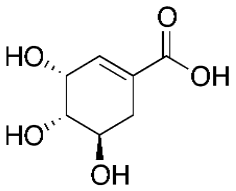
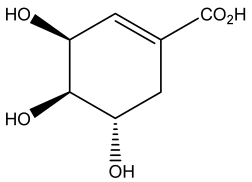
Partie I. Synthèse industrielle du phosphate d'oséltamivir

Q31. Non superposable à son image par un miroir plan, l'acide shikimique est un composé chiral. Son énantiomère figure ci-dessous à droite.



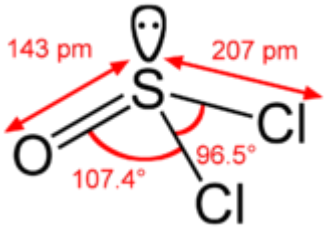
Acide shikimique

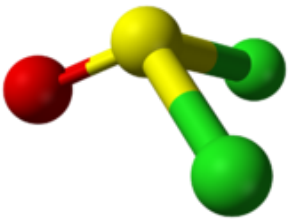


Q32. Groupes caractéristiques de l'acide shikimique : 3 fonctions alcool secondaires, une fonction acide carboxylique, et une fonction alcène.

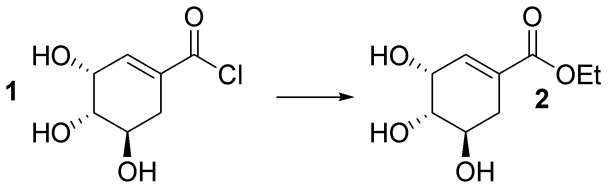
Q33. Bande ① 1700 cm^{-1}, C=O acide conjugué ;
Bande ② vers 1650 cm^{-1}, alcène conjugué.

Q34. $SOCl_2$: 2*7 + 6 + 6 = 26 électrons de valence à placer, soit 13 doublets.
VSEPR : AX3E1 autour de l'atome de soufre, soit une structure pyramidale, écrasée par le doublet non liant du soufre => 109° > OSCl > ClSCl.
Molécule polaire car $\chi(O) > \chi(Cl) > \chi(S)$: le soufre est le pole positif, et le barycentre des charges négatives est approximativement au centre du triangle O-Cl-Cl.



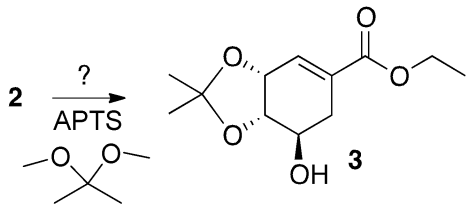


Q35. Le composé **1** est le chlorure de l'acide shikimique formé par réaction avec $SOCl_2$, **2** est l'ester éthylique, obtenu par un mécanisme d'addition-élimination, avec départ de HCl.



Q36. La fonction créée lors la formation du produit **3** à partir de **2** est une fonction acétal, obtenue classiquement par réaction du diol *syn* **2** avec de la propanone en catalyse acide (APTS), éventuellement avec un entrainement hétéroazéotropique de l'eau (Dean Stark).

Autre possibilité : utilisation du diméthylacétal de la propanone :

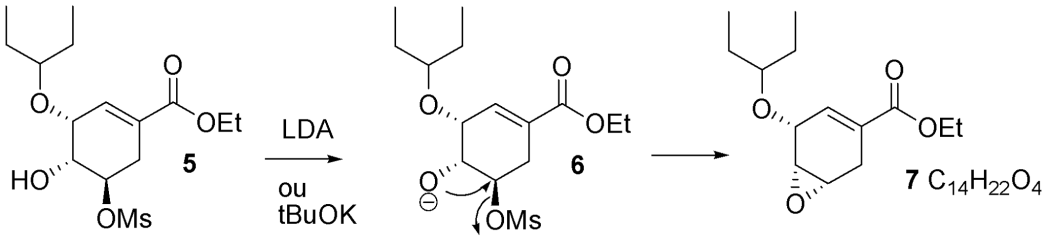


+ 2 CH_3OH

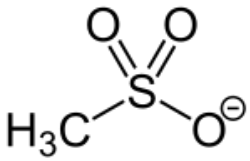
Q37. **E**quation de réaction de synthèse du mésylate **4** : la triéthylamine, base faible, capte le proton libéré par la réaction.

$$R\text{-}OH_{(3)} + CH_3SO_2Cl + NEt_3 = R\text{-}OMs_{(4)} + H\text{-}NEt_3^+, Cl^-$$

Q38. L'intermédiaire **6** est l'alcoolate correspondant à 5, il peut être obtenu par traitement avec une base forte de pKa supérieur au couple modèle de la table : CH_3OH / CH_3O^- (15,5). On peut proposer le LDA = Li+, N-$(IPr)_2^-$
Remarque : une base faible suffit à réaliser la transformation : la synthèse de Karpf-Trussardi utilise $KHCO_3$ (pKa = 10,3)



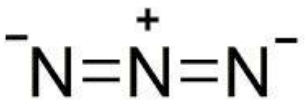
Q39. Le mésylate **4** est un bon nucléofuge, le couple CH_3SO_3H / $CH_3SO_3^-$ = MsO^- a un pKa voisin de -8. MsO^- est donc bien la base conjuguée d'un acide fort, stabilisée par mésomèrie.



