

ÉCOLES NORMALES SUPÉRIEURES  
ÉCOLE NATIONALE DES PONTS ET CHAUSSÉES

CONCOURS D'ADMISSION SESSION 2013

FILIÈRE BCPST

COMPOSITION DE CHIMIE

Épreuve commune aux ENS de Cachan, Lyon, Paris et de l'ENPC

Durée : 4 heures

L'usage de calculatrices est interdit et aucun échange n'est autorisé entre les candidats.

★ ★ ★

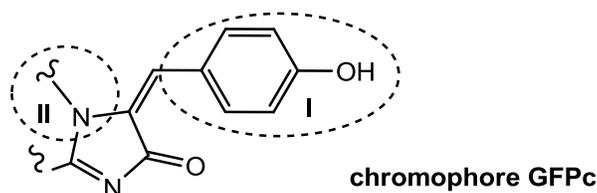
*Cette épreuve est constituée de deux parties indépendantes : l'étude de protéines fluorescentes d'une part (chimie générale) et l'étude d'un antiviral d'autre part (chimie organique).*

*Les réponses devront être justifiées avec soin et concision, en respectant la numérotation des questions.*

# Chimie générale : protéines fluorescentes

Les sondes lumineuses sont devenues des outils incontournables en biologie pour suivre de nombreux phénomènes tels que la réplication cellulaire, la diffusion de métabolites, le repliement/dépliement de protéines... Nous nous proposons d'étudier l'une d'entre elles : les protéines fluorescentes. Suite à leur découverte, trois chercheurs se sont vus décerner le prix Nobel de chimie en 2008. Parmi ces protéines, la protéine la plus couramment utilisée est la « green fluorescent protein » (GFP) présente dans la méduse « *Aequorea Victoria* ». Son fonctionnement implique un chromophore, c'est à dire une entité chimique absorbant dans la région UV-visible, noté GFPc.

1. La structure du chromophore GFPc impliqué dans le fonctionnement de la GFP est décrite ci-dessous.



1.1. Représenter la structure des formes acides et bases conjuguées associées aux fonctions **I** et **II** précisées sur la molécule.

1.2. Donner le nom des formes acides et basiques impliquées dans les couples acide/base **I** et **II**.

2. Dans les conditions physiologiques (pH~7,4), le chromophore natif GFPc existe sous ses formes neutre et anionique. La proportion de l'une ou de l'autre forme dépend de l'acidité du milieu environnant. L'étude de la solution par spectroscopie d'absorption UV-visible fournit un spectre d'absorption constitué de deux bandes centrées aux longueurs d'onde  $\lambda_1 = 400$  nm et  $\lambda_2 = 480$  nm respectivement.

2.1. Proposer une structure pour la forme anionique de GFPc.

2.2. La constante d'acido-basicité  $K_a$  correspondant au couple **I** de GFPc est telle que  $pK_a = 7,8$ . Lorsque le couple concerné est déconnecté du reste de la structure moléculaire, il présente une valeur de  $pK_a$  de 9,1. Expliquer cette différence.

2.3. La forme anionique absorbe à plus basse énergie que la forme neutre. Attribuer à chacune d'entre elles la longueur d'onde du maximum d'absorption précisée en 2.

2.4. Rappeler le principe d'une mesure de spectre d'absorption. On pourra s'aider d'un dessin schématique soigné.

2.5. Quelle relation empirique lie l'absorbance d'une solution à sa concentration ? On donnera le nom de cette relation, l'identité de chaque terme ainsi que son unité usuelle.

2.6. La molécule de lycopène, pigment conférant la couleur rouge à la tomate, absorbe aux alentours de 400 nm. Il existe d'autres pigments, les flavones, responsables de la couleur jaune de nombreuses fleurs, qui absorbent quant à eux aux alentours de 480 nm.

2.6.1. Rappeler les longueurs d'onde extrêmes du domaine spectral UV-visible.

2.6.2. Par analogie avec le lycopène et les flavones, indiquer la couleur du rayonnement absorbé principalement par les formes neutre et anionique du GFPC.

3. Après absorption d'un photon d'énergie  $h\nu$  (où  $h$  désigne la constante de Planck et  $\nu$  la fréquence du rayonnement incident), une molécule  $M$  (il s'agira ultérieurement de GFPC) est portée à un état excité  $M^*$ . Cet état excité, instable, retourne à l'état fondamental selon différents processus. On parlera de fluorescence lorsque le processus s'accompagne d'une émission de photons d'énergie  $h\nu'$  (l'énergie émise  $h\nu'$  est toujours inférieure à l'énergie absorbée  $h\nu$ ) et de relaxations non radiatives lorsqu'aucun photon n'est émis. Dans ce dernier cas, la molécule évacue son excès d'énergie au moyen de vibrations, de rotations ou de collisions. Les équations cinétiques décrivant ces processus sont les suivantes :



avec  $k_f$  constante de vitesse du processus de fluorescence,  $k_{nr}$  constante de vitesse des processus non-radiatifs.

