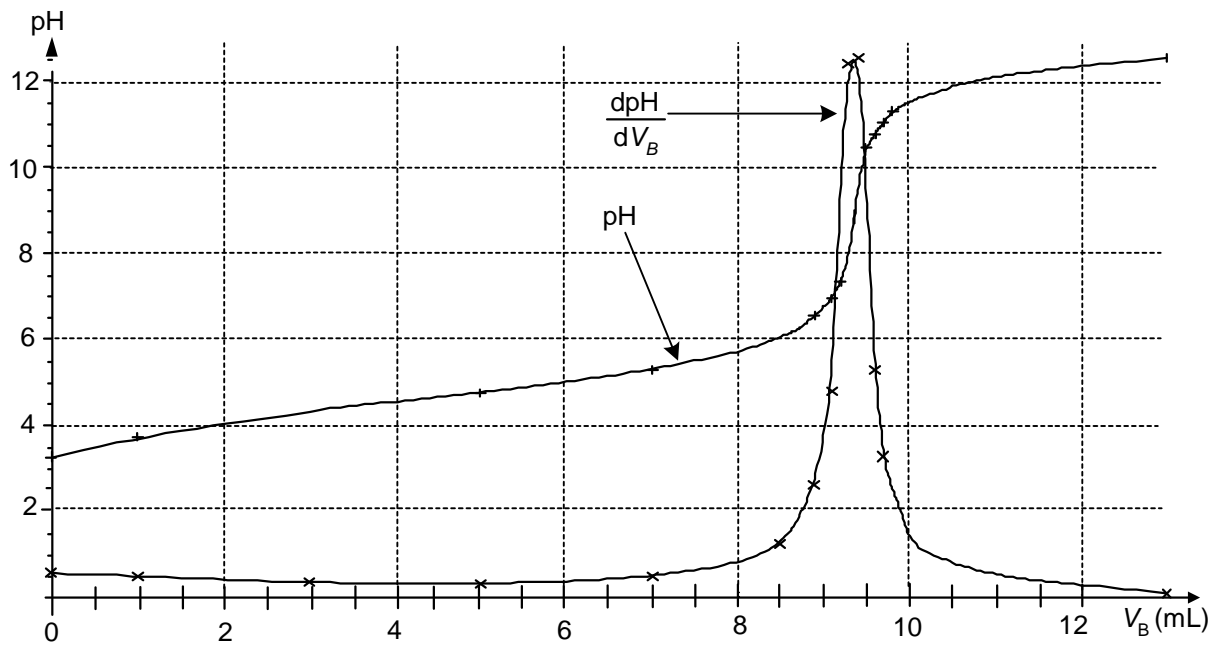


Figure 4. Évolution du pH de la solution et de sa dérivée au cours du dosage