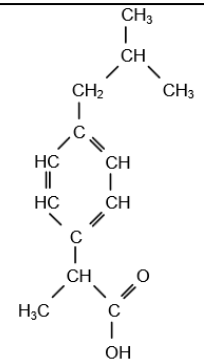


L'ibuprofène



L'ibuprofène est une molécule de formule brute $C_{13}H_{18}O_2$. Son nom en nomenclature officielle est acide 2-(4-isobutylphényl)propanoïque.

De par ses propriétés anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique, elle constitue le principe actif de divers médicaments, faisant partie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). L'ibuprofène est par exemple le principe actif de l'Advil®.

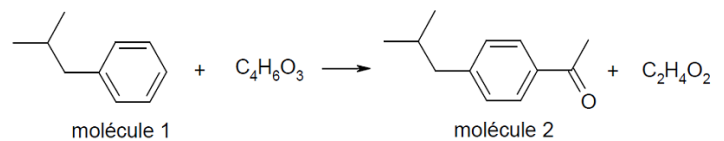


Formule semi-développée de l'ibuprofène

Partie 1 : Synthèse de l'ibuprofène

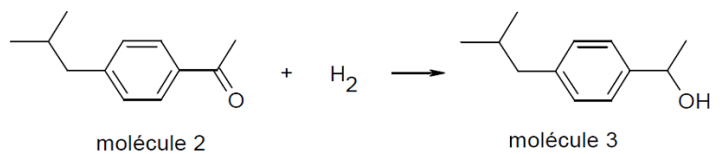
Les procédés BHC et Boots sont deux méthodes de fabrication de l'ibuprofène. Le but de cette partie est de comparer ces deux techniques dans le cadre de la chimie verte.

Étape 1

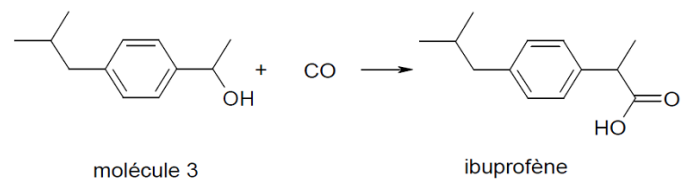


La formule brute de la molécule 2 est $C_{12}H_{16}O$.

Étape 2



Étape 3



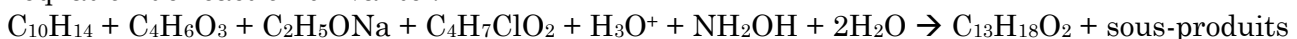
1. Le procédé BHC, dont l'utilisation atomique est de 77 %, met en jeu trois étapes faisant appel à des transformations catalysées, décrites ci-contre.

1.1. Déterminer la formule brute de la molécule 1.

1.2. La réaction de l'étape 2 est-elle une substitution, une addition ou une élimination ? Justifier votre réponse.

1.3. L'électronégativité du carbone est inférieure à celle de l'oxygène. Le carbone de la liaison $C=O$ de la molécule 2 est-il un site donneur ou accepteur de doublet d'électrons ? Expliquer.

2. Calculer la valeur de l'utilisation atomique (UA, encore appelé Économie d'Atomes) du procédé Boots mettant en jeu six étapes dont le bilan global est traduit par l'équation de réaction suivante :



3. Indiquer, en justifiant votre réponse, quel est le procédé de synthèse de l'ibuprofène répondant le mieux à la minimisation des déchets recherchée dans le cadre de la chimie verte.

Données : Masses molaires

Espèces	H_2O	H_3O^+	NH_2OH	C_2H_5ONa
M (g·mol ⁻¹)	18,0	19,0	33,0	68,0

Espèces	$C_4H_6O_3$	$C_4H_7ClO_2$	$C_{10}H_{14}$	$C_{13}H_{18}O_2$
M (g·mol ⁻¹)	102,0	122,5	134,0	206,0

La chimie verte

La chimie verte s'inscrit dans une logique de développement durable et de recherche permanente de sécurité optimale. Pour cela les processus mis en jeu doivent éliminer ou au moins réduire l'utilisation de substances nocives pour l'homme et l'environnement. Les synthèses chimiques doivent privilégier des méthodes produisant le minimum de substances dérivées inutiles, surtout si elles sont polluantes.

Classiquement, pour évaluer l'efficacité d'une synthèse chimique, on détermine son rendement sans se préoccuper des quantités de sous-produits formés. Dans le cadre de la chimie verte, pour prendre en compte la minimisation des quantités de déchets, on définit un indicateur appelé « utilisation atomique » (UA). L'utilisation atomique UA est définie comme le rapport de la masse molaire du produit souhaité, sur la somme des masses molaires de tous les produits :

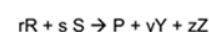
$$UA = \frac{M(\text{produit souhaité})}{\sum_i M_i(\text{produit})}$$

La conservation de la masse conduit à une deuxième expression de cet indicateur :

$$UA = \frac{M(\text{produit souhaité})}{\sum_j M_j(\text{réactif})}$$

Plus cet indicateur UA est proche de 1, plus le procédé est économe en termes d'utilisation des atomes et moins la synthèse génère de déchets.

Exemple : on synthétise le produit P par réaction entre R et S. Au cours de la transformation, il se forme aussi les espèces Y et Z selon l'équation de la réaction :



où r, s, y et z sont les nombres stœchiométriques.

