Synthèse d'un médicament

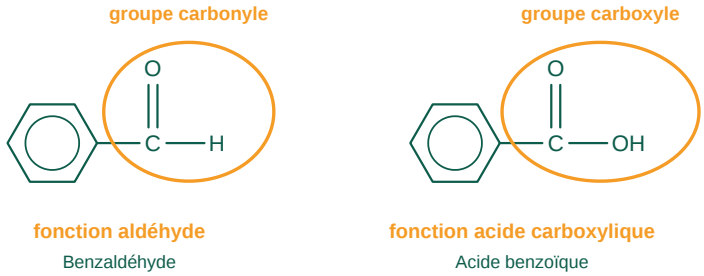
Bac S 2016 Amérique du Sud (ancien programme) · Exercice 2 **9 points** **Durée conseillée 1 h 30**

1.1 Sur les molécules de benzaldéhyde et d'acide benzoïque de l'annexe, entourer les groupes caractéristiques et nommer les fonctions correspondantes.

Voir l'annexe complétée ci-dessous.

Benzaldéhyde : groupe carbonyle en bout de chaîne, fonction **aldéhyde**. Acide benzoïque : groupe carboxyle, fonction **acide carboxylique**.

PIÈGE
Dans l'acide, entourer séparément C=O et O–H et annoncer « cétone » et « alcool ». Le groupe carboxyle $-\mathrm{COOH}$ forme un tout. Le cycle aromatique n'est pas un groupe caractéristique à nommer ici.



1.1 · Annexe complétée : groupes caractéristiques entourés en orange

1.2 En expliquant la démarche, associer à chaque molécule (benzaldéhyde, acide benzoïque) l'un des deux spectres infrarouge.

Données utiles table IR : O–H acide carboxylique 2500–$3200\ \mathrm{cm^{-1}}$ (large) ; $\mathrm{C_{al}}$–H 2750–$2900\ \mathrm{cm^{-1}}$ (parfois 2 bandes) ; C=O 1650–$1730\ \mathrm{cm^{-1}}$

Les deux molécules possèdent une liaison C=O et un cycle aromatique : la bande intense vers $1700\ \mathrm{cm^{-1}}$ et les bandes entre 1450 et $1600\ \mathrm{cm^{-1}}$, présentes sur les deux spectres, ne permettent pas de trancher.

On cherche donc ce qui les distingue : la liaison O–H de l'acide carboxylique et la liaison $\mathrm{C_{al}}$–H de l'aldéhyde.

Spectre n°2 : bande large et forte qui s'étale d'environ 2500 à $3200\ \mathrm{cm^{-1}}$, caractéristique de la liaison O–H d'un acide carboxylique.

Spectre n°1 : pas de bande large dans cette zone, mais deux bandes fines entre 2750 et $2900\ \mathrm{cm^{-1}}$, attribuées à la liaison $\mathrm{C_{al}}$–H.

Spectre n°1 : benzaldéhyde. Spectre n°2 : acide benzoïque.

MÉTHODE
Pour départager deux molécules en IR : lister les liaisons de chacune, écarter celles qu'elles ont en commun, puis chercher sur les spectres la bande de la liaison que l'une possède et l'autre non.

1.3 Expliquer ce que la chromatographie sur couche mince (dépôts B et AB) permet de conclure.

Le dépôt AB (acide benzoïque) donne une seule tache.

Le dépôt B (flacon entamé) donne deux taches : le flacon contient au moins deux espèces. La tache du bas a migré à la même hauteur que celle de AB : il s'agit d'acide benzoïque. La tache du haut correspond à une autre espèce, vraisemblablement le benzaldéhyde.

Le benzaldéhyde du flacon entamé n'est pas pur : une partie s'est oxydée en acide benzoïque.

COMPRENDRE
Pour affirmer que la tache du haut est bien le benzaldéhyde, il aurait fallu un troisième dépôt de benzaldéhyde pur. La CCM dit ce qui est présent, pas en quelle proportion : d'où le titrage qui suit.