3.1. Ecrire l'équation cinétique régissant l'évolution de la concentration en espèces excitées  $M^*$ .

*La vitesse du processus de formation de  $M^*$ ,  $v_{abs}$ , par absorption d'un photon d'énergie  $h\nu$  s'écrit :*

$$v_{abs} = \frac{d[M^*]}{dt} = I_{abs}$$

*avec  $I_{abs}$  nombre de moles de photons absorbés par unité de volume et unité de temps, exprimé en  $mol.L^{-1}.s^{-1}$ .*

3.2. Les espèces excitées  $M^*$  n'existent que de manière transitoire. Dans quelle limite peut-on appliquer l'approximation de l'état quasi stationnaire (AEQS) ?

3.3. Dans ce cadre, exprimer la concentration de l'espèce  $[M^*]$  en fonction de  $I_{abs}$  et des constantes de vitesse  $k_f$  et  $k_{nr}$ .

3.4. L'efficacité du processus de fluorescence peut être quantifiée par le rendement quantique de fluorescence  $\Phi_f$ , défini comme le rapport du nombre de moles de photons émis  $I_{em}$  sur le nombre de moles de photons absorbés  $I_{abs}$  par l'espèce M, par unité de volume et unité de temps.

3.4.1.  $I_{em}$  est définie comme la vitesse de désexcitation de  $M^*$  par fluorescence. Exprimer  $I_{em}$  en fonction de  $k_f$  et  $[M^*]$ .

3.4.2. En s'aidant de la relation écrite en 3.3., montrer que  $\Phi_f$  peut s'exprimer selon :

$$\Phi_f = \frac{k_f}{k_f + k_{nr}}$$

4. Une solution de chromophores GFPc, après absorption d'un photon, émet un signal de fluorescence centré à  $\lambda_3 = 460$  nm pour la forme neutre et à  $\lambda_4 = 510$  nm pour la forme anionique.

4.1. Rappeler l'expression de l'énergie E (en J) d'un photon en fonction de sa longueur d'onde  $\lambda$ .

4.2. En déduire l'expression de l'énergie lorsqu'elle est exprimée en  $cm^{-1}$ .

4.3. Exprimer la différence d'énergie  $\Delta E$  entre le rayonnement absorbé et le rayonnement émis pour chacune des formes neutre et anionique. On les notera  $\Delta E^N$  et  $\Delta E^A$  pour la forme neutre et la forme anionique respectivement.

4.4. Calculer les valeurs de  $\Delta E^N$  et  $\Delta E^A$  en  $cm^{-1}$ .

4.5. Convertir ces énergies en  $J.mol^{-1}$ .

*Données : constante de Planck  $h \approx 6,6.10^{-34} J.s$  ; célérité de la lumière  $c \approx 3.10^8 m.s^{-1}$ .*

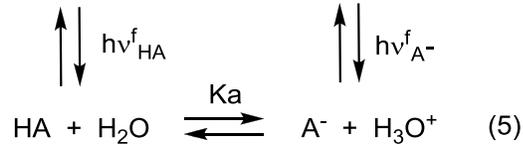
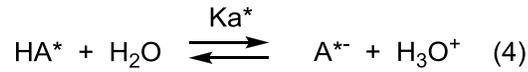
5. Lorsque le chromophore GFPc se trouve sous sa forme neutre HA, il peut subir une déprotonation à l'état excité. On notera  $HA^*$  l'espèce neutre à l'état excité. Ce processus de déprotonation est très rapide et se déroule en 0,3 ps à 1 ps (1 picoseconde (ps) =  $10^{-12}$  seconde).

5.1. Ecrire l'équation bilan de la réaction de déprotonation de HA sachant que les espèces en solution demeurent à l'état excité après déprotonation.

5.2. La fluorescence est un processus de l'ordre de la nanoseconde. La réaction de déprotonation peut-elle entrer en compétition avec la fluorescence ? Justifier la réponse fournie.

5.3. Dans ce cas, quelle est l'évolution de l'intensité du signal de fluorescence à 460 nm, comparée à celle du signal de fluorescence à 510 nm ? Justifiez votre réponse sur la base des éléments fournis précédemment.

5.4. Le recours à un cycle thermodynamique, nommé cycle de Förster-Weller, permet de déterminer la constante d'acido-basicité  $Ka^*$  du couple  $HA^*/A^{*-}$  dans son état excité.



5.4.1. Exprimer l'enthalpie libre standard de réaction  $\Delta_r G^\circ$  associée à chacune des équations chimiques (4) et (5) en fonction de  $Ka$  et  $Ka^*$ .

