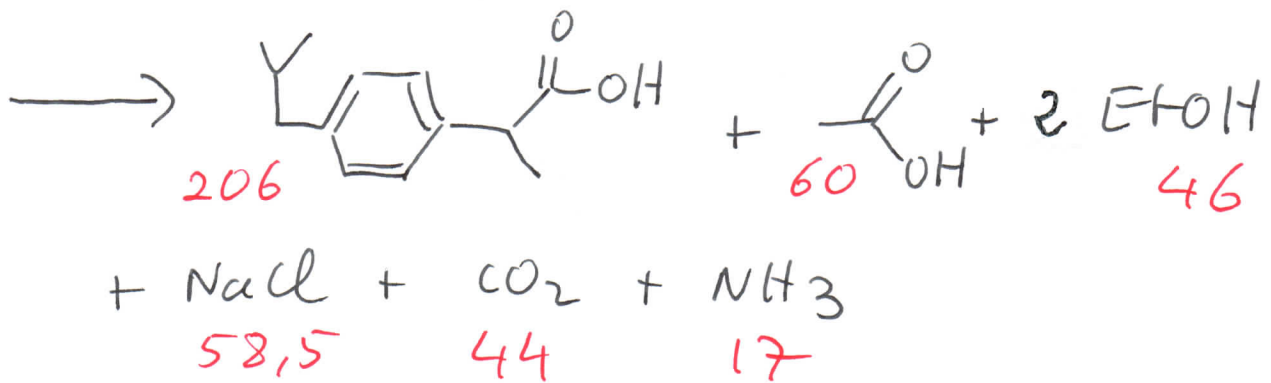
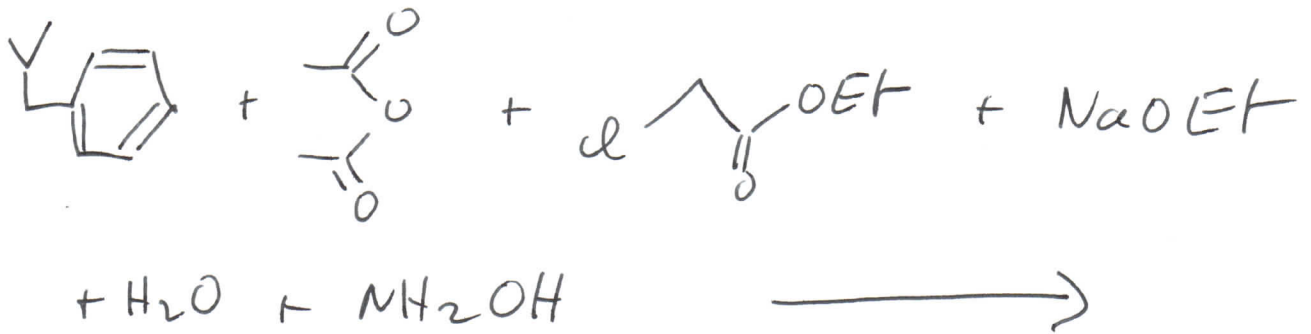


Synthèse de l'ibuprofène :

procédé Boots :

le bilan des 6 étapes :



$$\begin{aligned} \text{UA} &= \frac{206}{206 + 60 + 2(46) + 58,5 + 44 + 17} \\ &= \frac{206}{477,5} = 0,431 \xrightarrow{\times 100} \boxed{43,1\%} \end{aligned}$$

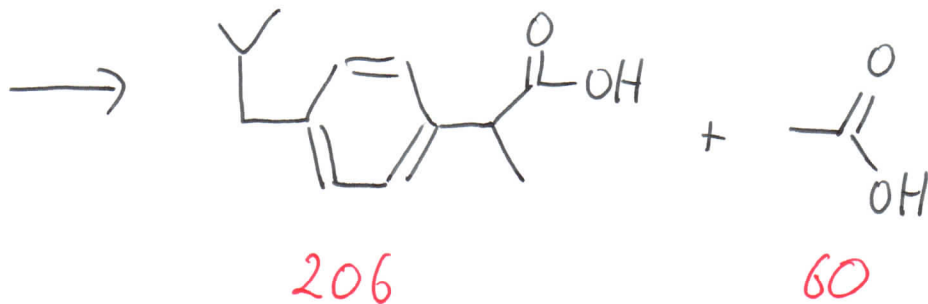
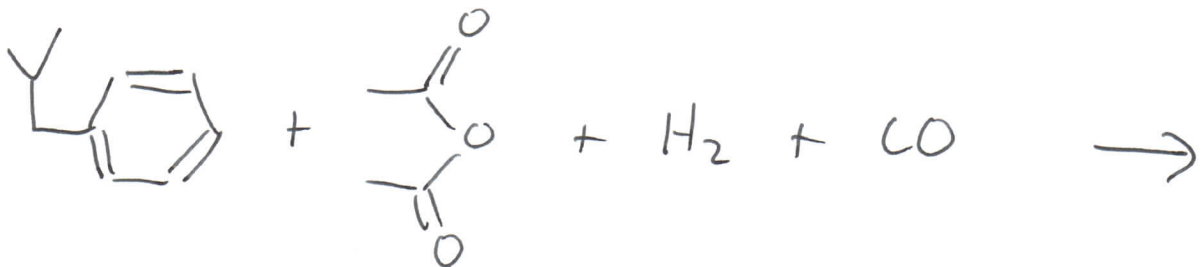
$$\begin{aligned} \text{Facteur } E &= \frac{60 + 2(46) + 58,5 + 44 + 17}{206} \\ &= 1,31 \end{aligned}$$