1.4 Citer la définition d'un couple acide-base et d'une réaction acido-basique.

Un acide est une espèce capable de céder un ion H^+ ; une base est une espèce capable d'en capter un.

Un couple acide-base AH / A^- est formé d'un acide et d'une base dits conjugués, qui se transforment l'un en l'autre par perte ou gain d'un ion H^+ : $AH = A^- + H^+$.

Une réaction acido-basique est un transfert d'un ion H^+ de l'acide d'un couple vers la base d'un autre couple.

1.5 Écrire l'équation de la réaction support du titrage entre l'acide benzoïque et les ions hydroxyde.

Données utiles couples $C_7H_6O_2$ / $C_7H_5O_2^-$ et H_2O / HO^-

L'acide benzoïque cède un ion H^+ à l'ion hydroxyde :

$$C_7H_6O_2 + HO^- \longrightarrow C_7H_5O_2^- + H_2O$$

COMPRENDRE
Une réaction support de titrage doit être totale et rapide : on l'écrit avec une flèche simple. Les ions Na^+, spectateurs, n'apparaissent pas.

1.6 Déterminer la quantité de matière d'acide benzoïque présente dans le volume de solution prélevée, en explicitant la méthode à l'aide des graphiques de l'annexe.

Données utiles $c_B = 1{,}00\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; courbes $\text{pH} = f(V)$ et dérivée

Méthode de la dérivée : le volume à l'équivalence est l'abscisse du maximum de la courbe $\frac{\text{dpH}}{\text{d}V}$. On lit $V_E = 12{,}5$ mL.

À l'équivalence, les réactifs ont été introduits dans les proportions stœchiométriques de l'équation de titrage (1 pour 1) :

$$n(C_7H_6O_2) = n(HO^-)_{\text{versé}} = c_B \times V_E$$

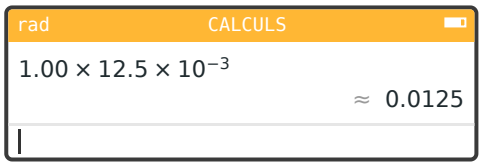
$$n(C_7H_6O_2) = 1{,}00 \times 12{,}5 \times 10^{-3}$$

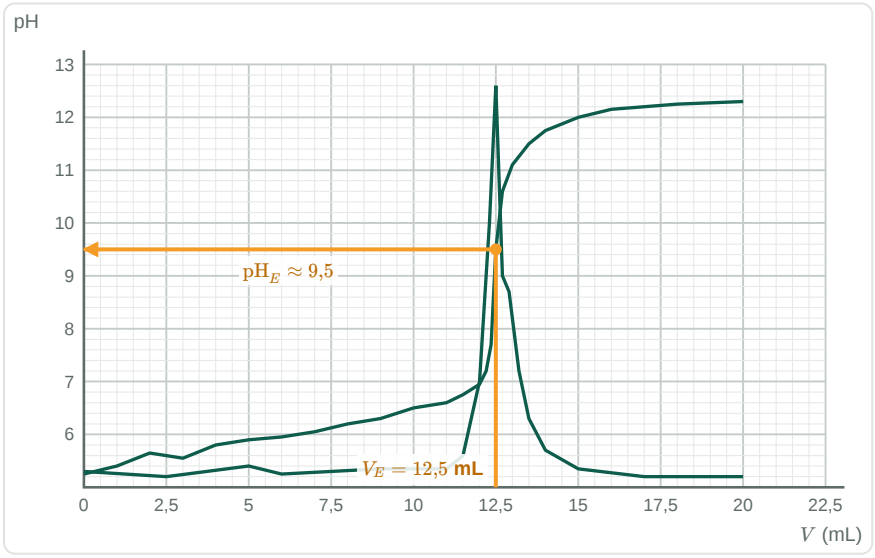
$n(C_7H_6O_2) = 1{,}25 \times 10^{-2}$ mol dans les 10,0 mL prélevés

PIÈGE
Laisser V_E en mL : la concentration est en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, il faut $12{,}5 \times 10^{-3}$ L.

