Exercice I. TRAITEMENTS D'UNE INFECTION VIRALE (6,5 points)
Bac S Métropole rattrapage 09/2010 Calculatrice interdite

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 de l'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 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

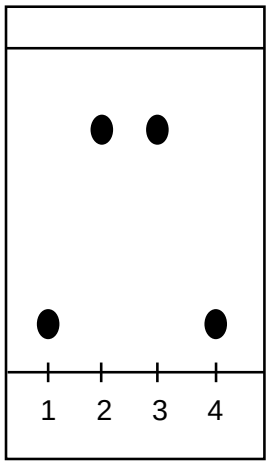


Figure 1. chromatogramme

1.2. Principe actif
Données :
- masse molaire de l'ibuprofène : M_i = 206 g.mol^{-1} ;
- masse molaire de l'oséltamivir : M_o = 312 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.**

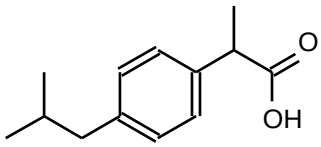


Figure 2. Ibuprofène

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, légender le schéma de la **FIGURE 3 DE L'ANNEXE.**

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 ($Na^+ + HO^-$) de concentration en soluté apporté $c_B = 5{,}00 \times 10^{-2}$ mol.L^{-1}. La mesure du pH permet de tracer les courbes de la **FIGURE 4 DE L'ANNEXE**.

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**, justifier qu'aux erreurs de mesure près, le volume versé à l'équivalence est $V_{BE} = 9{,}4$ 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. $m = \dfrac{c_B.V_{BE}}{M_i}$ b. $m = \dfrac{c_B.M_i}{V_{BE}}$ c. $m = \dfrac{M_i.V_{BE}}{c_B}$ d. $m = c_B.V_{BE}.M_i$

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

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

3. Propriétés de l'oséltamivir

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

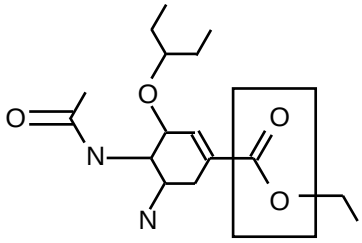


Figure 5. Oséltamivir

Par souci de simplification d'écriture, cette formule sera notée $R_1 - \overset{\overset{O}{\|}}{C} - O - R_2$.
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 $R_1 - \overset{\overset{O}{\|}}{C} - O - R_2$) et l'ion hydroxyde.

3.2.2. Comment nomme-t-on 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.

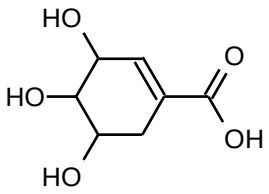


Figure 6. Acide shikimique

3.3.1. Caractéristiques d'une estérification

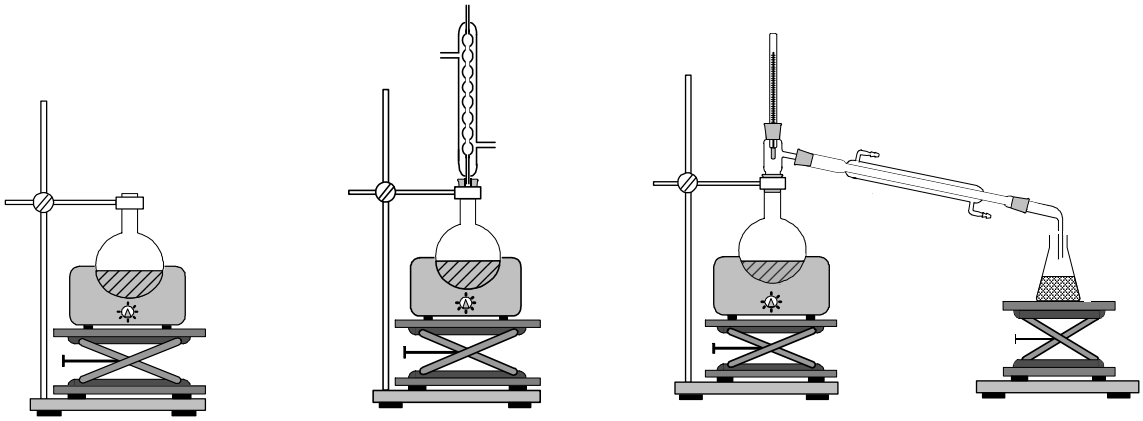
a. Écrire l'équation de la réaction d'estérification entre l'acide shikimique (noté $R - \overset{\overset{O}{\|}}{C} - OH$) et l'éthanol, en formule semi-développée.