Doc. 11 : « La labilité du nucléofuge est corrélée à la stabilité de celui-ci, un bon nucléofuge correspondant toujours à la base conjuguée d'un acide fort »
Un meilleur nucléofuge correspondant *a priori* à la base conjuguée d'un acide encore plus fort, le groupe triflate –O-SO_2-CF_3 aurait pu également être utilisé, la base conjuguée $CF_3SO_3^-$étant stabilisée par effet –I des fluors. Le triflate est toutefois plus onéreux…

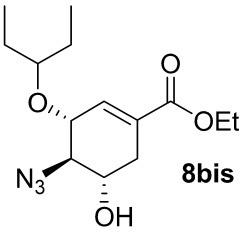
Q40. **7** est formé par SN intramoléculaire, le nucléophile $-O^-$ attaque en anti du groupement partant (il est situé en anti)

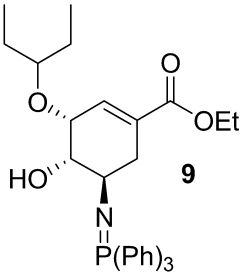
Q41. Formes mésomères limites de l'ion azoture, N_3^- : 3*5+1 = 16 électrons, 8 doublets.



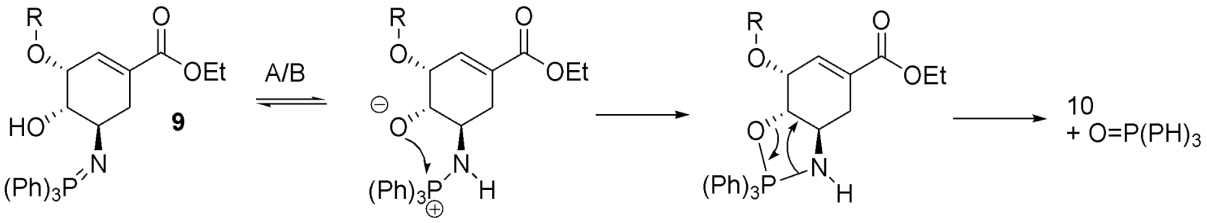
La plus contributive à la forme réelle :

Q42. **L**'isomère **8bis** provient de l'attaque de l'azoture sur le carbone le plus encombré de l'époxyde :

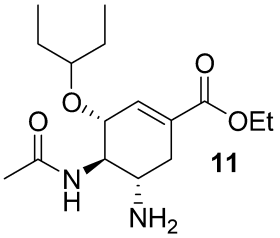




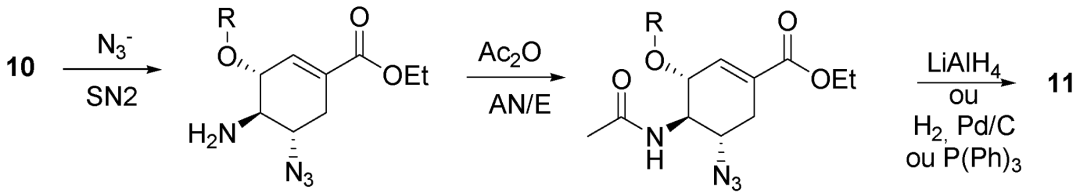
Q43.44 **L**'intermédiaire **9** est un iminophosphorane, l'hydrolyse se fait ici intramoléculairement avec le groupe alcool du carbone adjacent, conduisant à l'imine **10**.



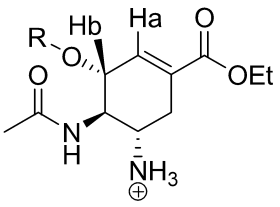
Q45. Le composé **11** est l'amine primaire, traitée par l'acide phosphorique H_3PO_4, elle donne le phosphate d'ammonium correspondant.



