

Capes externe 2014 (session extra) : corrigé

Du principe actif d'un médicament à sa formulation et son action

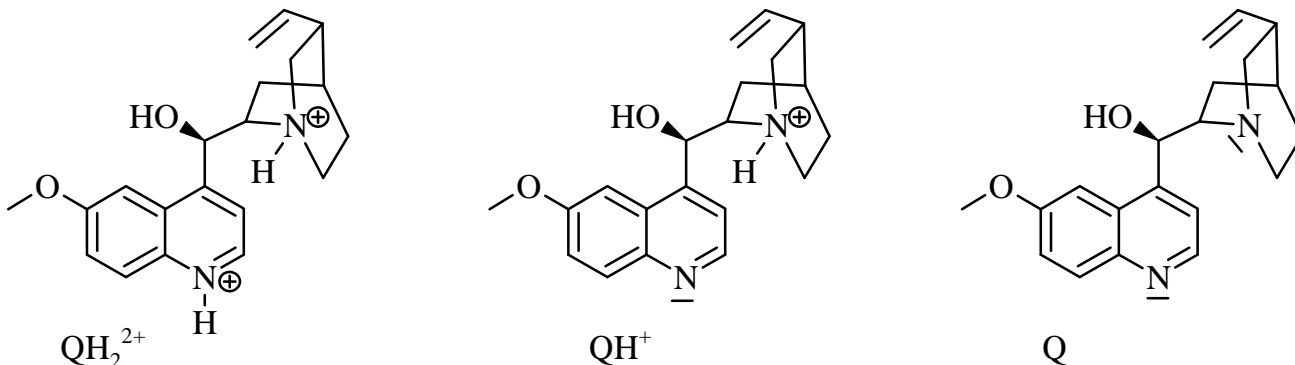
A. Extraction et synthèse de principes actifs

Traitements contre le paludisme : de la quinine aux trioxaquinines

A.I. Quinine et chloroquine

A.I.1. Extraction de la quinine

1. « Antipyrétique » : substance qui **permet de lutter contre la fièvre**.
2. On identifie une fonction **amine aromatique** ($pK_{a1} = 5,1$) et une fonction **amine tertiaire** ($pK_{a2} = 9,7$).



3. Analyse de protocole

Principe

La quinine se trouve **en milieu basique sous forme moléculaire Q** et est donc très soluble en phase organique et peu en phase aqueuse (hydrophobie due aux atomes de carbone). **En milieu acide, elle se trouve sous forme cationique QH₂²⁺** très soluble en phase aqueuse et nettement moins en phase organique.

L'écorce est traitée par de la soude. On obtient donc une solution aqueuse contenant Q et des impuretés.

Cette solution est extraite par du DCM (Dichlorométhane ou CH₂Cl₂). Q étant nettement plus soluble dans le DCM passe en phase organique avec des impuretés (avec un peu de chance il y en a moins qu'avant...).

Étape 1 : la solution DCM + Q + impuretés est extraite par une solution aqueuse acide. Q est protonée en QH₂²⁺ et passe en solution aqueuse. On décante et on isole la phase aqueuse. On ré-extrait une deuxième fois pour augmenter le rendement et on réunit les phases aqueuses.

Le lavage de ces phases aqueuses, permet d'enlever des impuretés plus solubles dans le DCM.

Étape 2 : on passe en milieu basique donc on ajoute de la soude pour neutraliser. QH₂²⁺ se transforme en Q, molécule neutre moins soluble dans l'eau d'où le précipité blanc.

Étape 3 : si on ajoute du DCM, Q se solubilise mieux dans le DCM d'où le mot extraction encore une fois.

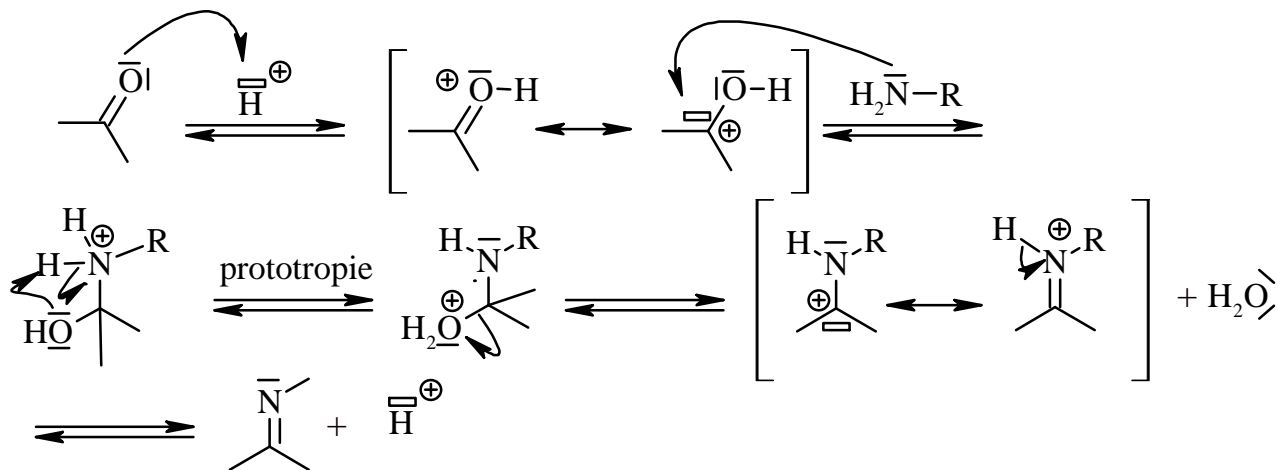
Bref à chaque fois que la quinine change de phase, elle laisse derrière elle des impuretés.