On peut vérifier la relation $\text{UA} = \frac{1}{1+E} \times 100$

$$\frac{1}{1+1,31} = 0,43 \xrightarrow{\times 100} 43$$

Synthèse de l'ibuprofène :
procédé BHC

le bilan des 3 étapes :



$$VA = \frac{206}{206 + 60} = \frac{206}{266} = 0,77 \xrightarrow{\times 100} \boxed{77\%}$$

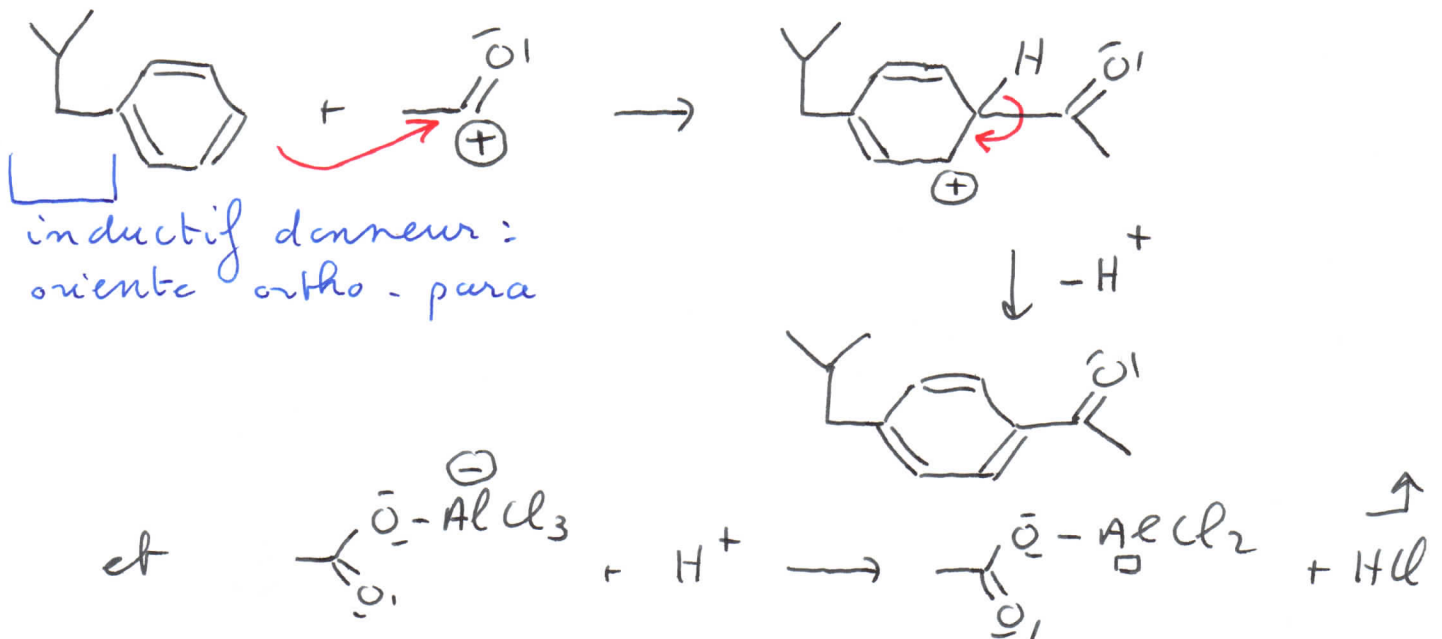
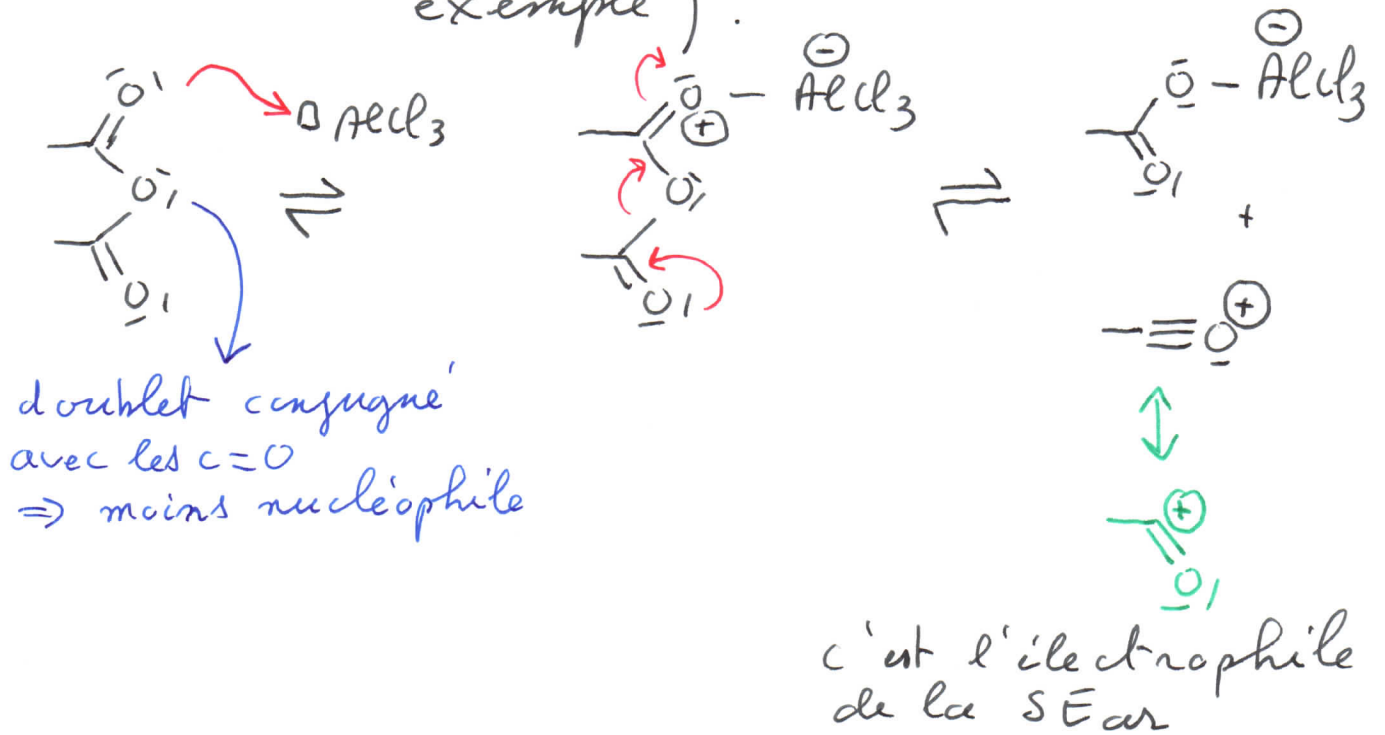
$$\text{Facteur } E = \frac{60}{206} = 0,29$$

