Séparer les énantiomères de l'ibuprofène

Bac S 2015 Nouvelle-Calédonie (ancien programme) · Exercice 2 **9 points** **Durée conseillée 1 h 30**

1.1 Justifier que les molécules (S)-ibuprofène et (R)-ibuprofène sont des énantiomères.

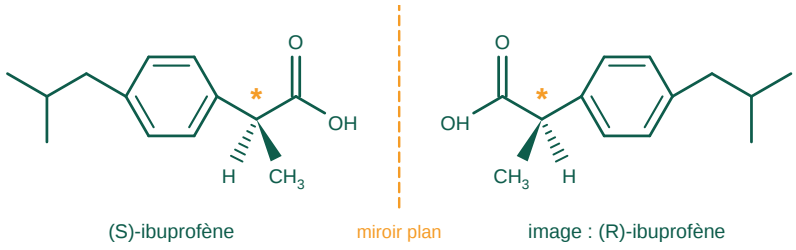
Les deux molécules ont le même enchaînement d'atomes. Chacune possède un seul atome de carbone asymétrique, noté C* : il est lié à quatre groupes différents ($-\mathrm{H}$, $-\mathrm{CH_3}$, $-\mathrm{COOH}$ et le cycle substitué). Elles sont donc chirales.

Elles ne diffèrent que par la disposition dans l'espace de H et $\mathrm{CH_3}$ autour de C* : l'une est l'image de l'autre dans un miroir plan, et elles ne sont pas superposables.

Les deux molécules sont images l'une de l'autre dans un miroir et non superposables : ce sont des **énantiomères**.

COMPRENDRE
L'image du (S) dans le miroir, retournée de 180° autour d'un axe vertical, donne exactement le dessin du (R) de l'énoncé : H passe à l'avant, $\mathrm{CH_3}$ à l'arrière.

COMPRENDRE
Chiralité, carbone asymétrique et énantiomères étaient au programme de Terminale S ; ces notions ne figurent plus dans le programme actuel de spécialité.



1.1 · Le (S)-ibuprofène et son image dans un miroir plan ; C* : carbone asymétrique

1.2 Indiquer la valeur de l'excès énantiomérique ee de l'ibuprofène®.

Données utiles $ee = \left|\dfrac{n_R - n_S}{n_R + n_S}\right| \times 100$; mélange équimolaire (racémique)

Le médicament est un mélange équimolaire des deux énantiomères : $n_R = n_S$, donc $n_R - n_S = 0$.

$ee = 0\ \%$ pour le mélange racémique.

1.3 Quelle devrait être la valeur de ee pour un médicament énantiomériquement pur ?

Un seul énantiomère est présent, par exemple le (S) : $n_R = 0$.

$$ee = \left|\frac{0 - n_S}{0 + n_S}\right| \times 100 = 100\ \%$$

$ee = 100\ \%$ pour un énantiomère pur.

COMPRENDRE
Grâce à la valeur absolue, le résultat est le même quel que soit l'énantiomère présent seul. L'excès énantiomérique varie donc de 0 % (racémique) à 100 % (pur).

1.4 Citer deux techniques de séparation classiques en chimie. Indiquer pourquoi elles ne permettent pas de séparer le (S)-ibuprofène du (R)-ibuprofène.

Deux techniques : la **distillation fractionnée**, qui exploite un écart de températures d'ébullition, et l'**extraction liquide-liquide**, qui exploite un écart de solubilités dans deux solvants.

Or deux énantiomères ont les mêmes propriétés physiques usuelles : même température d'ébullition, même solubilité dans un solvant ordinaire.

Sans différence de propriété physique à exploiter, ces techniques ne séparent pas les deux énantiomères.

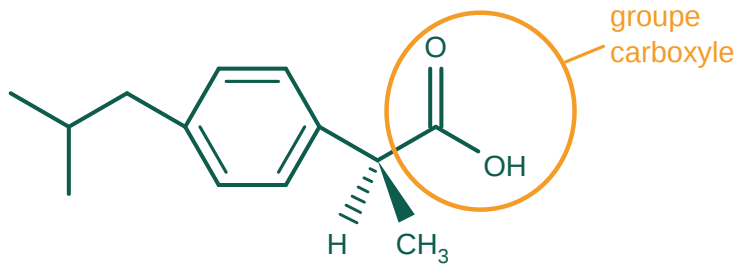
COMPRENDRE
Deux énantiomères ne se distinguent que face à un partenaire lui-même chiral. C'est le cas d'une enzyme, d'où la stratégie de la partie 2.