COMPRENDRE
Trois chiffres significatifs, comme c_B et V_E. La méthode des tangentes parallèles, appliquée à la courbe de pH, donne le même volume.

À LA CALCULATRICE





1.6 · Annexe complétée : le maximum de la courbe dérivée (courbe en pic, échelle de droite du sujet non reproduite) repère V_E

1.7 Déterminer la quantité de matière de benzaldéhyde présente dans 10,0 mL de benzaldéhyde pur.

Données utiles $\rho = 1{,}02\ \text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; $M = 106\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $V = 10{,}0\ \text{mL}$

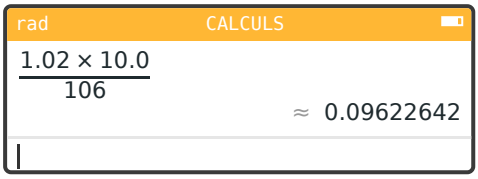
Masse de l'échantillon pur : $m = \rho \times V$. Donc

$$n_{\text{pur}} = \frac{m}{M} = \frac{\rho \times V}{M} = \frac{1{,}02 \times 10{,}0}{106}$$

$n_{\text{pur}} = 9{,}62 \times 10^{-2}$ mol

COMPRENDRE
La masse volumique est donnée en $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$: on garde le volume en mL, la masse sort directement en grammes, unité cohérente avec M.

À LA CALCULATRICE



1.8 En déduire la valeur de la pureté de la solution du flacon entamé de benzaldéhyde.

Données utiles $n(\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2) = 1{,}25 \times 10^{-2}$ mol (1.6) ; $n_{\text{pur}} = 9{,}62 \times 10^{-2}$ mol (1.7)

Chaque molécule d'acide benzoïque provient de l'oxydation d'une molécule de benzaldéhyde. La quantité de benzaldéhyde réellement présente dans les 10,0 mL est donc :

$$n_{\text{réel}} = n_{\text{pur}} - n(\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2)$$

D'après la définition donnée :

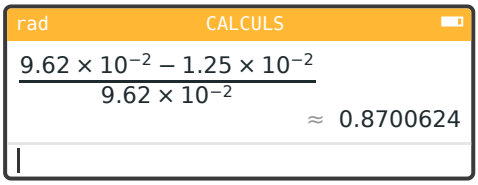
$$p = \frac{n_{\text{réel}}}{n_{\text{pur}}} = \frac{9{,}62 \times 10^{-2} - 1{,}25 \times 10^{-2}}{9{,}62 \times 10^{-2}}$$

$p = 0{,}870$, soit une pureté de $87{,}0\ \%$

PIÈGE
Calculer $\frac{1{,}25 \times 10^{-2}}{9{,}62 \times 10^{-2}} = 13\ \%$ et l'annoncer comme pureté : c'est la part oxydée. Le titrage dose l'impureté, pas le benzaldéhyde.

COMPRENDRE
Ce raisonnement suppose que les 10,0 mL prélevés contiennent autant de molécules au total (benzaldéhyde et acide) que 10,0 mL de benzaldéhyde pur : c'est l'approximation attendue ici.

À LA CALCULATRICE



1.9 Expliquer quel indicateur coloré choisir pour réaliser le même titrage par suivi colorimétrique, et indiquer le changement de couleur qui repère l'équivalence.

Données utiles hélianthine 3,1–4,4 ; bleu de thymol 8,0–9,6 (jaune, puis bleu) ; bleu de Nil 10,1–11,1

Un indicateur convient si sa zone de virage contient le pH à l'équivalence.

Sur la courbe, pour $V_E = 12{,}5$ mL, on lit $\text{pH}_E \approx 9{,}5$ (voir la lecture tracée à la question 1.6). Cette valeur appartient à la zone de virage du bleu de thymol (8,0–9,6), qui est de plus tout entière dans le saut de pH.

