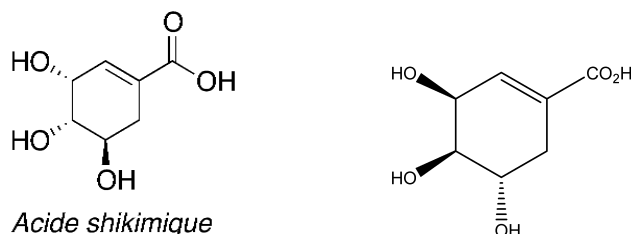


Partie I. Synthèse industrielle du phosphate d'oséltamivir

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



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.

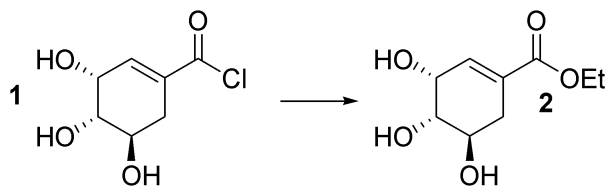
Q34. SOCl_2 : $2 \times 7 + 6 + 6 = 26$ électrons de valence à placer, soit 13 doublets.

VSEPR : AX₃E₁ autour de l'atome de soufre, soit une structure pyramidale, écrasée par le doublet non liant du soufre $\Rightarrow 109^\circ > \text{OSCl} > \text{ClSCl}$.

Molécule polaire car $\chi(\text{O}) > \chi(\text{Cl}) > \chi(\text{S})$: le soufre est le pôle positif, et le barycentre des charges négatives est approximativement au centre du triangle O-Cl-Cl.

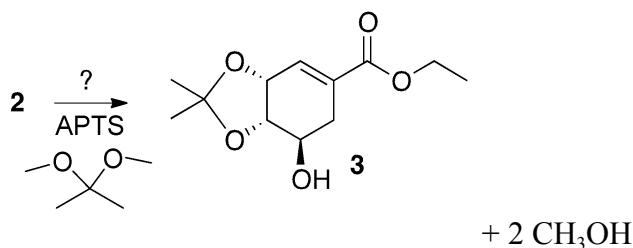


Q35. Le composé **1** est le chlorure de l'acide shikimique formé par réaction avec SOCl_2 , **2** est l'ester éthylique, obtenu par un mécanisme d'addition-élimination, avec départ de HCl.

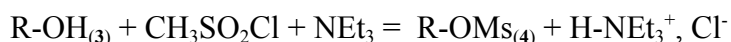


Q36. La fonction créée lors la formation du produit **3** à partir de **2** est une fonction acétal, obtenue classiquement par réaction du diol *syn* **2** avec de la propanone en catalyse acide (APTS), éventuellement avec un entraînement hétéroazéotropique de l'eau (Dean Stark).

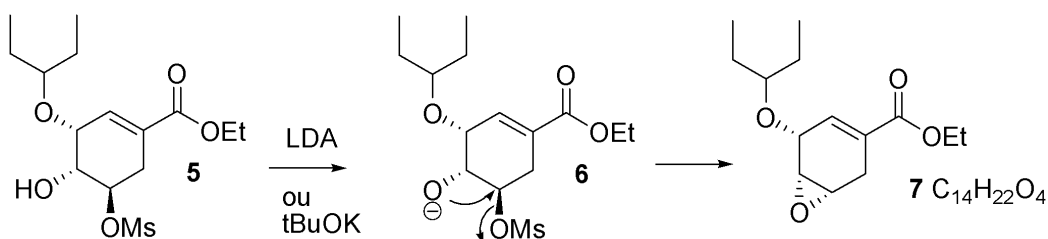
Autre possibilité : utilisation du diméthylacétal de la propanone :



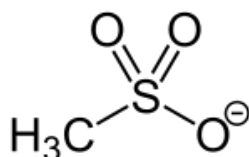
Q37. Equation de réaction de synthèse du mésylate **4** : la triéthylamine, base faible, capte le proton libéré par la réaction.



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 mésomérie.