L'utilisation atomique s'exprime par :

$$UA = \frac{M(P)}{M(P) + yM(Y) + zM(Z)} \quad \text{ou} \quad UA = \frac{M(P)}{rM(R) + sM(S)}$$

Partie 2 : Dosage de l'ibuprofène dans un médicament

L'étiquette d'un médicament classé dans la catégorie pharmaco-thérapeutique « anti-inflammatoire non stéroïdien » fournit les informations suivantes :

Composition

Ibuprofène.....400 mg

Excipients : amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, amidon prégélatinisé, acide stéarique.

Forme pharmaceutique

Comprimé enrobé (boîte de 30)

Pour vérifier, la quantité d'ibuprofène contenu dans un comprimé, on procède à un titrage acido-basique selon le protocole suivant :

Étape 1. Préparation de la solution aqueuse d'ibuprofène

On broie le comprimé contenant l'ibuprofène dans 20 mL d'éthanol. On filtre le mélange obtenu. Le filtrat, contenant l'ibuprofène, est ensuite dilué dans de l'eau afin d'obtenir $V_s = 100$ mL de solution S. On admettra que cette solution S d'ibuprofène a le même comportement qu'une solution aqueuse.

Étape 2. Titration acido-basique

La totalité du volume V_s de solution S est dosé à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ($\text{Na}^+ + \text{HO}^-$) de concentration $c_B = 1,50 \times 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$.

L'indicateur coloré de fin de réaction est la phénolphthaléine.

L'équivalence est détectée pour 12,8 mL de solution d'hydroxyde de sodium.

Données :

Phénolphthaléine : incolore pour $\text{pH} < 8,2$; zone de virage pour pH compris entre 8,2 et 10 ; rose pour $\text{pH} > 10$.

Espèce chimique	Solubilité dans l'eau	Solubilité dans l'éthanol
ibuprofène noté RCOOH	très faible	importante
base conjuguée notée RCOO^-	importante	
excipients	pratiquement nulle	pratiquement nulle
éthanol	forte	

1. Justifier l'usage de l'éthanol dans le protocole.
2. Écrire l'équation de la réaction support de dosage.
3. Comment repère-t-on expérimentalement l'équivalence lors du titrage ?
4. Déterminer la valeur de la masse d'ibuprofène dans un comprimé, déterminée par ce dosage.
5. Calculer l'écart relatif entre la masse mesurée et la masse annoncée par l'étiquette.

CORRECTION**Partie 1 : Synthèse de l'ibuprofène**

1.1. La molécule 1 a pour formule brute : $C_{10}H_{14}$

1.2. Au cours de l'étape 2 il se produit une **addition** : des atomes d'hydrogène sont ajoutés aux atomes d'une liaison multiple. Tous les atomes des réactifs se retrouvent dans les produits.

1.3. Le carbone est site **accepteur de doublets d'électrons**, en effet l'oxygène étant plus électronégatif que le carbone, il a tendance à attirer vers lui les électrons en portant une charge partielle δ^- , le carbone portera alors une charge partielle δ^+ .

2. $C_{10}H_{14} + C_4H_6O_3 + C_2H_5ONa + C_4H_7ClO_2 + H_3O^+ + NH_2OH + 2 H_2O \rightarrow C_{13}H_{18}O_2 + \text{sous-produits}$

$$UA = \frac{M(\text{produit souhaité})}{\sum_j M_j(\text{réactif})}$$

$$UA = \frac{M(C_{13}H_{18}O_2)}{M(C_{10}H_{14}) + M(C_4H_6O_3) + M(C_2H_5ONa) + M(C_4H_7ClO_2) + M(H_3O^+) + M(NH_2OH) + 2.M(H_2O)}$$

$$UA = \frac{206,0}{134,0 + 102,0 + 68,0 + 122,5 + 19,0 + 33,0 + 2 \times 18,0} = \frac{206,0}{514,5} = 40,04\%$$

3. Plus l'indicateur est proche de 1 et plus le procédé est économe en termes d'utilisation des atomes (moins la synthèse génère des déchets). Le procédé BHC avec un UA de 77% (= 0,77) répond mieux à la minimisation des déchets que le procédé Boots (UA de 40%).

Partie 2 : Dosage de l'ibuprofène dans un médicament

1. L'ibuprofène se dissout dans l'éthanol grâce à sa grande solubilité dans ce dernier.

Les excipients ne sont pas dissous lors de cette étape. Au cours de la filtration, ils seront retenus dans le filtre. Cette étape a permis de purifier l'ibuprofène.

2. Équation de la réaction : $RCOOH + HO^- \rightarrow RCOO^- + H_2O$

3. À l'équivalence l'ibuprofène est totalement consommé. Au delà de l'équivalence, les ions HO^- ajoutés ne réagissent plus, ils sont alors responsables d'une forte augmentation du pH. La phénolphthaléine change de couleur (incolore \rightarrow rose) et permet le repérage de l'équivalence.

4. Pour atteindre l'équivalence, il a fallu verser autant d'ions hydroxyde qu'il y avait d'acide initialement : $n(RCOOH)_{\text{initiale}} = n(HO^-)_{\text{versée}}$

$$\text{d'où } \frac{m(RCOOH)}{M(RCOOH)} = c_B \cdot V_{\text{éq}}$$

$$\text{On en déduit } m(RCOOH) = c_B \cdot V_{\text{éq}} \cdot M(RCOOH)$$

$$\text{AN : } m(RCOOH) = 1,50 \times 10^{-1} \times 12,8 \times 10^{-3} \times 206,0 = 0,396 \text{ g} = \mathbf{396 \text{ mg}}$$

$$\mathbf{5. \text{ Écart relatif : } \frac{|m_{\text{exp}} - m|}{m}}$$

$$\text{AN : Écart relatif} = \frac{|396 - 400|}{400} = 1,00\%$$

Ce faible écart relatif confirme l'indication portée sur l'étiquette du médicament.