L'adrénaline contre les piqures de guêpes

Bac S 2015 Amérique du Sud (ancien programme) · Exercice 2 **10 points** **Durée conseillée 1 h 40**

1.1 À quelle catégorie de réaction appartient chacune des trois réactions de la synthèse de l'adrénaline ? Justifier.

- **Réaction 1** : un atome H du cycle du catéchol est remplacé par le groupe $-CO-CH_2Cl$, et il se forme HCl. Un atome est remplacé par un groupe d'atomes : c'est une **substitution**.
- **Réaction 2** : le groupe $-NH-CH_3$ prend la place de l'atome Cl de la molécule (3), avec formation de HCl : c'est une **substitution**.
- **Réaction 3** : les deux réactifs, (4) et H_2, donnent un seul produit, et la double liaison $C=O$ devient une liaison simple $C-OH$: c'est une **addition**.

Réactions 1 et 2 : substitutions ; réaction 3 : addition.

PIÈGE
Répondre « réduction » pour la réaction 3 : c'est vrai, mais ce n'est pas une des trois catégories attendues (substitution, addition, élimination).

MÉTHODE
Compter les espèces : deux réactifs et deux produits avec échange d'un atome ou d'un groupe, substitution ; deux réactifs pour un seul produit et une liaison multiple en moins, addition ; un réactif donnant deux produits et une liaison multiple, élimination.

1.2.1 Recopier la première étape du mécanisme de la réaction 2. Entourer le ou les sites donneurs et accepteurs de doublets d'électrons impliqués. Justifier.

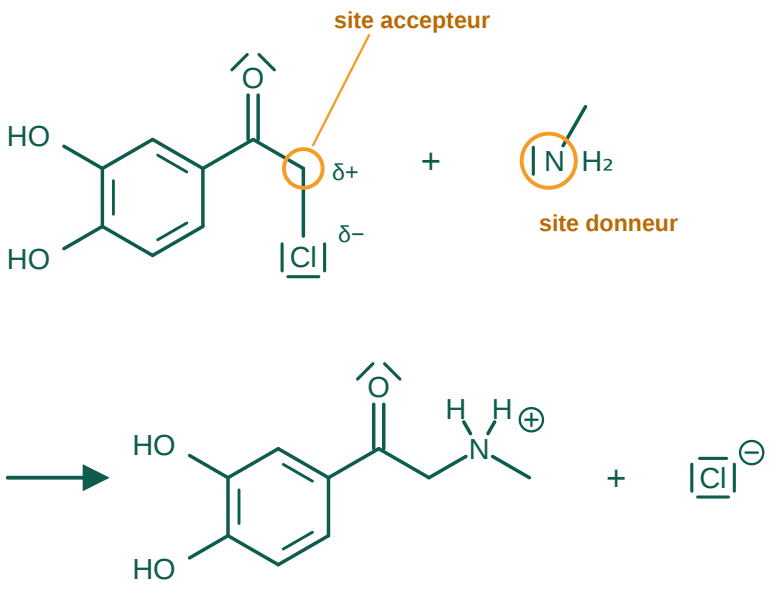
Données utiles électronégativités : $\chi(C) = 2{,}55$; $\chi(Cl) = 3{,}16$

Dans cette étape, une liaison $C-N$ se forme et la liaison $C-Cl$ se rompt.

- **Site donneur** : l'atome d'azote de la méthylamine. Il porte un doublet non liant, c'est un site riche en électrons.
- **Site accepteur** : l'atome de carbone lié au chlore. Le chlore est plus électronégatif que le carbone ($3{,}16 > 2{,}55$) : la liaison $C-Cl$ est polarisée, le carbone porte une charge partielle δ^+, c'est un site pauvre en électrons.

Donneur : l'atome N (doublet non liant) ; accepteur : l'atome C lié à Cl (charge partielle δ^+).

COMPRENDRE
Le carbone du groupe $C=O$ est lui aussi appauvri en électrons, mais il n'intervient pas ici : seuls comptent les sites entre lesquels une liaison se forme ou se rompt dans l'étape étudiée.