2.1 Recopier la formule du (S)-ibuprofène, entourer le(s) groupe(s) caractéristique(s) et nommer la ou les famille(s) chimique(s) correspondante(s).

La molécule porte un seul groupe caractéristique, entouré sur la figure : le groupe carboxyle $-\mathrm{COOH}$, en bout de chaîne.

Groupe **carboxyle** : famille des **acides carboxyliques**.

PIÈGE
Entourer séparément $\mathrm{C{=}O}$ et $\mathrm{O{-}H}$: portés par le même carbone, ils forment un seul groupe, ni cétone ni alcool.



(S)-ibuprofène : acide carboxylique

2.1 · Groupe caractéristique du (S)-ibuprofène

2.2 Y a-t-il, lors de la réaction d'estérification, modification de chaîne ou de groupe caractéristique ? Justifier.

Le squelette carboné de l'ibuprofène se retrouve intact dans le produit. Seul le groupe carboxyle $-\mathrm{COOH}$ est transformé en groupe ester $-\mathrm{COO{-}R}$: le produit appartient à la famille des esters.

Il y a modification de **groupe caractéristique** (carboxyle → ester), sans modification de chaîne.

2.3 Pourquoi l'enzyme CRL7 n'apparaît-elle pas dans l'équation de la réaction d'estérification ?

L'enzyme diminue la durée de la réaction sans en être un réactif : c'est un **catalyseur** (catalyse enzymatique). Elle intervient au cours de la transformation puis est régénérée ; elle n'est donc pas consommée.

Catalyseur, retrouvé intact en fin de réaction : il ne figure pas dans l'équation.

COMPRENDRE
Ce catalyseur est sélectif : il n'accélère que l'estérification du (S). C'est cette différence de vitesse entre les deux énantiomères qui rend la séparation possible.

2.4 Calculer la valeur de l'excès énantiomérique ee du mélange réactionnel à l'instant $t = 12$ h.

Données utiles $n(\text{ibuprofène}) = 0{,}100$ mmol, racémique ; à 12 h : $n_S = 0{,}012$ mmol ; le (R) ne réagit pas

Mélange racémique initial : $n_{R,0} = n_{S,0} = \dfrac{0{,}100}{2} = 0{,}050$ mmol.

Au bout de 12 h, l'énantiomère (R) est resté intact : $n_R = 0{,}050$ mmol ; il reste $n_S = 0{,}012$ mmol de (S).

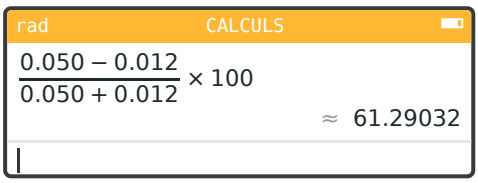
$$ee = \left|\frac{n_R - n_S}{n_R + n_S}\right| \times 100 = \frac{0{,}050 - 0{,}012}{0{,}050 + 0{,}012} \times 100$$

$ee = 61\ \%$: le mélange réactionnel s'est enrichi en (R)-ibuprofène.

PIÈGE
Prendre $n_R = 0{,}100$ mmol : les 0,100 mmol sont la quantité totale d'ibuprofène, moitié (R), moitié (S).

COMPRENDRE
Deux chiffres significatifs, comme $n_S = 0{,}012$ mmol. Les quantités peuvent rester en mmol : les unités se simplifient dans le quotient.

À LA CALCULATRICE



2.5 Déterminer la quantité de matière de (S)-ibuprofène qu'on peut récupérer par hydrolyse de l'ester extrait à l'étape 3.

Données utiles $n_{S,0} = 0{,}050$ mmol (2.4) ; $n_S = 0{,}012$ mmol restant à 12 h

Quantité de (S)-ibuprofène consommée en 12 h : $n_{S,0} - n_S = 0{,}050 - 0{,}012 = 0{,}038$ mmol.

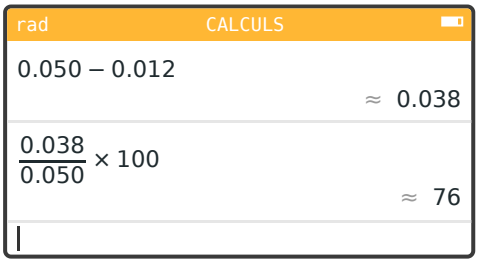
D'après l'équation, une mole d'acide donne une mole d'ester : $n(\text{ester}) = 0{,}038$ mmol.