on peut vérifier la relation $VA = \frac{1}{1+E} \times 100$

$$\frac{1}{1 + 0,29} = 0,77 \xrightarrow{\times 100} 77$$

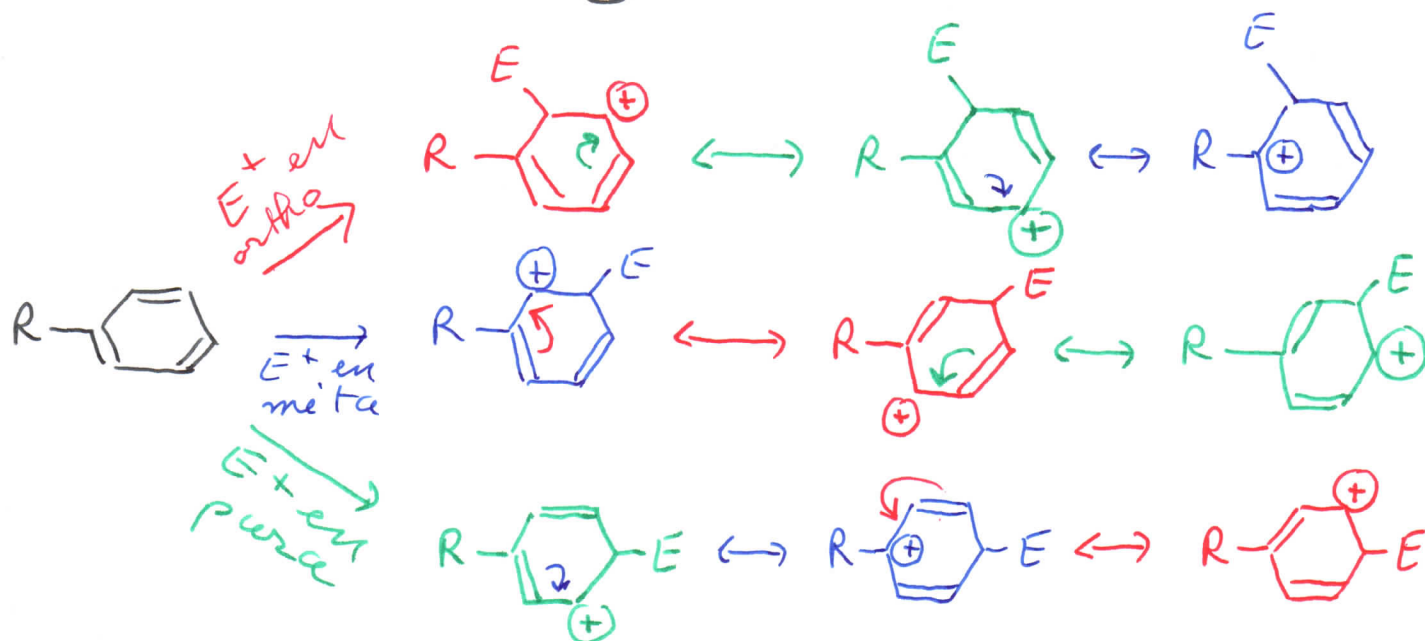
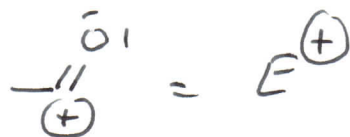
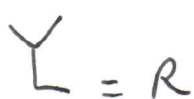
Synthèse de l'ibuprofène : procédé Boots