Avant l'équivalence le milieu est acide (forme jaune) ; après, les ions HO^- sont en excès (forme bleue).

Bleu de thymol : la solution passe du **jaune au bleu** à l'équivalence.

PIÈGE
Donner le virage à l'envers (bleu vers jaune) : c'est la base que l'on verse, le pH augmente, on passe donc de la teinte acide à la teinte basique.

2.1 Pour les réactifs de l'étape (a), dire si le carbone lié à Mg dans le bromure d'allylmagnésium est un site donneur ou accepteur d'électrons ; même question pour le carbone du groupe carbonyle du benzaldéhyde.

Données utiles électronégativités : C 2,55 ; O 3,44 ; Mg 1,31

Liaison C–Mg : $\chi(\mathrm{C}) = 2{,}55 > \chi(\mathrm{Mg}) = 1{,}31$. Le carbone, plus électronégatif, attire à lui le doublet liant et porte une charge partielle négative δ^-.

Liaison C=O : $\chi(\mathrm{O}) = 3{,}44 > \chi(\mathrm{C}) = 2{,}55$. L'oxygène attire les doublets liants ; le carbone porte une charge partielle positive δ^+.

Le carbone lié à Mg est un site **donneur** de doublet d'électrons ; le carbone du carbonyle est un site **accepteur** (« attracteur » dans l'énoncé).

PIÈGE
Raisonner par habitude (« un carbone est toujours δ^+ ») : lié à un métal peu électronégatif comme Mg, le carbone devient δ^-. Il faut comparer les électronégativités liaison par liaison.

2.2 Compléter, dans l'annexe, le mécanisme réactionnel de l'étape (a) en indiquant la ou les flèches courbes manquantes.

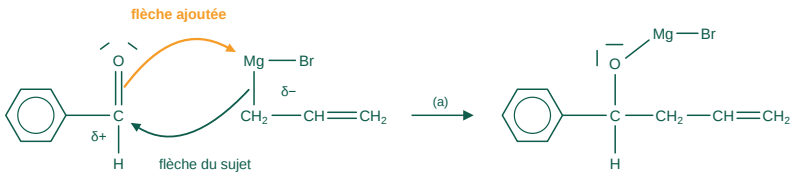
La flèche déjà tracée part du doublet de la liaison C–Mg (site donneur) et pointe vers le carbone du carbonyle (site accepteur) : elle traduit la formation de la liaison C–C et la rupture de la liaison C–Mg.

Dans le produit, la liaison C=O est devenue simple et une liaison O–Mg est apparue. Il manque donc une flèche : elle part d'un doublet de la double liaison C=O et pointe vers l'atome Mg.

Une flèche courbe à ajouter, de la double liaison C=O vers Mg (voir l'annexe complétée).

COMPRENDRE
Autre tracé accepté, avec deux flèches : de la liaison C=O vers l'atome O, puis d'un doublet non liant de O vers Mg. Le bilan électronique est le même.

MÉTHODE
Comparer réactifs et produit : chaque liaison rompue est le départ d'une flèche, chaque liaison formée en est l'arrivée. Une flèche part toujours d'un doublet (liant ou non liant), jamais d'un atome nu ni d'une charge.



2.2 · Annexe complétée : en orange, la flèche courbe manquante (du doublet de la liaison C=O vers Mg)

2.3 Représenter en représentation de Cram les deux stéréoisomères obtenus à l'issue de l'étape (b), puis préciser, en justifiant, la relation de stéréoisomérie qui les lie.