L'hydrolyse de l'étape 4 est intégrale, et une mole d'ester redonne une mole de (S)-ibuprofène.

$n = 0{,}038$ mmol de (S)-ibuprofène récupérable, soit $3{,}8 \times 10^{-5}$ mol.

COMPRENDRE
On récupère 76 % du (S) initial, pur de tout (R) puisque seul l'ester du (S) s'est formé.

À LA CALCULATRICE



2.6 Quelle serait la valeur de ee du mélange réactionnel si la réaction d'estérification était totale ?

Si la réaction était totale, tout le (S)-ibuprofène serait transformé en ester : $n_S = 0$, alors que $n_R = 0{,}050$ mmol.

$$ee = \frac{0{,}050 - 0}{0{,}050 + 0} \times 100 = 100\ \%$$

$ee = 100\ \%$: le mélange ne contiendrait plus que du (R)-ibuprofène.

COMPRENDRE
Plus ee est proche de 100 %, plus le (S) est passé sous forme d'ester : c'est le critère que les chercheurs cherchent à rendre maximal dans la partie 3.

3.1 Donner la formule topologique de l'isooctane et le nom de l'isoamylol en nomenclature officielle.

Isooctane, ou 2,2,4-triméthylpentane : chaîne principale de 5 atomes de carbone, deux groupes méthyle sur le carbone 2 et un sur le carbone 4 (voir la figure). On retrouve bien C_8H_{18}.

Isoamylol, d'après la formule du tableau : chaîne la plus longue de 4 atomes de carbone (butane), numérotée pour donner le plus petit indice au carbone portant $-OH$ (carbone 2) ; groupe méthyle sur le carbone 3.

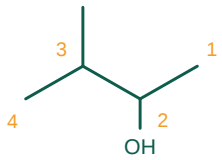
Isoamylol du sujet : **3-méthylbutan-2-ol**.

COMPRENDRE
Au laboratoire, « isoamylol » désigne d'ordinaire le 3-méthylbutan-1-ol. La formule dessinée dans le sujet porte $-OH$ sur le carbone 2 : on nomme la molécule dessinée.

MÉTHODE
Nommer un alcool : 1) chaîne la plus longue contenant le carbone lié à $-OH$; 2) numérotation donnant à ce carbone le plus petit indice ; 3) ramifications en préfixe, terminaison « -ol » précédée de l'indice.



Isooctane : 2,2,4-triméthylpentane



Isoamylol du sujet : 3-méthylbutan-2-ol

3.1 · Formule topologique de l'isooctane (à tracer) et numérotation de l'isoamylol du sujet

3.2 Pour chaque série de mesures, formuler une hypothèse que la série permet de tester.

Dans chaque série, un seul paramètre varie, les autres sont fixés.

- Série n°1 : la nature du solvant organique influe sur l'excès énantiomérique.
- Série n°2 : la nature de l'alcool (longueur de chaîne, ramification, classe) influe sur ee.
- Série n°3 : le ratio molaire alcool / ibuprofène influe sur ee.
- Série n°4 : la température influe sur ee.

Quatre hypothèses, une par paramètre : solvant, alcool, ratio molaire, température.

COMPRENDRE
Une hypothèse est une affirmation que l'expérience confirme ou réfute. Ici les quatre sont confirmées : ee change nettement dans chaque série.

3.3 Quelle classe d'alcool semble être à exclure pour réaliser la séparation ? Comment pourrait-on conforter ce résultat ?

Données utiles série n°2 : $ee = 0\ \%$ avec le 2-méthylbutan-2-ol ; 65 %, 88 % et 94 % avec les trois autres alcools

Avec le 2-méthylbutan-2-ol, $ee = 0\ \%$: le mélange est resté racémique, le (S)-ibuprofène n'a pas été estérifié. Dans cet alcool, le carbone portant $-OH$ est lié à trois autres atomes de carbone : c'est un alcool tertiaire. Les trois autres alcools, primaires ou secondaire, donnent $ee \geq 65\ \%$.