1ère étape : c'est une acylation de Friedel & Crafts catalysée par un acide de Lewis ($AlCl_3$ par exemple).



Pour justifier l'orientation en para : on fixe l'électrophile en ortho, méta, para et on étudie les intermédiaires de Wheland :

Pour simplifier l'écriture :



Fixation de l'électrophile en ortho-para : le $\oplus$ passe au pied du groupe inductif donneur $\Rightarrow$ situation favorable

Pour des raisons stériques, para est majoritaire.

Remarque

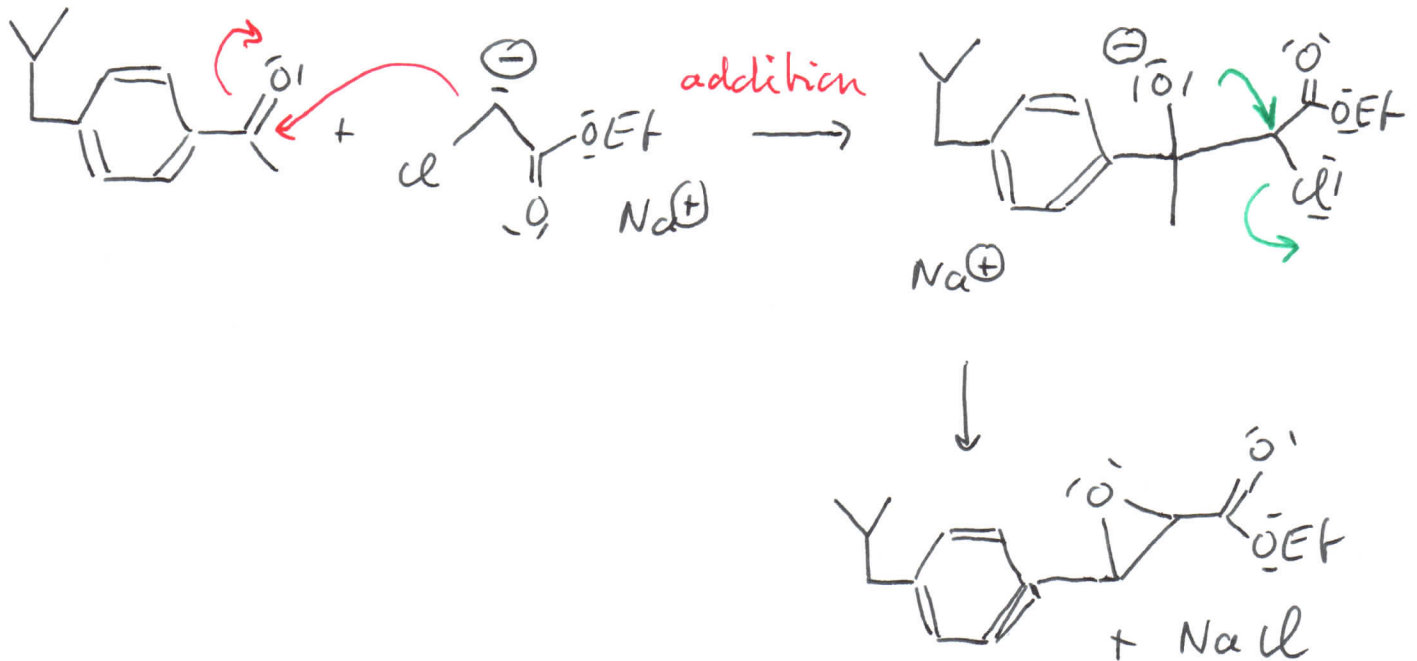
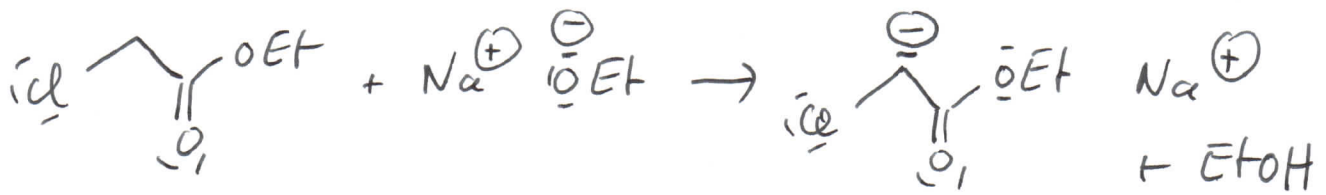
La cétone formée est une base de Lewis et va donc réagir avec le catalyseur $AlCl_3$:



La SEAr avec un anhydride nécessite 2 eq de $AlCl_3$: l'autre est immobilisé sous la forme : $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{--}\overset{+}{\text{O}}\text{--}AlCl_2$

Pour récupérer la cétone, il faut hydrolyser : $AlCl_3$ est détruit et on récupère la cétone avec $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{--}\text{OH}$ comme sous produit.

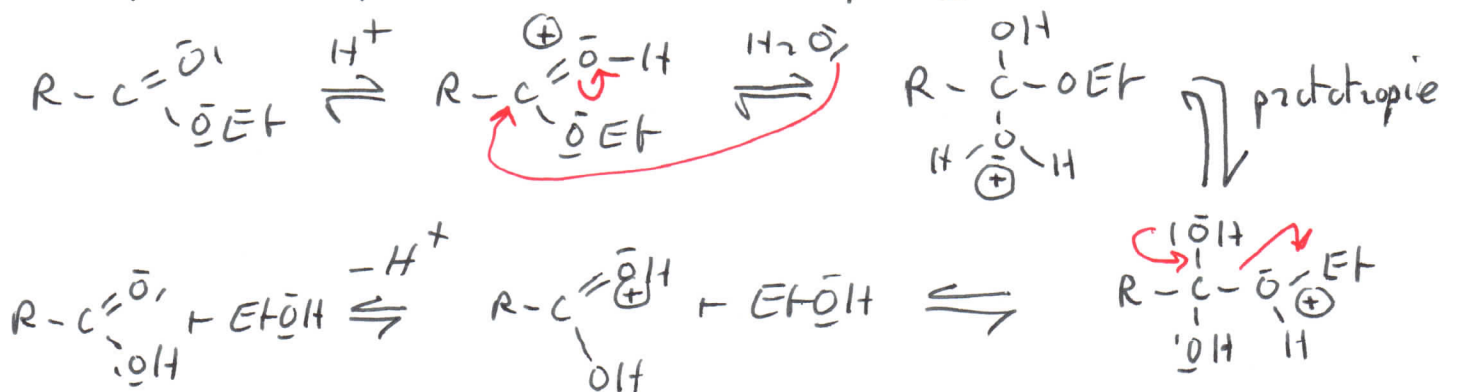
2ième étape :



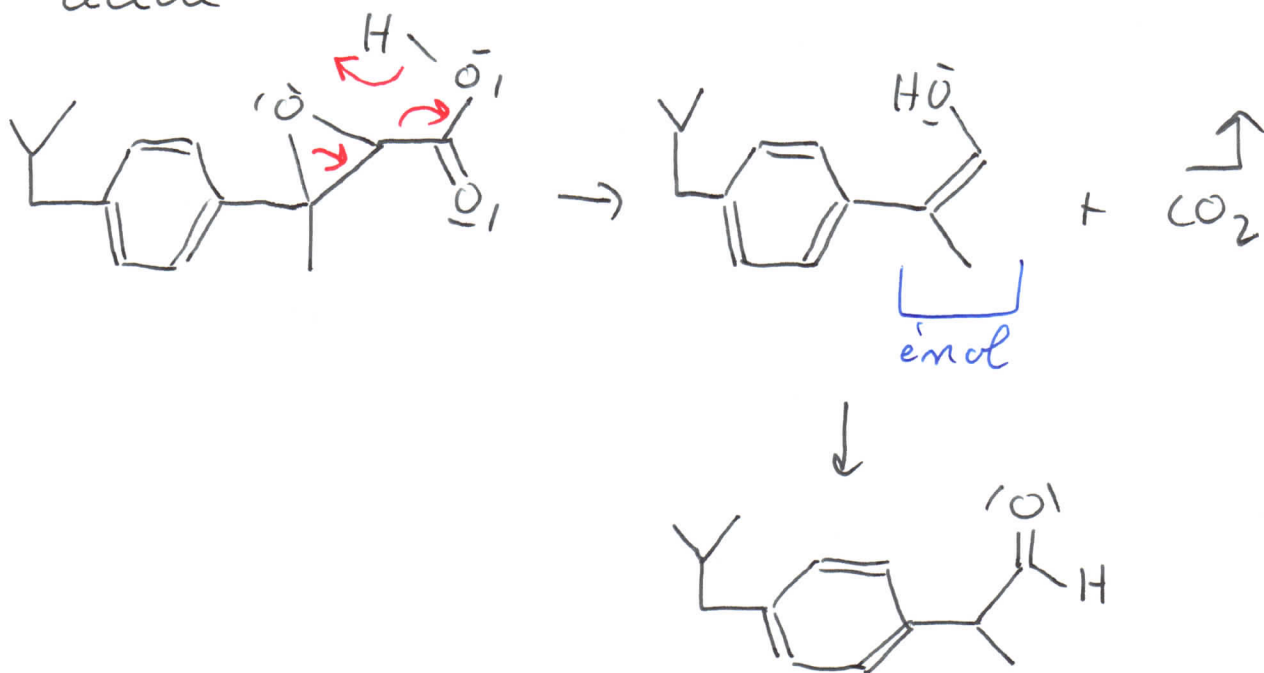
3ième étape :