Q46. L'utilisation de l'ammoniac NH_3 sur l'aziridine **10** risquerait de conduire à un mélange de RNH_2 = **11**, et de R_2NH par polyalkylation, même si l'encombrement stérique devrait limiter ce problème.
On peut proposer une séquence réactionnelle utilisant à nouveau l'azoture :

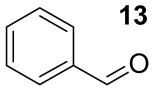


Q47. δ = 6,87 ppm correspond au proton éthylènique Ha en couplage ^3J avec Hb, la constante de couplage faible étant du à la géométrie : angle dièdre HaCHb = 30°)

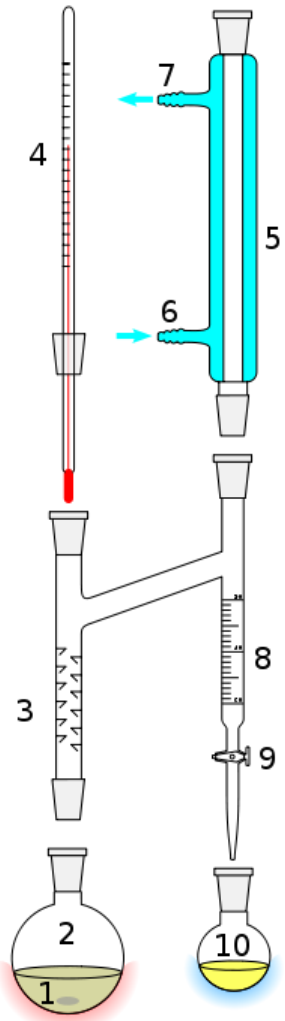


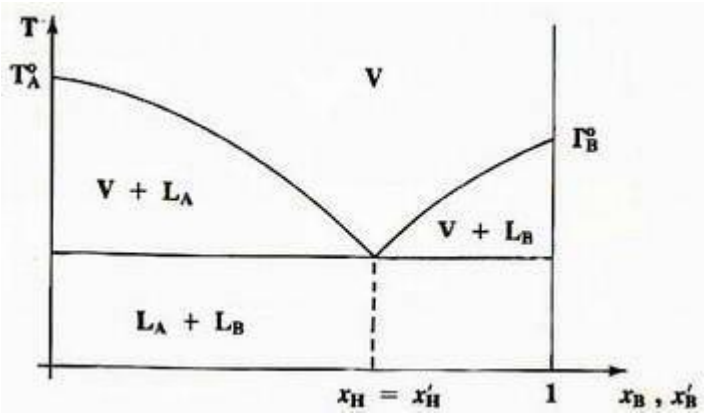
Partie II. Modification de Karpf et Trussardi

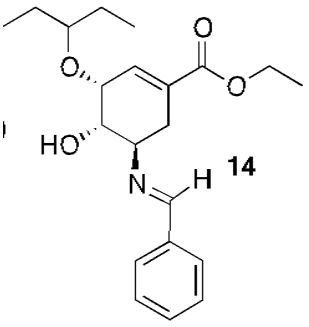
Q48. Le réactif **13** permettant d'obtenir l'imine **14** est le benzaldéhyde.



Distillation hétéroazéotropique : en présence d'un solvant organique non miscible à l'eau, le chauffage à T_H avec un montage de Dean-Stark permet d'éliminer l'eau du mélange réactionnel au fur et à mesure de sa formation, assurant ainsi un déplacement de l'équilibre vers la formation de **14**.

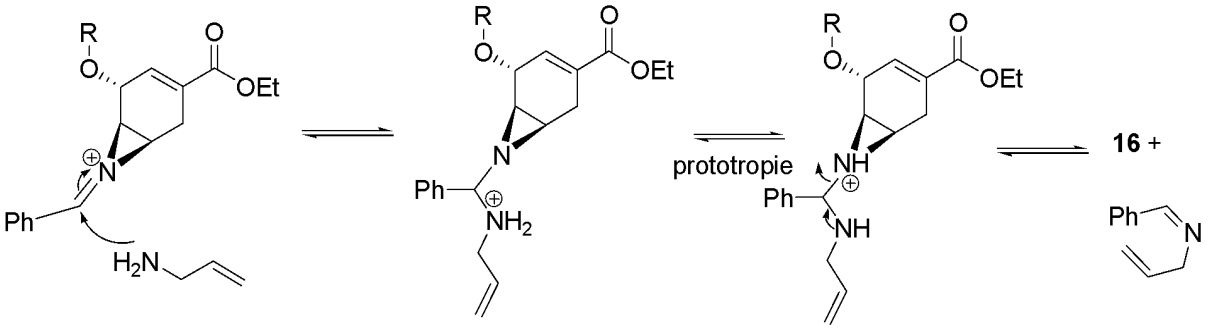




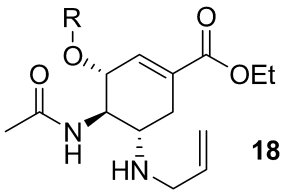


Q49. Double liaison carbone–azote de l'imine **14** : en configuration E, les groupes prioritaires sont de part et d'autre de C=N.

Q50. La formation de l'aziridine **16** à partir de l'intermédiaire **15** correspond à une trans-imination :



Q51. **L**e produit **18** est l'amide correspondant à **17**.



18