1.2.1 · Première étape du mécanisme : sites donneur et accepteur entourés

1.2.2 Représenter les flèches courbes qui rendent compte de cette étape.

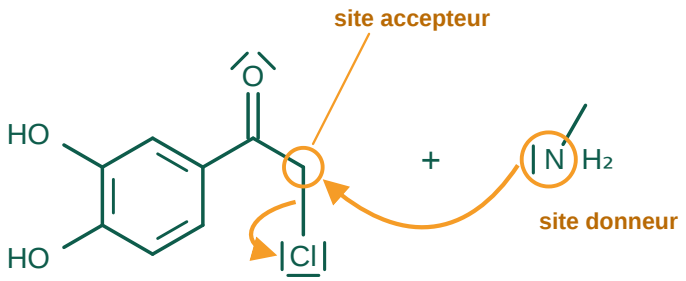
Deux flèches courbes, chacune représentant le déplacement d'un doublet d'électrons :

- la première part du doublet non liant de l'azote et pointe vers le carbone accepteur : formation de la liaison $C-N$;
- la seconde part du doublet de la liaison $C-Cl$ et pointe vers l'atome de chlore : rupture de la liaison, le chlore part sous forme d'ion Cl^-.

Flèche 1 : du doublet de N vers C ; flèche 2 : de la liaison $C-Cl$ vers Cl.

PIÈGE
Une flèche courbe part toujours d'un doublet (non liant ou de liaison), jamais d'un atome ni d'une charge, et va vers le site accepteur. Tracée à l'envers, elle ne rapporte aucun point.

COMPRENDRE
Le bilan des charges se lit sur les flèches : l'azote met en commun son doublet et devient N^+ ; le chlore garde pour lui le doublet de liaison et devient Cl^-.



1.2.2 · Flèches courbes de la première étape (en orange)

1.2.3 Écrire la seconde étape du mécanisme de la réaction 2 et identifier sa catégorie de réaction.

La réaction 2 forme la molécule (4) et HCl : il reste à transférer un ion H^+ de l'azote vers l'ion chlorure. En notant R le reste de la molécule :

$$R-\overset{\oplus}{N}H_2-CH_3 + Cl^- \longrightarrow R-NH-CH_3 + H-Cl$$

Le cation cède un ion H^+ (acide), l'ion chlorure le capte (base).

Seconde étape : transfert d'un ion H^+ du cation vers Cl^- ; c'est une réaction acido-basique.

MÉTHODE
Pour trouver une étape manquante, comparer l'intermédiaire obtenu au bilan de la réaction : ce qui diffère (ici un H et deux charges) indique ce que l'étape doit faire.

1.3 Dans cette synthèse, peut-on dire que le palladium Pd est un catalyseur stéréosélectif ? Expliciter le raisonnement.

Avec le palladium, la réaction 3 fournit l'adrénaline sous forme de mélange racémique, c'est-à-dire les deux énantiomères en quantités égales.

Aucun des deux stéréoisomères n'est donc formé de façon privilégiée. Or un catalyseur stéréosélectif favorise la formation de l'un d'eux.

Non : le palladium n'est pas ici un catalyseur stéréosélectif, puisque le mélange obtenu est racémique.

COMPRENDRE
Énantiomères, mélange racémique et stéréosélectivité relèvent de l'ancien programme : ils ne figurent plus dans celui de la spécialité actuelle.

1.4 Le spectre IR du produit obtenu permet-il de vérifier que la transformation de l'adrénalone en adrénaline a bien eu lieu ? Argumenter.

Données utiles cétones, $C{=}O$: $1680 - 1700\ cm^{-1}$; alcools, $O{-}H$ associé : $3200 - 3400\ cm^{-1}$; alcools, $C{-}O$: $1000 - 1200\ cm^{-1}$

La transformation remplace le groupe carbonyle $C{=}O$ de l'adrénalone (cétone) par un groupe hydroxyle $C{-}OH$ (alcool).

- Sur le spectre, il n'y a aucune bande d'absorption entre 1680 et $1700\ cm^{-1}$: le produit ne contient plus de liaison $C{=}O$, l'adrénalone a été transformée.
- On observe une bande forte entre 3200 et $3400\ cm^{-1}$, attribuable aux liaisons $O{-}H$, et des bandes entre 1000 et $1200\ cm^{-1}$ (liaison $C{-}O$) : c'est compatible avec la présence du groupe alcool.

