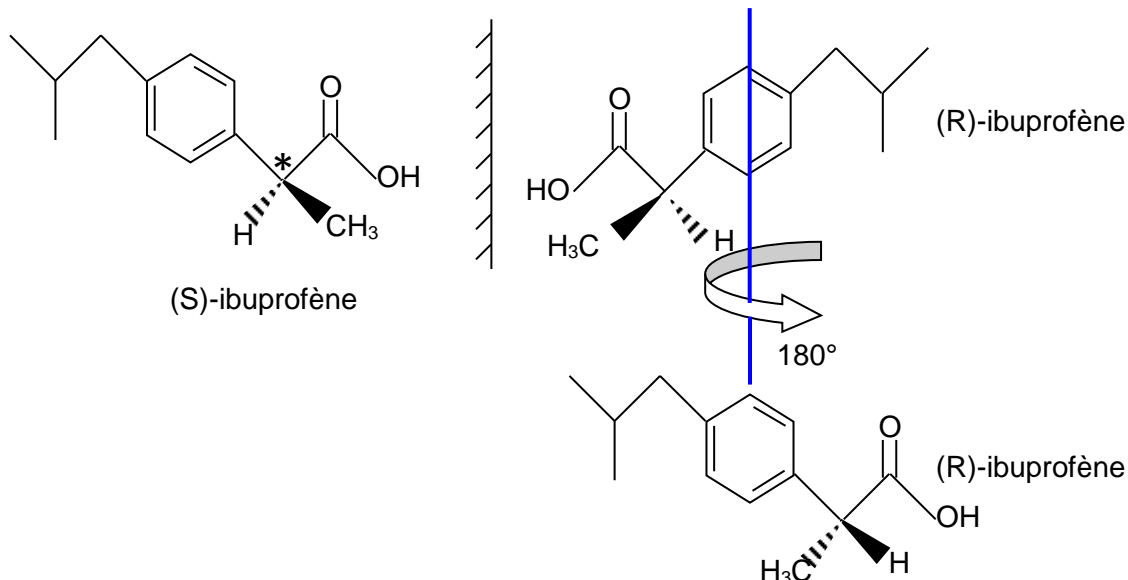


## EXERCICE II - SÉPARER LES ÉNANTIOMÈRES DE L'IBUPROFÈNE (9 points)

**1. Mélange racémique présent dans l'ibuprofène®**

**1.1.** Ces deux molécules contiennent un atome de carbone asymétrique (lié à 4 substituants différents) repéré par un astérisque ci-après. Elles sont chirales.

On représente l'image dans un miroir plan du (S)-ibuprofène, puis on lui fait subir une rotation de 180°. Ainsi on remarque mieux que cette image est le (R)-ibuprofène.



Le (R)-ibuprofène et le (S) ibuprofène forment un couple d'énantiomères.

**1.2.** L'introduction indique que l'ibuprofène est un mélange équimolaire des deux énantiomères (R) et (S). L'ibuprofène constitue un mélange est racémique : on a  $n_R = n_S$

$$\text{Donc } n_R - n_S = 0 \text{ alors } ee = \left| \frac{n_R - n_S}{n_R + n_S} \right| = 0 \text{ \%}.$$

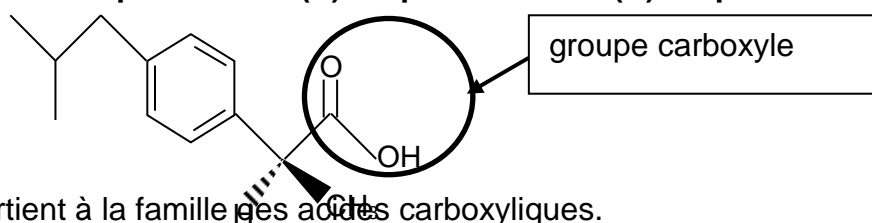
**1.3.** Pour un médicament énantiomériquement pur, l'un des deux énantiomères (S, par exemple) est absent alors  $ee = \left| \frac{n_R}{n_R} \right| \times 100 = 100 \text{ \%}$ .

**1.4.** Parmi les méthodes classiques de séparation des espèces chimiques, on peut citer l'extraction liquide-liquide et la distillation fractionnée.

Ces techniques reposent sur le fait que les constituants du mélange ont des propriétés physiques différentes (solubilité ou température d'ébullition); or ici les deux molécules, énantiomères, possèdent les mêmes propriétés physiques elles ne peuvent donc pas être séparées

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

### 2.1.



Le (S)-ibuprofène appartient à la famille des acides carboxyliques.

**2.2.** C'est le groupe caractéristique qui est modifié lors de l'estérification. L'atome d'H du groupe carboxyle COOH est substitué par une chaîne carbonée issue de l'alcool. Le groupe "carboxyle" est transformé en groupe "ester".

**2.3.** L'enzyme CRL7 permet de diminuer la durée de la réaction d'estérification. Il s'agit donc d'un catalyseur qui étant régénéré en fin de réaction n'apparaît pas dans l'équation de la réaction.

**2.4.** La quantité d'ibuprofène introduite dans le mélange réactionnel est de 0,100 mmol et comme il s'agit d'un mélange racémique alors  $n_R = n_S = 0,050$  mmol.