- premièrement : hydrolyse de l'esther
- deuxièmement : décarboxylation de l' $\alpha\beta$ époxyacide.

- hydrolyse de l'esther (catalyse acide)
(il faut un acide à anion non nucléophile pour ne pas ouvrir l'époxyde).



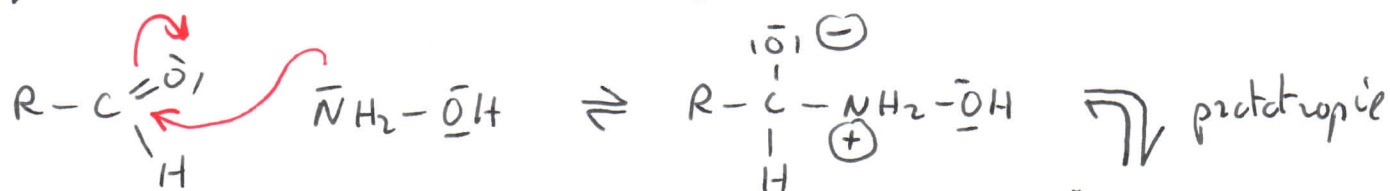
- décarboxylation de l' $\alpha\beta$ époxy acide



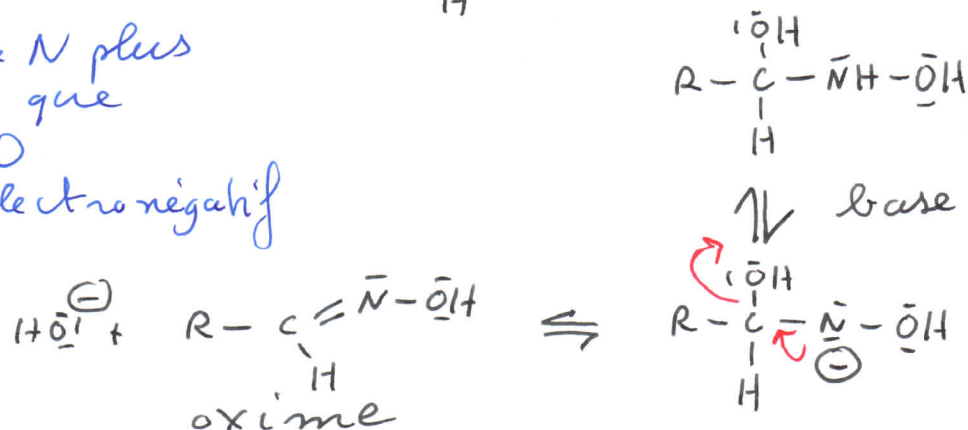
4 ième étape : formation de l'oxime de l'aldéhyde

Remarque :

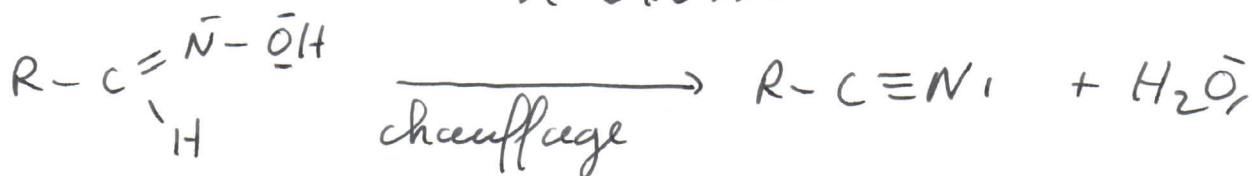
l'hydroxylamine est commercialisée sous forme de chlorhydrate $\text{H}_3\text{N}^+-\text{OH}^-, \text{Cl}^-$; il faut donc la déprotomer ; pour cela il faut une base (CO_3^{2-} , CH_3CO_2^- ---) on libère alors l'hydroxylamine in situ qui réagit sur l'aldéhyde :



doubllet du N plus nucléophile que
doubllet du O
(N moins électronégatif
que O)