Oui : l'absence de bande $C{=}O$ vers $1700\ cm^{-1}$ montre que l'adrénalone a bien été transformée en adrénaline.

PIÈGE
La bande $O{-}H$ seule ne prouve rien : l'adrénalone possède déjà deux groupes $O{-}H$ sur son cycle. L'argument décisif est la disparition de la bande $C{=}O$.

MÉTHODE
Pour suivre une transformation par IR, repérer la liaison qui disparaît et celle qui apparaît, puis chercher leurs bandes dans le tableau. Une bande absente est un argument aussi fort qu'une bande présente.

1.5 À partir du spectre RMN, peut-on attribuer le signal agrandi à un proton ou à un groupe de protons de la chaine carbonée de l'adrénaline ? Justifier.

Chaine carbonée de l'adrénaline, Ar désignant le cycle : $Ar{-}CH(OH){-}CH_2{-}NH{-}CH_3$.

Le signal agrandi comporte trois pics : c'est un triplet. D'après la règle des $(n+1)$-uplets, les protons qui en sont responsables ont $n = 2$ protons voisins, portés par le ou les carbones adjacents.

- Proton de CH : le carbone voisin est celui de CH_2, soit 2 protons voisins : triplet.
- Protons de CH_2 : 1 proton voisin (celui de CH) : doublet.
- Protons de CH_3 : aucun proton voisin sur un carbone : singulet.

Oui : le triplet correspond au proton du groupe CH lié au groupe hydroxyle, qui a deux protons voisins (ceux de CH_2).

PIÈGE
Les protons des groupes $O{-}H$ et $N{-}H$ ne sont pas comptés parmi les voisins : au lycée, on admet qu'ils ne se couplent pas avec les protons portés par les carbones.

COMPRENDRE
La spectroscopie RMN appartient à l'ancien programme : elle n'est plus étudiée dans la spécialité actuelle.

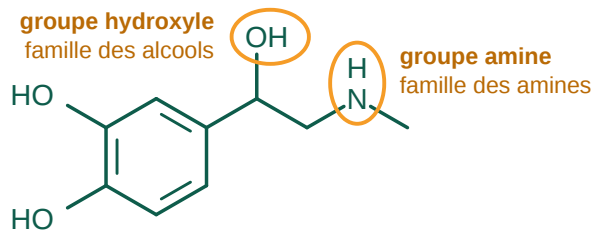
2.1 Représenter la molécule d'adrénaline, entourer les groupes caractéristiques en dehors du cycle et préciser les familles de composés associées.

En dehors du cycle, la molécule porte deux groupes caractéristiques (voir la figure) :

- le groupe hydroxyle $-OH$, porté par un carbone de la chaine : famille des **alcools** ;
- le groupe amine $-NH-$: famille des **amines**.

Groupe hydroxyle : alcool ; groupe amine : amine.

COMPRENDRE
Les deux groupes $-OH$ fixés directement sur le cycle ne sont pas demandés : un hydroxyle porté par un cycle aromatique définit un phénol, pas un alcool.



2.1 · Adrénaline : groupes caractéristiques hors du cycle entourés

2.2 Les stéréoisomères A et B de l'adrénaline sont-ils des diastéréoisomères ou des énantiomères ? Justifier.

A et B ont le même enchainement d'atomes et ne diffèrent que par la disposition dans l'espace autour du carbone qui porte le groupe hydroxyle : la liaison $C-OH$ pointe vers l'avant dans A, vers l'arrière dans B.

Ce carbone est le seul carbone asymétrique de la molécule (quatre substituants différents : H, OH, le cycle et $CH_2-NH-CH_3$). A et B sont donc images l'une de l'autre dans un miroir plan et ne sont pas superposables.

A et B sont des énantiomères.

COMPRENDRE
Le texte le confirme : la synthèse fournit un mélange racémique, c'est-à-dire un mélange en quantités égales de deux énantiomères. Cette notion ne figure plus au programme de la spécialité actuelle.

MÉTHODE
Avec un seul carbone asymétrique, deux stéréoisomères de configuration sont forcément énantiomères. Des diastéréoisomères exigent au moins deux carbones asymétriques (ou une double liaison Z/E).