5.4.2. La différence d'énergie  $\Delta E(HA^*/HA)$  entre l'état excité et l'état fondamental pour une mole de chromophores GFPc s'exprime comme la moyenne de l'énergie absorbée et de l'énergie émise. Elle est généralement notée  $E_{0,0}$ . Exprimer alors l'énergie  $\Delta E(HA^*/HA)$  en  $J.mol^{-1}$  en fonction de  $\lambda_3$  et de la longueur d'onde d'absorption déterminée à la question 2.5.

5.4.3. Exprimer de même l'énergie  $\Delta E(A^{*-}/A^-)$  en fonction de  $\lambda_4$  et de la longueur d'onde d'absorption déterminée à la question 2.5.

5.4.4. En supposant les variations d'entropie standard faibles pour chacune des réactions, montrer que le recours au cycle thermodynamique de Förster-Weller permet de lier mathématiquement  $Ka^*$ ,  $Ka$ , à  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  et  $\lambda_4$ .

5.4.5. En déduire la valeur de  $pKa^*$  à l'état excité à 25 °C.

*Données :*  $k \sim 1,4.10^{-23} J.K^{-1}$  constante de Boltzmann

$Ln(10) \sim 2,3$ .

5.4.6. En déduire si la forme neutre de GFPc est plus (ou moins) acide à l'état excité qu'à l'état fondamental.

5.5. Lorsque la forme anionique de GFPc est portée à son état excité  $A^{*-}$ , il est possible de suivre la vitesse à laquelle cet état excité retourne vers l'état fondamental. Grâce au suivi au cours du temps du déclin du signal de fluorescence émis par  $A^{*-}$ , on peut en déduire la durée de vie,  $\tau_s$ , de l'état excité  $A^{*-}$ . On trouve que  $\tau_s = 3,2$  ns.

5.5.1. A partir des équations (2) et (3), établir la loi de décroissance de  $[A^{*-}]$ .

*N.B. :* Au temps  $t_0$  marquant le fin de l'excitation, on suppose que la concentration d'espèces portées à l'état excité est égale à  $[A^{*-}]_0$ .

5.5.2. Montrer que le constante de temps  $\tau_s$ , associée à la décroissance de  $A^{*-}$ , s'exprime simplement en fonction des constantes de vitesse  $k_f$  et de  $k_{nr}$ .

- 5.5.3. L'intensité de fluorescence  $I_{em}(t)$  est proportionnelle à la densité de moles de photons émis par unité de temps. Elle peut alors s'écrire :  $I_{em}(t) = \alpha k_f [A^{*}]$  où  $\alpha$  est une constante de proportionnalité. Montrer que le suivi temporel de l'intensité de fluorescence permet de remonter à la durée de vie  $\tau_S$  de l'état excité.
- 5.5.4. Des expériences d'irradiation en continu ont permis de déterminer la valeur du rendement quantique  $\Phi_f = 0,83$ . D'après les expressions déterminées aux questions 5.5.2. et 3.4.2., en déduire l'expression de la constante de vitesse de fluorescence  $k_f$  en fonction de  $\tau_S$  et de  $\Phi_f$ .
- 5.5.5. Calculer la valeur de  $k_f$ .
- 5.5.6. En déduire la valeur de la constante de vitesse des processus non radiatifs  $k_{nr}$ .
- 5.5.7. Conclure sur la nature du processus de désactivation qui prévaut pour la forme anionique de GFPc portée à l'état excité.

# Chimie organique : étude d'un antiviral

Le sel de dihydrogénophosphate d'Oseltamivir **1** est un des inhibiteurs de la neuraminidase de la grippe et permet de lutter contre le virus H5N1. En effet, lorsqu'il est utilisé au début de l'infection, ce composé limite efficacement la propagation de ce virus. Commercialisé sous le nom de Tamiflu®, il permet de lutter contre une épidémie, en absence de vaccin efficace.

Plusieurs synthèses de **1** ont été mises au point ces dernières années. Celle développée par Hoffman La Roche constitue une hémisynthèse particulièrement élégante, en quelques étapes, sans purification, ayant conduit à la fabrication industrielle du Tamiflu®. Cette hémisynthèse est réalisée à partir de l'acide shikimique **2**, un intermédiaire impliqué dans la voie de biosynthèse de nombreuses molécules naturelles (schéma 1).