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) correcte(s) relative(s) 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 À RENDRE AVEC LA COPIE

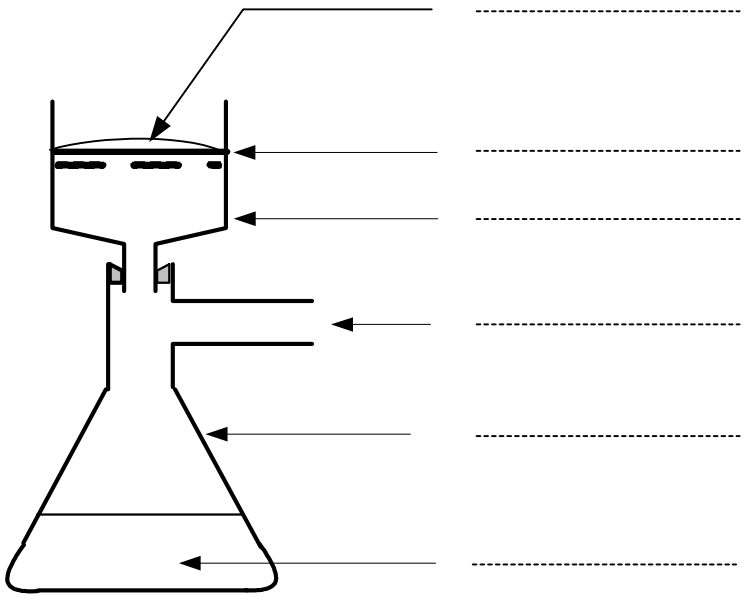


Figure 3. Schéma du montage de filtration sous vide

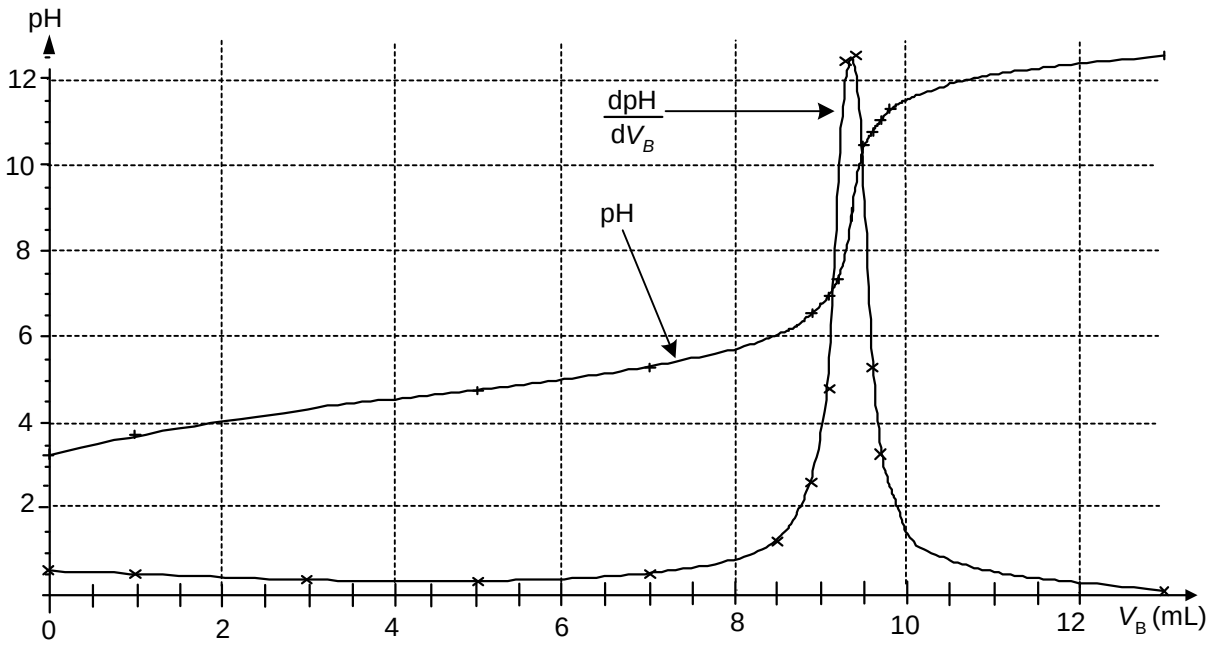


Figure 4. Évolution du pH de la solution et de sa dérivée au cours du dosage