2.3 Expliquer en quelques lignes les différentes étapes de la méthode mise en œuvre pour séparer les stéréoisomères de l'adrénaline.

- **Étape 1** : on fait réagir le mélange racémique de A et B avec l'acide tartrique, molécule chirale et acide. Son groupe carboxyle cède un ion H^+ au groupe amine (basique) de l'adrénaline : on obtient deux sels A' et B', qui sont diastéréoisomères et ont donc des propriétés physiques différentes.
- **Étape 2** : on ajoute de l'eau. A' y est peu soluble et reste solide, B' se dissout. Une filtration les sépare : A' est retenu sur le filtre, B' se trouve dans le filtrat.
- **Étape 3** : on traite séparément A' et B' par une base, le carbonate de potassium, qui reprend l'ion H^+ fixé sur l'azote : on récupère A d'un côté, B de l'autre.

Formation de deux sels diastéréoisomères, séparation par différence de solubilité (filtration), puis retour aux énantiomères par action d'une base.

COMPRENDRE
Deux énantiomères ont les mêmes propriétés physiques (solubilité, température de fusion) : impossible de les séparer directement. Deux diastéréoisomères n'ont pas les mêmes, d'où le détour par les sels.

3.1 Déterminer la valeur de la concentration molaire d'adrénaline dans la solution contenue dans l'ampoule d'auto-injection.

Données utiles une dose : $V = 0{,}30$ mL ; $n = 1{,}64$ μmol

Concentration molaire : $c = \dfrac{n}{V}$, avec $n = 1{,}64 \times 10^{-6}$ mol et $V = 0{,}30 \times 10^{-3}$ L.

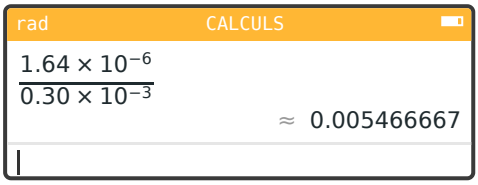
$$c = \frac{1{,}64 \times 10^{-6}}{0{,}30 \times 10^{-3}} = 5{,}5 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

$c = 5{,}5 \times 10^{-3}$ mol · L^{-1}

PIÈGE
Oublier de convertir : 1 μmol $= 10^{-6}$ mol et 1 mL $= 10^{-3}$ L.

COMPRENDRE
Deux chiffres significatifs, comme la donnée la moins précise ($V = 0{,}30$ mL). La calculatrice affiche $5{,}47 \times 10^{-3}$, arrondi à $5{,}5 \times 10^{-3}$.

À LA CALCULATRICE



3.2 Une personne de 55 kg pratique une auto-injection suivant le protocole du fabricant. Une seule auto-injection est-elle suffisante ? Sinon, combien devrait-elle en faire ? Justifier.

Données utiles dose efficace : $0{,}010$ mg par kg de masse corporelle ; une dose : $n = 1{,}64$ μmol ; $M = 183$ g · mol^{-1}

Masse d'adrénaline nécessaire pour 55 kg :

$m_{\text{néc}} = 0{,}010 \times 55 = 0{,}55$ mg

Masse d'adrénaline apportée par une auto-injection : $m = n \times M$

$m = 1{,}64 \times 10^{-6} \times 183 = 3{,}0 \times 10^{-4}$ g $= 0{,}30$ mg

Comme $0{,}30$ mg $< 0{,}55$ mg, une seule injection ne suffit pas. Nombre de doses : $\dfrac{0{,}55}{0{,}30} \approx 1{,}8$, soit 2 injections, qui apportent $0{,}60$ mg.

Une injection ($0{,}30$ mg) est insuffisante : il en faut 2 ($0{,}60$ mg $\geqslant 0{,}55$ mg), la seconde 10 à 15 minutes après la première.

PIÈGE
Comparer directement $0{,}55$ mg à $1{,}64$ μmol : une masse et une quantité de matière ne se comparent pas. Il faut tout exprimer en masse (ou tout en moles) avant de conclure.

COMPRENDRE
Un nombre d'injections est entier et s'arrondit ici à l'entier supérieur : avec une seule dose, la personne ne recevrait qu'un peu plus de la moitié de la dose efficace.

À LA CALCULATRICE