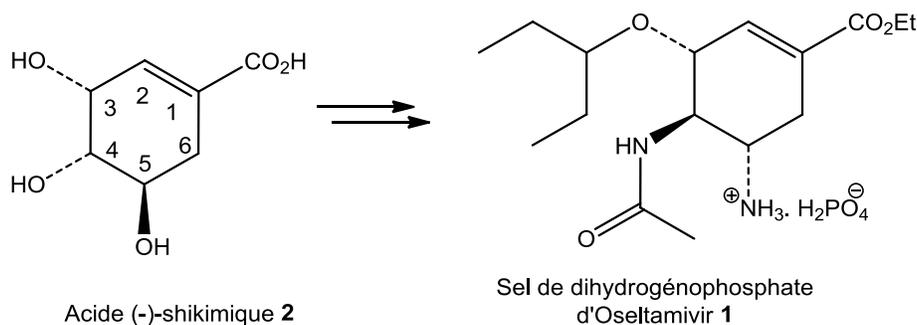


Schéma 1

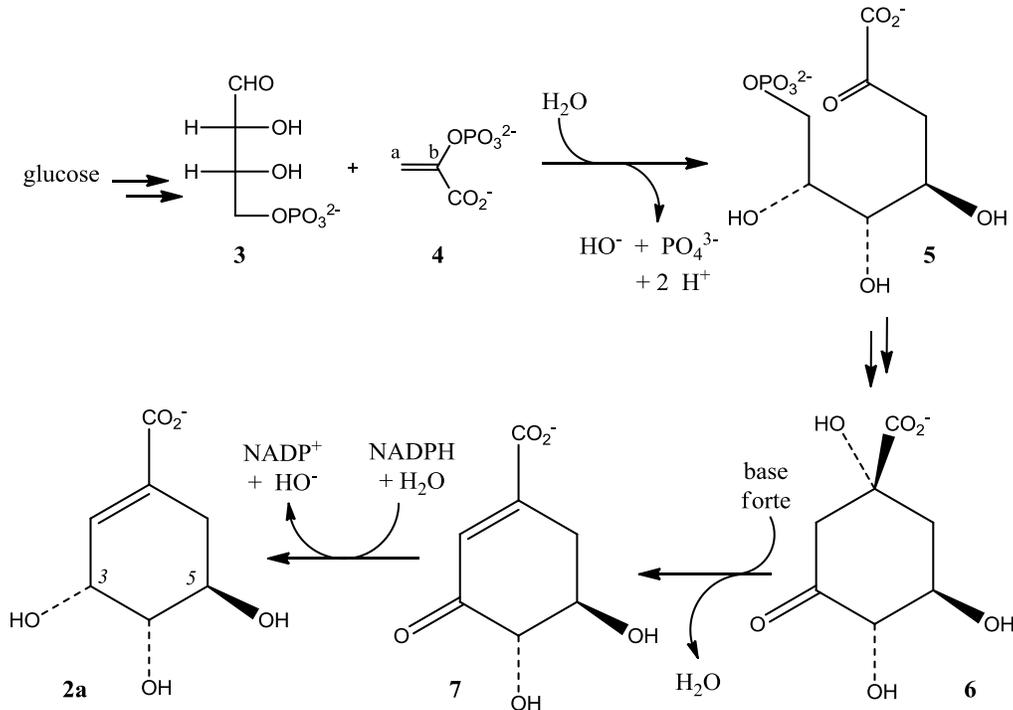
On se propose dans ce sujet d'étudier dans un premier temps (Partie A) la voie de biosynthèse de l'acide shikimique **2**, puis la synthèse du sel de dihydrogénophosphate d'Oseltamivir **1** établie par La Roche (Partie B).

## A. Biosynthèse de l'acide shikimique **2**

L'acide (-)-shikimique **2** a été isolé la première fois en 1885, mais sa structure et notamment sa stéréochimie ont été élucidées en 1930. Il peut être isolé de l'anis étoilé (ou badiane chinoise mais il peut aussi être obtenu à partir d'*Escherichia Coli* génétiquement modifié, une source moins coûteuse. Cette molécule est utilisée comme synthon de départ pour la synthèse de molécules à propriétés pharmaceutiques, dont notamment celle du Tamiflu® en grande quantité.

### A.1. Biosynthèse de l'ion carboxylate **2a** de l'acide shikimique

On se propose d'étudier la voie de biosynthèse de l'ion carboxylate **2a** de l'acide (-)-shikimique représentée sur le schéma ci-dessous (*schéma 2*) :

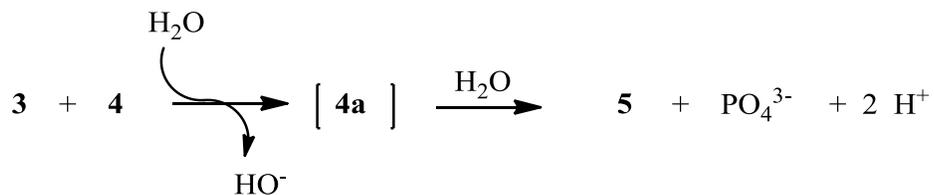


*Schéma 2 : voie de biosynthèse de l'ion carboxylate 2a*

L'érythrose-4-phosphate **3** réagit avec le phosphoénolpyruvate **4** pour former le composé **5**. Ce dernier est alors transformé en **6** qui lui-même donne **7** et de l'eau. Finalement, l'ion carboxylate **2a** de l'acide shikimique est obtenu à partir de **7** grâce à l'action de NADPH.