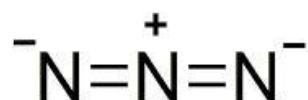


Doc. 11 : « La labilité du nucléofuge est corrélée à la stabilité de celui-ci, un bon nucléofuge correspondant toujours à la base conjuguée d'un acide fort »

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...

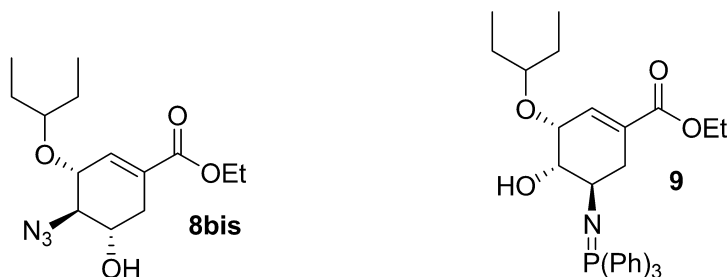
Q40. **7** est formé par SN intramoléculaire, le nucléophile $-O^-$ attaque en anti du groupement partant (il est situé en anti)

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

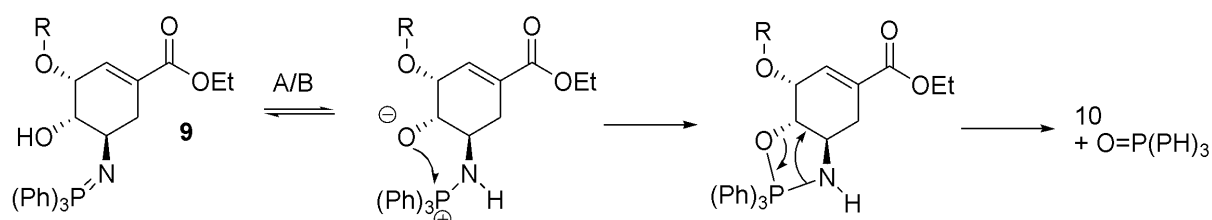


La plus contributive à la forme réelle :

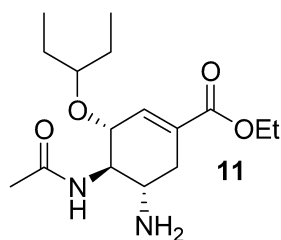
Q42. L'isomère **8bis** provient de l'attaque de l'azoture sur le carbone le plus encombré de l'époxyde :



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**.

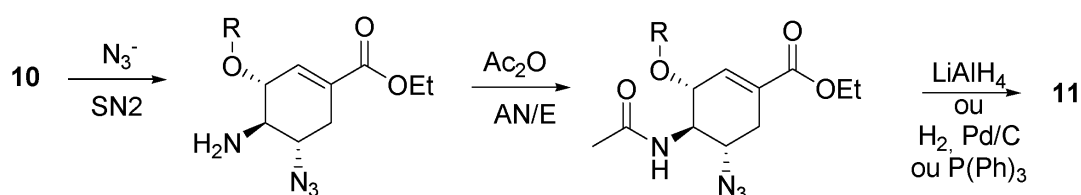


Q45. Le composé **11** est l'amine primaire, traitée par l'acide phosphorique H_3PO_4 , elle donne le phosphate d'ammonium correspondant.

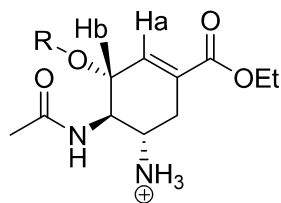


Q46. L'utilisation de l'ammoniac NH_3 sur l'aziridine **10** risquerait de conduire à un mélange de $\text{RNH}_2 = \mathbf{11}$, et de R_2NH par polyalkylation, même si l'encombrement stérique devrait limiter ce problème.