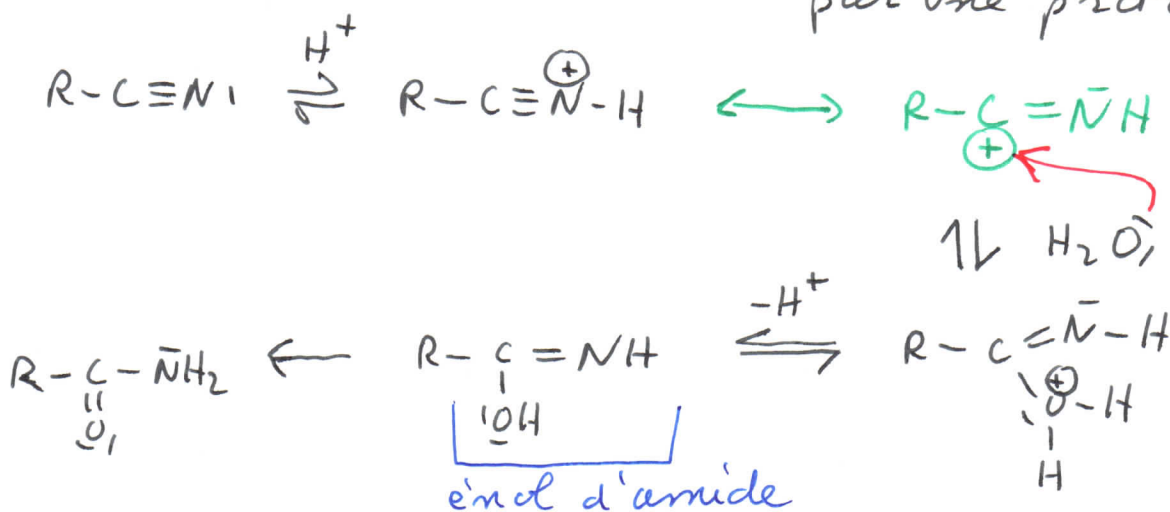
5 ième étape : dehydration de l'oxime



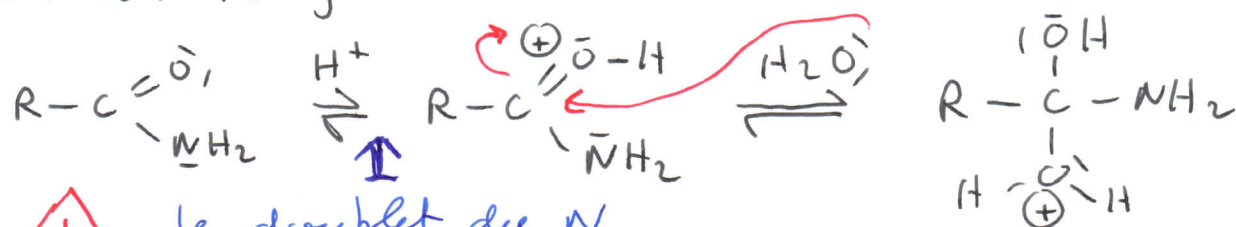
6 ième étape : hydrolyse du nitrile

remarque : un nitrile peut être hydrolysé en milieu acide ou en milieu basique

- hydrolyse acide d'un nitrile : on commence par une protonation

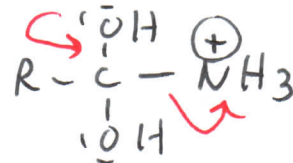


Pour l'instant, on n'a pas coupé de liaison σ C-N donc c'est une hydratation.
On est toujours en milieu acide :