#### A.1.1. Formation de **5**

On peut modéliser la formation de **5** par l'action du phosphoénolpyruvate **4** sur **3** en milieu aqueux neutre, pour conduire à la formation d'ions hydroxyde et à un intermédiaire ionique [**4a**]. Ce dernier est mis en présence d'eau et conduit au composé **5** ainsi qu'à la formation de phosphate PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> et de H<sup>+</sup> (*schéma 3*).



*Schéma 3 : voie de synthèse de 5*

A.1.1.1. Dessiner le composé **5** en représentation de Fisher.

A.1.1.2. Structure de [**4a**].

a-Justifier que, sur le composé **4**, l'atome de carbone Ca est plus nucléophile que l'atome de carbone Cb (*schéma 2*).

b-Indiquer quel est l'atome le plus électrophile dans le composé **3**.

c-Proposer un mécanisme de formation de l'intermédiaire ionique [**4a**] résultant de la réaction entre **3** et **4** en milieu aqueux neutre. On précisera la structure de [**4a**] en représentation de Fisher.

d-Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation de **5** et l'élimination de  $\text{PO}_4^{3-}$  en présence d'eau à partir de [**4a**].

A.1.2. Formation du précurseur **7**

La formation de l'intermédiaire **6** est réalisée en plusieurs étapes non étudiées ici. Le précurseur **7** est obtenu à partir de **6** en une étape, dont le mécanisme peut être modélisé en considérant que **6** réagit avec une base forte.

A.1.2.1. À quelle grande famille de réactions appartient le passage de **6** à **7**? Justifier la régiosélectivité de la réaction.

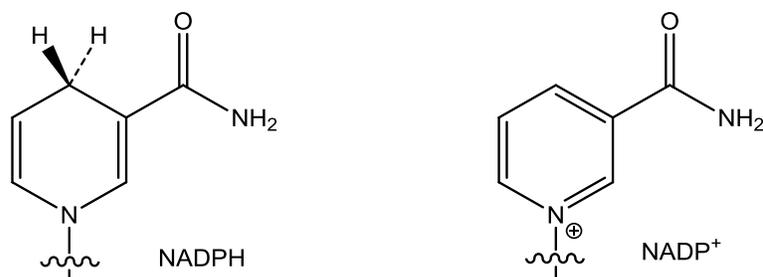
A.1.2.2. Proposer un mécanisme de formation de **7** en présence d'une base forte.

A.1.3. Formation de l'ion carboxylate **2a** de l'acide shikimique

Le composé **2a** résulte de l'action du coenzyme NADPH sur le précurseur **7**.

A.1.3.1. Quel réactif chimique permettrait de réaliser la transformation **7** en **2a**?

A.1.3.2. Proposer un mécanisme de transformation de **7** en **2a** faisant intervenir les sous-structures chimiquement actives de  $\text{NADP}^+$  et  $\text{NADPH}$  représentées ci-dessous (*schéma 4*). On précise que  $\text{NADPH}$  agit comme un donneur d'hydrure.



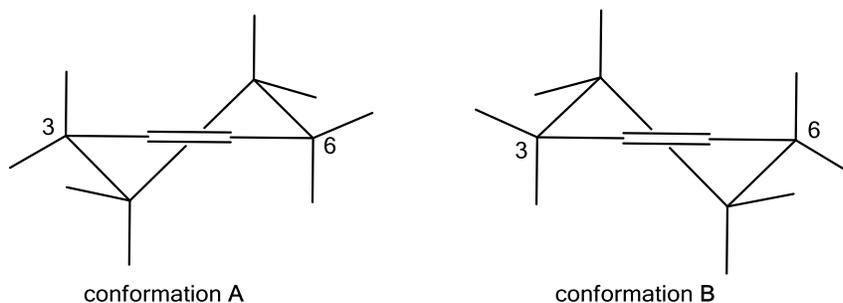
*Schéma 4 : structures de NADPH et NADP<sup>+</sup>*

A.1.3.4. Donner l'équation bilan correspondant à la transformation de **7** en **2a**.

## A.2. Aspects stéréochimiques

### A.2.1. Conformation de l'acide (-)-shikimique **2**

L'acide (-)-shikimique **2** peut présenter deux conformations stables **A** et **B**, de type quasi-chaises, dont les squelettes sont représentés ci-dessous (*schéma 5*) :



*Schéma 5 : conformations stables de 2*

A.2.1.1 Représenter chacune des deux conformations quasi-chaises possibles de **2** et les compléter en plaçant les substitutions hydroxyles (on ne représentera pas les autres substituants).