On peut proposer une séquence réactionnelle utilisant à nouveau l'azoture :

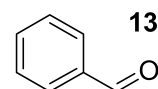


Q47. $\delta = 6,87$ ppm correspond au proton éthylénique Ha en couplage 3J avec Hb, la constante de couplage faible étant due à la géométrie : angle dièdre HaCHb = 30°)

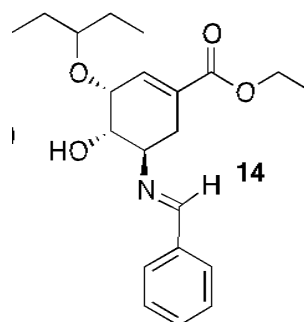
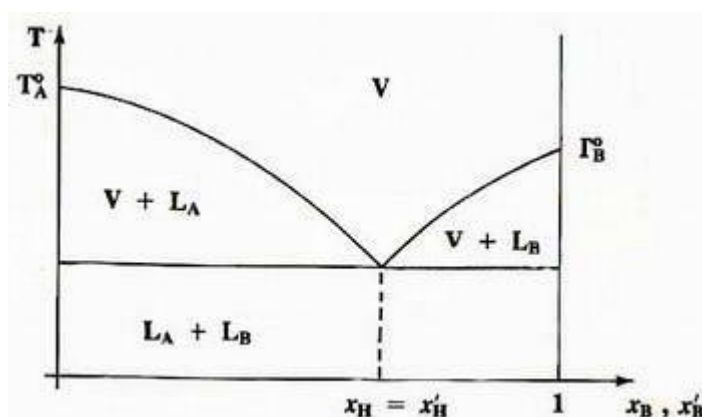
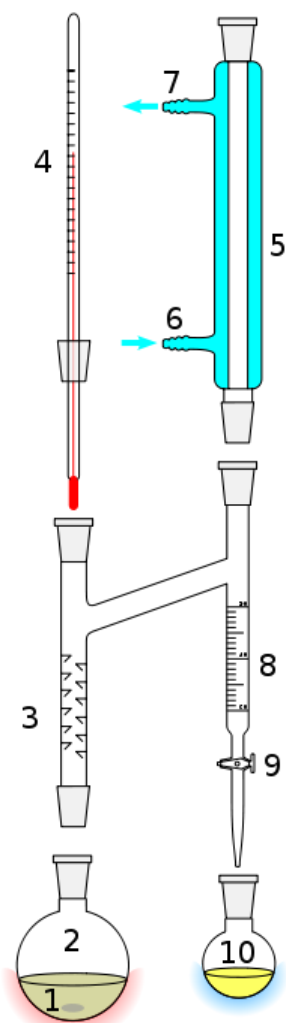


Partie II. Modification de Karpf et Trussardi

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

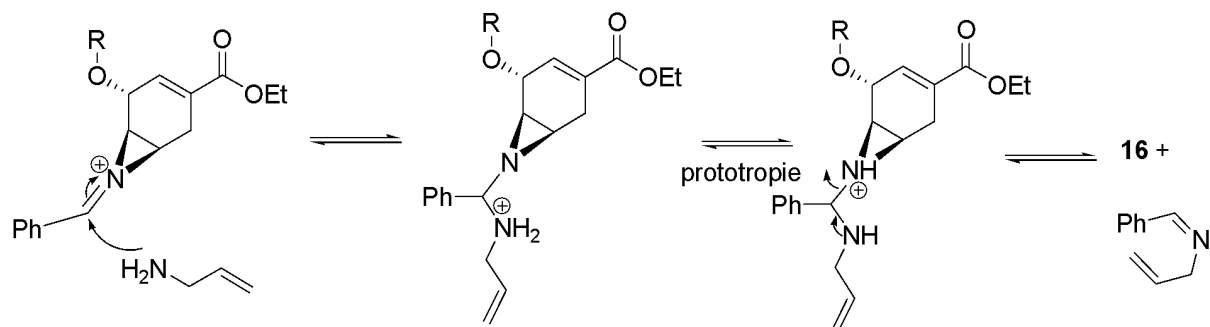


Distillation hétéroazéotropique : en présence d'un solvant organique non miscible à l'eau, le chauffage à T_H avec un montage de Dean-Stark permet d'éliminer l'eau du mélange réactionnel au fur et à mesure de sa formation, assurant ainsi un déplacement de l'équilibre vers la formation de **14**.



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. Le produit **18** est l'amide correspondant à **17**.