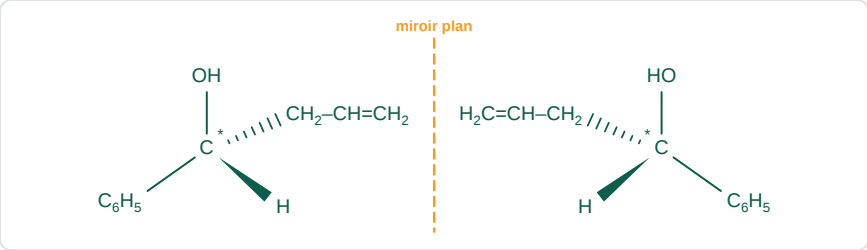
Dans l'alcool obtenu, le carbone qui porte le groupe hydroxyle est lié à quatre groupes différents : $-\mathrm{OH}$, $-\mathrm{H}$, $-\mathrm{C_6H_5}$ et $-\mathrm{CH_2-CH=CH_2}$. C'est un carbone asymétrique (noté C*), et c'est le seul de la molécule.

La molécule est donc chirale : elle existe sous deux configurations, images l'une de l'autre dans un miroir plan et non superposables (voir la figure).

Les deux stéréoisomères sont des **énantiomères**.

COMPRENDRE
Convention de Cram : trait plein dans le plan de la feuille, triangle plein vers l'avant, triangle hachuré vers l'arrière. Pour passer d'un énantiomère à l'autre, on peut aussi échanger deux des quatre groupes.

COMPRENDRE
La stéréoisomérie (carbone asymétrique, chiralité, énantiomères) faisait partie du programme de Terminale S ; elle ne figure plus au programme actuel de la spécialité.



2.3 · Les deux stéréoisomères en représentation de Cram, images l'un de l'autre dans un miroir plan

2.4 L'obtention de deux stéréoisomères, aux effets biologiques éventuellement différents, pose problème pour un médicament. En déduire l'intérêt de l'étape 2.

Le produit de l'étape 2 est dessiné avec une liaison en triangle plein vers le groupe $-\mathrm{OH}$: la configuration du carbone asymétrique est fixée. L'étape 2, réalisée avec une enzyme (lipase), ne conserve donc qu'un seul des deux énantiomères formés à l'étape 1.

L'étape 2 isole un seul énantiomère : la suite de la synthèse conduit alors uniquement au stéréoisomère de la sertraline qui possède l'effet biologique recherché.

COMPRENDRE
Le rendement de 40 % de l'étape 2 se comprend ainsi : le mélange de départ ne contient que 50 % du bon énantiomère, on ne peut pas en récupérer davantage.

3.1 Évaluer la durée de la réaction de Barbier à partir des CCM réalisées de $t = 0$ à 7 min, en expliquant le raisonnement.

À $t = 0$, seul le benzaldéhyde (réactif révélé sous UV) est présent : il donne la tache du haut.

Cette tache s'atténue à 2 min puis à 3 min, pendant qu'une tache plus basse apparaît : c'est le produit qui se forme.

À partir de $t = 4$ min, la tache du benzaldéhyde a disparu et les dépôts 4 à 7 sont identiques : le milieu n'évolue plus.

Le benzaldéhyde est entièrement consommé entre 3 et 4 min : la réaction dure environ **4 min**.

MÉTHODE
Suivi par CCM : la réaction est terminée au premier prélèvement où la tache du réactif limitant a disparu, les chromatogrammes suivants étant identiques.

3.2 Écrire l'équation de la réaction d'oxydoréduction de la variante verte, l'eau oxygénée étant transformée en eau. Montrer qu'il s'agit d'une oxydation pour l'espèce organique.

Données utiles réactif $\mathrm{C_{10}H_{22}O}$; produit $\mathrm{C_{10}H_{20}O_2}$; une oxydation est une perte d'électrons

Demi-équation de l'espèce organique :

$$\mathrm{C_{10}H_{22}O + H_2O = C_{10}H_{20}O_2 + 4\,H^+ + 4\,e^-}$$

Les électrons apparaissent du côté du produit : l'espèce organique $\mathrm{C_{10}H_{22}O}$ perd 4 électrons, elle subit bien une **oxydation**.