A.2.1.2. Pourquoi l'acide shikimique **2** ne peut-il pas adopter une conformation chaise ?

A.2.2. Indiquer, en justifiant votre réponse, les descripteurs stéréochimiques des atomes de carbone C-4 et C-5 de **2a**.

### A.3. RMN du proton de l'acide shikimique **2**

Le spectre RMN du proton de l'acide shikimique **2** présente les signaux reportés dans le *Tableau 1*. Le déplacement chimique  $\delta$  est exprimé en ppm (le tétraméthylsilane étant pris comme référence), et la multiplicité en multiplet (m), doublet (d), singulet (s).

$\delta$ (ppm)	1,95	2,20	3,45-3,64	3,78	6,96	11,00
multiplicité	m	m	3 signaux de type ddd	singulet large	d	singulet large
intégration	1H	1H	3H	3H	1H	1H

*Tableau 1 : description du spectre RMN <sup>1</sup>H de 2*

A.3.1. Les deux protons portés par l'atome de carbone C-6 présentent chacun un signal (l'un centré autour de 1,95 ppm et l'autre autour de 2,20 ppm). Justifier pourquoi ces deux protons présentent des signaux différents.

A.3.2. Attribuer aux autres protons le déplacement chimique qui leur correspond en justifiant votre réponse.

## B. Hémissynthèse de l'Oseltamivir (Tamiflu®)

On se propose dans cette partie d'étudier la voie de synthèse à grande échelle de l'Oseltamivir, développée par Hoffman La Roche et qui a conduit à la diffusion du Tamiflu®.

L'acide shikimique **2** est transformé en quelques étapes en un époxyde intermédiaire clé **8** qui est ensuite transformé en sel de dihydrogénophosphate d'Oseltamivir **1** (schéma 6).

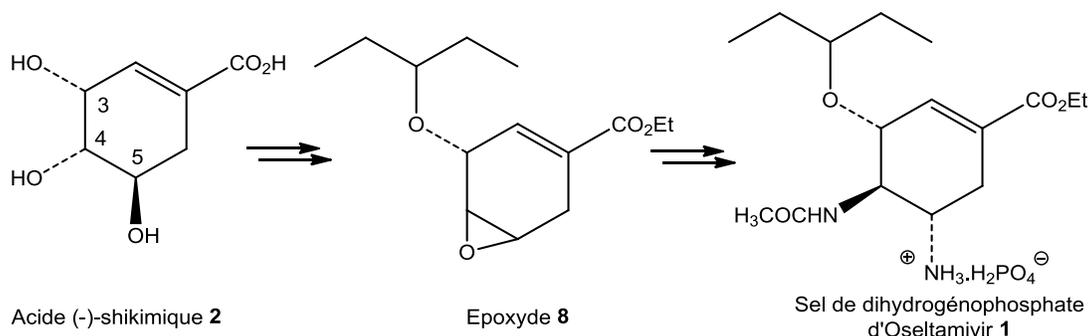


Schéma 6

### B.1. Étude de la synthèse de l'époxyde **8**

La réaction à reflux entre l'acide (-)-shikimique **2** et un équivalent de chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$  conduit à un chlorure d'acyle **9a**. L'addition d'éthanol permet alors d'isoler **9** (rendement de 97 % sur les deux étapes). Ce dernier réagit avec la propanone en présence d'acide *p*-toluènesulfonique  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$  (APTS), pour conduire au bicyclic **10** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5$ ) (rendement de 95 %). Ce composé **10** est mis en présence de chlorure de méthanesulfonyl  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  et de triéthylamine pendant 30 minutes à température ambiante, ce qui permet d'isoler **11** (rendement de 82 %). Placé dans une solution de pentan-3-one en présence d'un catalyseur acide et sous pression, le composé **11** est transformé en bicyclic **12** (rendement de 98 %) et on isole également de la propanone. Le produit **12** est alors soumis à basse température à l'action

d'hydrure de triéthylsilyle  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , en présence de  $\text{TiCl}_4$ , ce qui conduit à **13**. Enfin ce dernier est dissous dans un mélange eau / éthanol en présence d'hydrogénocarbonate de sodium pour donner l'époxyde **8** (rendement de 80 % sur ces deux dernières étapes) (schéma 7).