le doublet du N est conjugué avec le CO : l'amide se protonne par le C=O

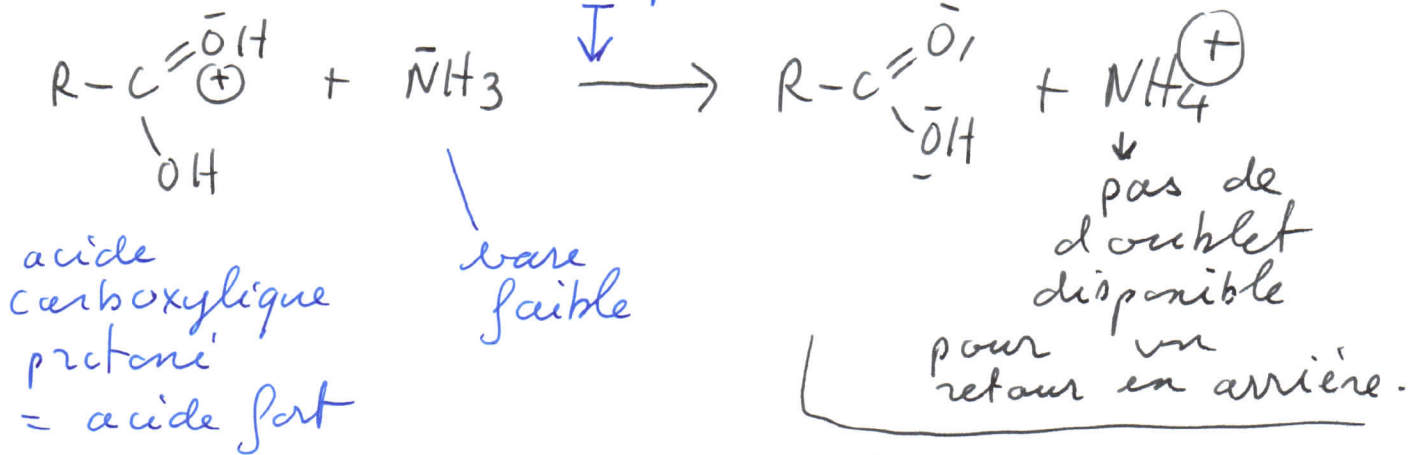
$\downarrow$ prototropie



rupture de la liaison σ C-N : c'est l'hydrolyse

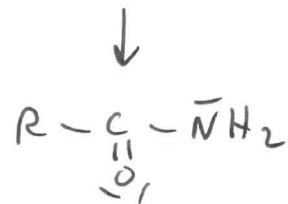
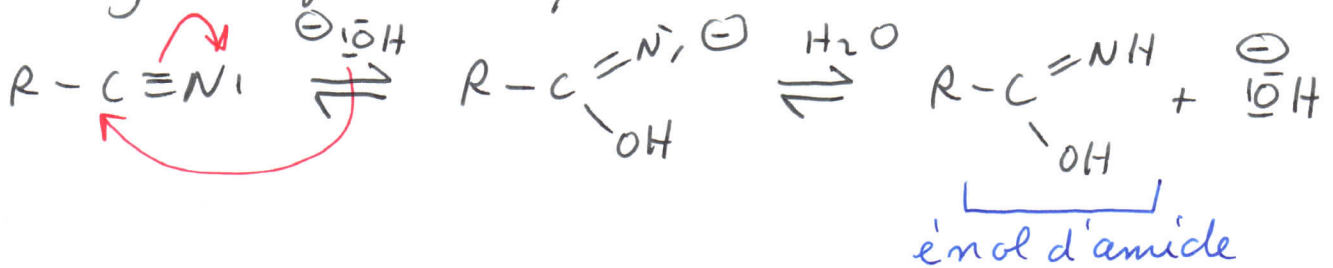
⇌

transfert irréversible
du proton

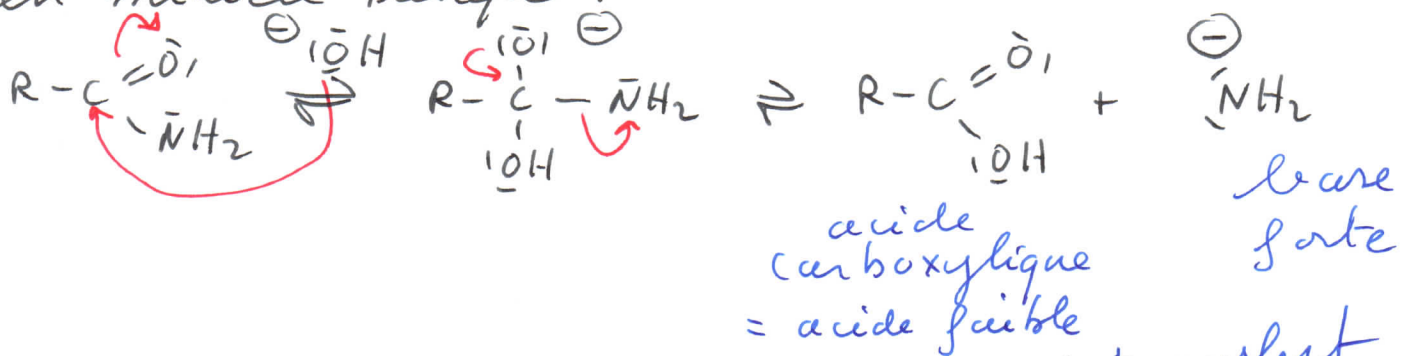


⇒ l'hydrolyse acide d'un nitrile n'est pas réversible : c'est une réaction totale.

• hydrolyse basique du nitrile :



on est toujours
en milieu basique :



Si on chauffe, NH_3
gazeux quitte le
milieu : contribution
pour déplacer les équilibres
⇒ l'hydrolyse basique d'un nitrile est totale.