Après 12 h,

- le (R)-ibuprofène n'a pas réagi donc  $n_R = 0,050$  mmol
- il reste du (S)-ibuprofène :  $n_S = 0,012$  mmol de (S)-ibuprofène (la réaction d'estérification est limitée).

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

$$\text{Ainsi } ee = \frac{|0,050 - 0,012|}{0,050 + 0,012} \times 100 = 61 \% \quad \text{le mélange s'est enrichi en (R)-ibuprofène}$$

**2.5.** Lors de l'étape 2, il reste 0,012 mmol de (S) ibuprofène et on en avait introduit initialement 0,050 mmol. On en déduit que  $0,050 - 0,012 = 0,038$  mmol de (S)-ibuprofène a réagi avec l'alcool pour donner l'ester.

Comme les coefficients stœchiométriques de la réaction sont tous égaux à 1, on en déduit que la quantité d'ester du (S)-ibuprofène obtenue est 0,038 mmol.

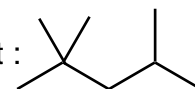
Lors de l'étape 4, l'ester est intégralement transformé en (S)-ibuprofène, alors on peut espérer récupérer 0,038 mmol de (S)-ibuprofène.

**2.6.** Si la réaction d'estérification était totale, on obtiendrait 0,050 mmol d'ester du (S)-ibuprofène et le mélange réactionnel, à l'issue de l'étape 2, ne contiendrait plus de (S)-

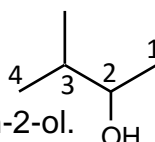
$$\text{ibuprofène alors } ee = \frac{|0,050 - 0|}{0,050 + 0} \times 100 = 100 \%.$$

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

**3.1.** L'isooctane est appelé 2,2,4-triméthylpentane dont la formule topologique est :



La formule topologique de l'isoamylol est indiquée :



En nomenclature officielle, il se nomme 3-méthylbutan-2-ol.

Explications non demandées : La chaîne carbonée la plus longue contenant la fonction OH est formée par 4 atomes de carbone. On numérote la chaîne afin de minimiser l'indice de l'atome de carbone porteur du groupe fonctionnel OH.

3.2. Série de mesures n°1 : L'hypothèse testée est « Le solvant organique utilisé joue-t-il un rôle sur l'excès énantiomérique ? ».

Série de mesures n°2 : « L'alcool utilisé joue-t-il un rôle sur l'ee ? »

Série de mesures n°3 : « Le ratio molaire joue-t-il un rôle sur l'ee ? »

Série de mesures n°4 : « La température joue-t-elle un rôle sur l'ee ? »

3.3. La série de mesures n°2 montre un excès énantiomérique nul lors de l'utilisation du 2-méthylbutan-2-ol. Comme vu précédemment si ee = 0 %, c'est que les énantiomères n'ont pas été séparés.

Dans le 2-méthylbutan-2-ol, on constate que l'atome de carbone porteur du groupement hydroxyle OH est lié à 3 autres atomes de carbone. Il s'agit d'un alcool tertiaire.

Il semble que la séparation des énantiomères ne puissent pas être réalisées avec des alcools tertiaires.

Pour conforter ce résultat, il faudrait utiliser le même protocole que pour la série de mesures n°2 mais en utilisant un autre alcool tertiaire. Et vérifier si ee = 0 %.

3.4. On recherche un excès énantiomérique le plus élevé possible qui traduit une séparation efficace des énantiomères.

- Le solvant le plus efficace (ee = 94%) est l'**isooctane** comme le montre la série de mesures n°1.
- L'alcool le plus adapté (ee = 94%) est l'**isooctanol** comme le montre la série de mesures n°2.
- Le ratio molaire  $\frac{n_{\text{alcool}}}{n_{\text{ibuprofène}}}$  qui donne le meilleur résultat est égal à **10** comme le montre la série de mesures n°3.
- La température à laquelle il est souhaitable de mener la réaction est de 50°C comme le montre la série de mesures n°4.

3.5. On utilise l'isooctanol C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O de masse volumique  $\rho = 0,832 \text{ g.mL}^{-1}$ .

On a un ratio molaire  $\frac{n_{\text{alcool}}}{n_{\text{ibuprofène}}} = 10$ , soit  $n_{\text{alcool}} = 10.n_{\text{ibuprofène}}$

Les expériences ont été réalisées avec  $n_{\text{ibuprofène}} = 0,100 \text{ mmol}$ .

Ainsi on cherche le volume d'alcool qui correspond à une quantité de matière  $n_{\text{alcool}} = 1,000 \text{ mmol}$ .

$$n = \frac{m}{M} \text{ avec } m = \rho.V \text{ alors } n = \frac{\rho.V}{M}$$

$$\text{On obtient } V = \frac{n.M}{\rho}$$

masse molaire de l'isooctanol est  $M = 8M_C + 18M_H + M_O$

$$M = (8 \times 12,0) + (18 \times 1,0) + (1 \times 16,0) = 130 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$V = \frac{1,000 \times 10^{-3} \times 130}{0,832} = \mathbf{0,156 \text{ mL}}$$