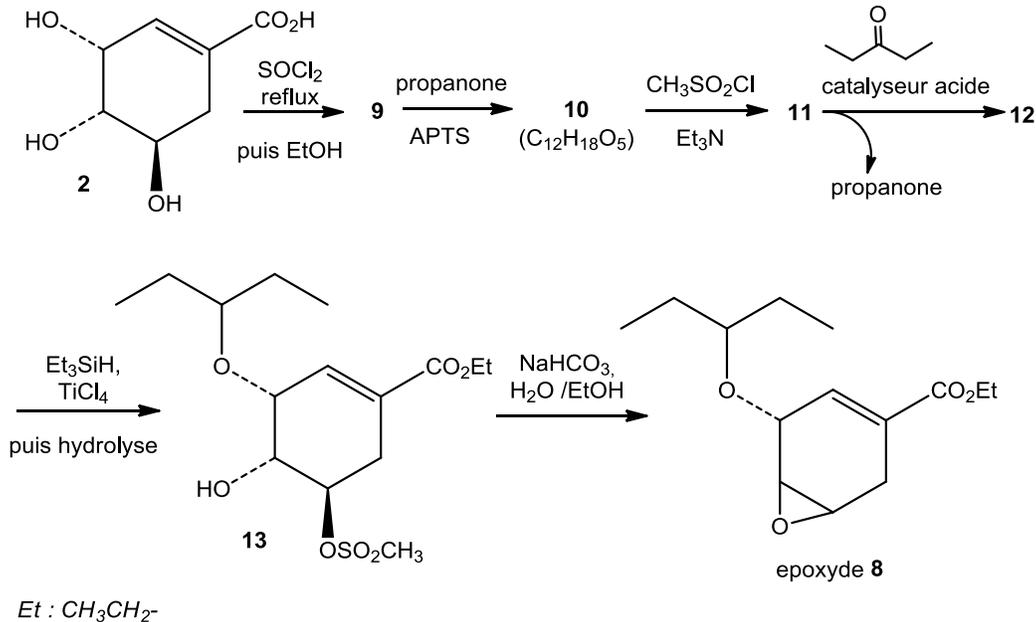


Schéma 7 : voie de synthèse de l'époxyde **8**

### B.1.1. Formation de **9**

B.1.1.1. Donner l'équation bilan de la réaction de formation de **9a**.

B.1.1.2. Quelle est la force motrice de la réaction ?

B.1.1.3. Donner la structure de **9**.

### B.1.2. Formation de **10**

B.1.2.1. Donner la structure de **10**.

B.1.2.2. Proposer un mécanisme de formation de **10**, en précisant le nom de la nouvelle fonction formée.

B.1.2.3. Proposer au moins deux façons d'améliorer le rendement de synthèse de **10**.

B.1.2.4. En vous appuyant sur les résultats de la question A.2.1.1, justifier la régiosélectivité de la réaction de formation de **10** à partir de **9**.

### B.1.3. Formation de **13**

B.1.3.1. Proposer une structure de Lewis de  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ .

B.1.3.2. Proposer un mécanisme de formation de **11**, en précisant la structure de ce dernier et le rôle de la triéthylamine. On considérera que  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  réagit comme le chlorure d'acyle  $\text{CH}_3\text{COCl}$ .

B.1.3.3. Donner la structure de **12**.

B.1.3.4. Sachant que l'action de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  peut être assimilée à celle d'un hydrure, et que  $\text{TiCl}_4$  est un acide de Lewis, proposer un mécanisme simplifié pour la formation de **13** à partir de **12**.

B.1.4. Obtention de l'époxyde de **8**.

Donner le mécanisme de transformation de **13** en **8** en justifiant la stéréosélectivité observée. On précisera la structure de **8** en représentation de Cram, notamment pour les atomes de carbone C-4 et C-5.

B.2. Synthèse de l'Oseltamivir **1**

On se propose d'étudier les dernières étapes de la synthèse de l'Oseltamivir **1** à partir de l'intermédiaire **8** (présent sous la forme d'un seul stéréoisomère, de structure déterminée à la question B.1.4.) selon le schéma réactionnel représenté ci-dessous (schéma 8) :