4. Objectifs de l'étape 4 : sécher la phase organique puis après filtration évaporer le solvant organique.

A.I.2. Synthèse de la chloroquine

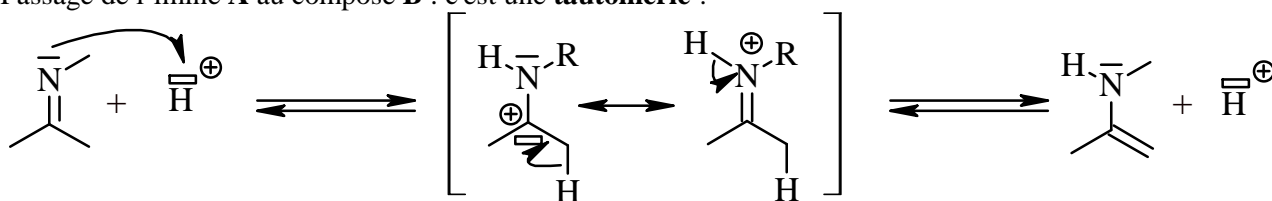
A.I.2.1. Préparation de l'imine A

5. Formation de A : mécanisme sur une molécule modèle Me-CO-Me

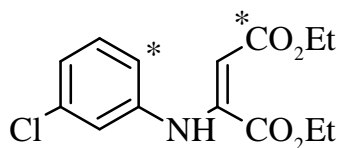


6. Si le pH est trop faible, l'amine est protonée donc plus nucléophile. Si le pH est trop élevé, la fonction C=O n'est plus activée donc peu électrophile. Dans les deux cas, la vitesse de la réaction devient très faible.

7. Passage de l'imine A au composé B : c'est une tautomérie !

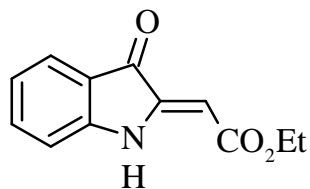


A.I.2.2. Étape B → C



8. Les atomes qui se lient sont marqués par * :

9. $C \rightleftharpoons C'$ est une tautomérie céto-énolique.



10. D = . C'est l'autre COOEt qui a réagi.

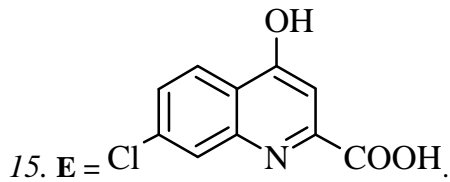
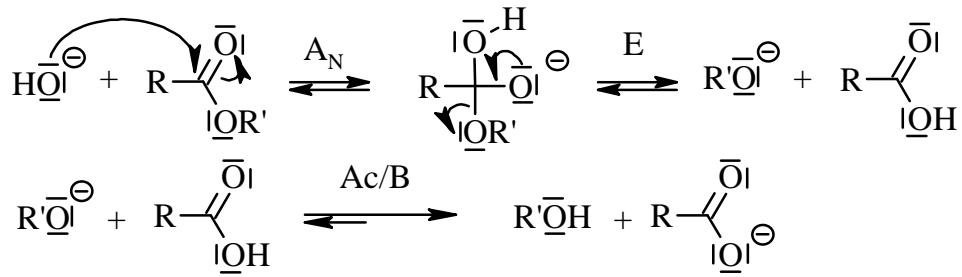
11. Acide acétique « glacial » = acide pur.

12. Voir cahier de TP.

A.I.2.3. Étape C → E

13. Traitement de C par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium au reflux du solvant = saponification.

14. Cours : $A_N + E$ suivi d'une neutralisation acide.

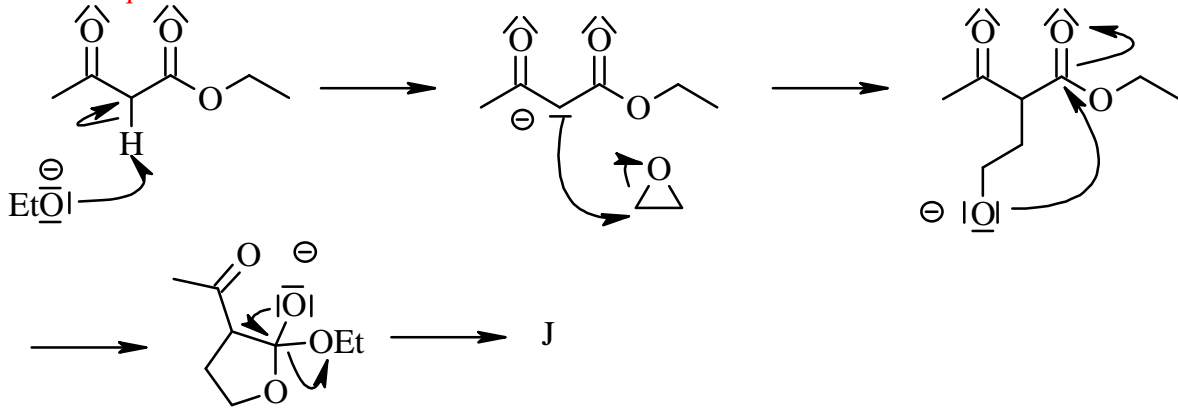


A.I.2.4.

16. Étape E → F : décarboxylation donc E → F + CO₂

A.I.2.5. Étape G → H

17. On forme l'énolate le plus stable, puis S_N2 sur l'époxyde. L'alcoolate réalise une transestérification intramoléculaire qui conduit à la lactone.



18. Étape K → L : S_N2 sur le dérivé halogéné car ce dernier est primaire. Cela conduit à un ion ammonium qu'il faut neutraliser par une base d'où l'excès de Et₂NH.

19. Cours. L'hydrogénation de R₂C=NH est identique à celle d'une C=C.