Demi-équation du peroxyde d'hydrogène (oxydant, il est réduit) :

$$\mathrm{H_2O_2 + 2\,H^+ + 2\,e^- = 2\,H_2O}$$

On multiplie la seconde par 2 pour échanger 4 électrons, on additionne, puis on simplifie les ions $\mathrm{H^+}$ et une molécule d'eau :

$$\mathrm{C_{10}H_{22}O + 2\,H_2O_2 \longrightarrow C_{10}H_{20}O_2 + 3\,H_2O}$$

PIÈGE
Oublier de simplifier l'eau : 4 $\mathrm{H_2O}$ formées à droite, 1 consommée à gauche, il en reste 3. Vérifier le bilan final : 26 H et 5 O de chaque côté.

MÉTHODE
Demi-équation en milieu acide : équilibrer d'abord les atomes autres que O et H, puis O avec $\mathrm{H_2O}$, puis H avec $\mathrm{H^+}$, enfin les charges avec des électrons.

3.3 Déterminer le rendement de l'oxydation dans la variante verte, l'eau oxygénée étant en excès. Peut-on conclure quant à l'intérêt de cette variante en termes de rendement ?

Données utiles réactif : $m_1 = 100$ g, $M_1 = 158\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; produit : $m_2 = 96$ g, $M_2 = 172\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; étape 7 (Jones) : 98 %

L'eau oxygénée est en excès : $C_{10}H_{22}O$ est le réactif limitant. D'après l'équation (1 pour 1), la quantité maximale de produit est $n_{\max} = n(C_{10}H_{22}O)_i = \dfrac{m_1}{M_1}$.

Quantité de produit obtenue : $n_{\text{exp}} = \dfrac{m_2}{M_2}$.

$$\eta = \frac{n_{\text{exp}}}{n_{\max}} = \frac{m_2/M_2}{m_1/M_1} = \frac{96/172}{100/158} = 0{,}88$$

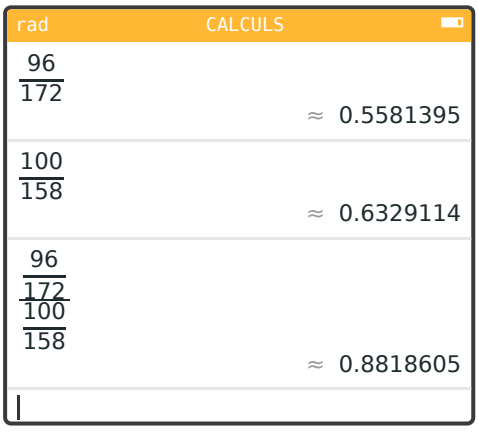
L'oxydation de Jones de l'étape 7 affiche 98 %. Avec 88 %, la variante verte donne un bon rendement, mais inférieur : elle n'apporte pas d'avantage sur ce critère. La comparaison reste toutefois indicative, car la variante a été testée sur une autre molécule que celle de la synthèse.

$\eta = 88\ \%$: en termes de rendement, la variante verte est moins intéressante que l'oxydation de Jones (98 %).

PIÈGE
Calculer $\dfrac{96}{100} = 96\ \%$: un rendement compare des quantités de matière, pas des masses, car réactif et produit n'ont pas la même masse molaire.

COMPRENDRE
Deux chiffres significatifs, imposés par la masse de produit (96 g).

À LA CALCULATRICE



3.4 Donner un argument expliquant pourquoi la variante verte est plus compatible avec la chimie durable que l'oxydation de Jones.

L'oxydation de Jones emploie l'acide chromique, composé du chrome (VI) classé cancérogène dès que sa teneur dépasse 0,1 %.

La variante utilise une solution de peroxyde d'hydrogène à 30 % : d'après le tableau (tranche 8–35 %), elle est seulement irritante pour la peau, et l'oxydant se transforme en eau.

La variante verte remplace un oxydant cancérogène par un réactif bien moins dangereux, qui ne rejette que de l'eau : elle est plus sûre pour l'opérateur et pour l'environnement.

COMPRENDRE
Autre argument recevable : la variante fait appel à un catalyseur, l'un des principes de la chimie verte.