Pour conforter ce résultat, on refait l'expérience dans les mêmes conditions avec d'autres alcools tertiaires (par exemple le 2-méthylpropan-2-ol) et on vérifie que ee reste nul.

Classe à exclure : les **alcools tertiaires**.

COMPRENDRE
Un seul alcool tertiaire a été testé : c'est pourquoi l'énoncé dit « semble ». Une conclusion sur une classe entière demande plusieurs exemples.

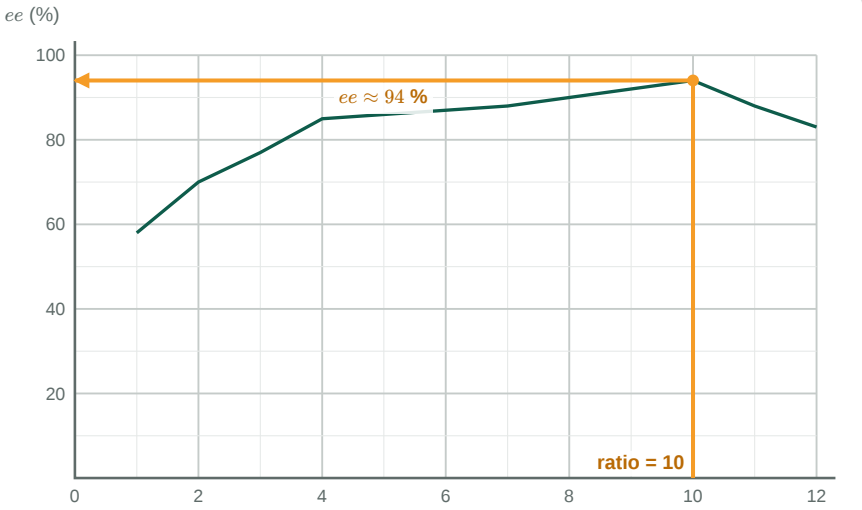
3.4 Préciser quelles pourraient être les conditions expérimentales les plus favorables pour séparer les énantiomères de l'ibuprofène selon le protocole.

La séparation est d'autant meilleure que ee est grand. On retient, dans chaque série, la condition qui donne la valeur maximale :

- solvant : isooctane ($ee = 94\ \%$, série n°1) ;
- alcool : 2-éthylhexan-1-ol, ou isooctanol ($ee = 94\ \%$, série n°2) ;
- ratio molaire alcool / ibuprofène égal à 10 (maximum de la courbe, série n°3) ;
- température $\theta = 50\ ^\circ\text{C}$ (maximum de la courbe, série n°4).

Isooctane, 2-éthylhexan-1-ol, ratio molaire de 10 et $\theta = 50\ ^\circ\text{C}$.

PIÈGE
Croire qu'un grand excès d'alcool ou une température élevée améliorent toujours le résultat : les deux courbes passent par un maximum puis redescendent.



3.4 · Série n°3 : lecture du maximum de l'excès énantiomérique

3.5 Quel volume de l'alcool choisi à la question 3.4 faut-il prélever pour réaliser la séparation dans les conditions du protocole précisé ?

Données utiles ratio molaire 10 (3.4) ; $n(\text{ibuprofène}) = 0{,}100$ mmol ; isooctanol $C_8H_{18}O$, $\rho = 0{,}832\ \text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; $M(\text{H}) = 1{,}0$, $M(\text{C}) = 12{,}0$, $M(\text{O}) = 16{,}0\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Quantité d'alcool : $n = 10 \times n(\text{ibuprofène}) = 10 \times 0{,}100 = 1{,}00$ mmol $= 1{,}00 \times 10^{-3}$ mol.

Masse molaire : $M = 8 \times 12{,}0 + 18 \times 1{,}0 + 16{,}0 = 130{,}0\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Comme $m = n\,M$ et $m = \rho\,V$:

$$V = \frac{n\,M}{\rho} = \frac{1{,}00 \times 10^{-3} \times 130{,}0}{0{,}832}$$

$V = 0{,}156$ mL, soit $156\ \mu$L de 2-éthylhexan-1-ol.

PIÈGE
Laisser n en mmol avec M en $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$: on obtiendrait 156 « mL ». Convertir en mol, ou raisonner en mg et en μL.

COMPRENDRE
Trois chiffres significatifs, comme ρ et n. Un volume aussi faible se prélève à la micropipette, pas à l'éprouvette graduée.

À LA CALCULATRICE