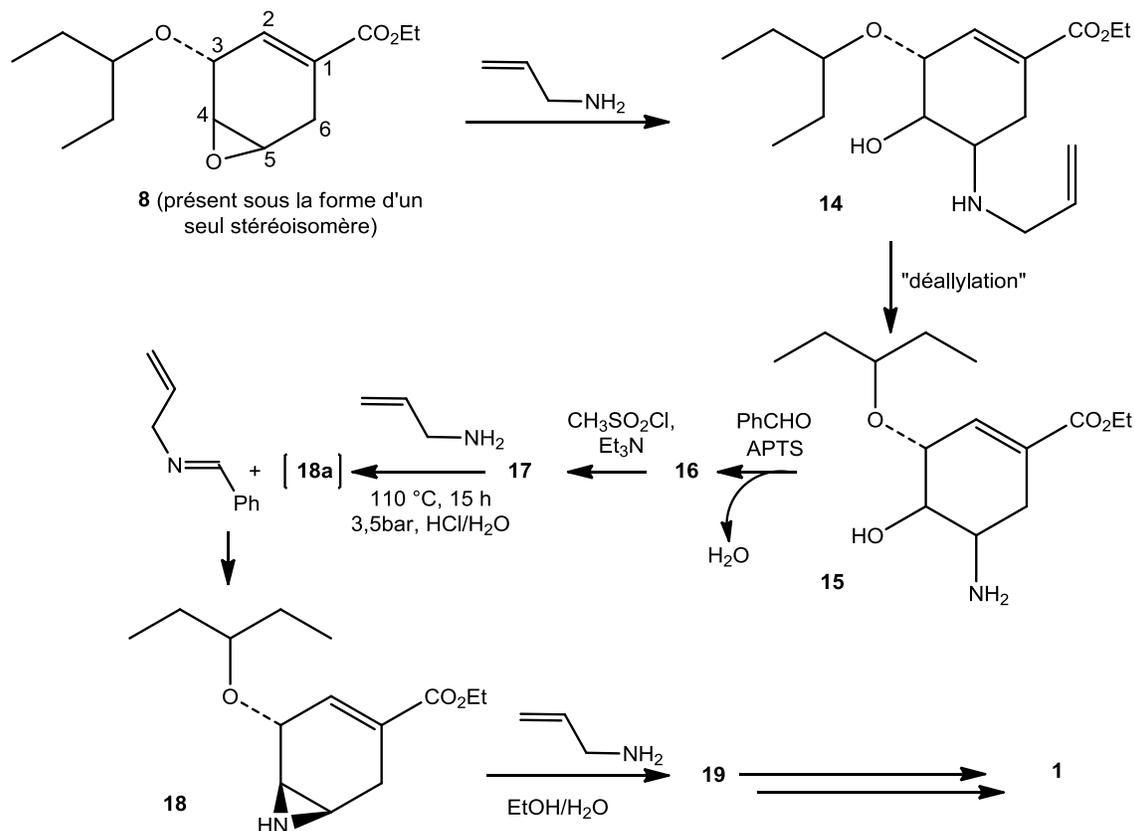


Schéma 8 : voie de synthèse de **1** à partir de l'époxyde **8**

### B.2.1. Formation de **14**

B.2.1.1. Préciser la nature du mécanisme mis en jeu dans la transformation de **8** en **14**.

B.2.1.2. Un seul stéréoisomère **14** est formé. Préciser sa structure en utilisant la représentation de Cram (notamment pour les atomes de carbone C-4 et C-5).

### B.2.2. Formation du précurseur **17**

La transformation de **14** en **15** consiste en une « déallylation » qui permet de déprotéger la fonction amine selon un mécanisme non étudié ici. Mise en présence d'un équivalent de benzaldéhyde et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique, l'amine **15** conduit au composé **16**, qui présente une large bande centrée à  $3300\text{ cm}^{-1}$  en spectroscopie d'absorption infrarouge. Le composé **16** réagit par la suite avec du chlorure de méthanesulfonyle  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  dans de la triéthylamine  $\text{Et}_3\text{N}$ , ce qui aboutit à la formation du précurseur **17**.

Donner les structures de **16** et **17** en utilisant la représentation de Cram (vous pourrez vous appuyer sur les résultats de la question B.1.3.2.).

### B.2.3. Amination de la position C-4 : formation de **19**

Le composé **17** est placé en milieu acide, sous pression, en présence d'allylamine  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  pour conduire à un intermédiaire [**18a**], qui se transforme spontanément en dérivé **18**. L'action en milieu neutre d'allylamine sur ce dernier conduit alors au composé **19**.

B.2.3.1. Proposer une structure pour l'intermédiaire [**18a**] (on précisera notamment la structure en représentation de Cram pour les atomes de carbone C-4 et C-5).

B.2.3.2. Donner la structure de **19** (on précisera notamment la structure en représentation de Cram pour les atomes de carbone C-4 et C-5).

B.2.3.3. Quelle a été l'utilité de la transformation de **15** en **16** ?

Le sel de dihydrogénophosphate d'Oseltamivir **1** est alors obtenu en quelques étapes (non étudiées ici) à partir du composé **19**.

## ANNEXES

### Données spectroscopiques infrarouge et RMN du proton

**Tableau 1** : Bandes de vibration de certains groupes caractéristiques en spectroscopie infrarouge.

Groupe fonctionnel	Nombre d'onde $\sigma$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
O-H	3200-3600
C-H	2850-3050
C=O	1650-1820
C=C	1500-1650
C-O	1100-1300

**Figure 1** : Plages de déplacements chimiques en spectroscopie de RMN du proton pour certains groupes de protons caractéristiques (référence tétraméthylsilane :  $\delta = 0$  ppm ; X=hétéroatome)

