

EXERCICE 1 - L'ATROPINE (9 POINTS)

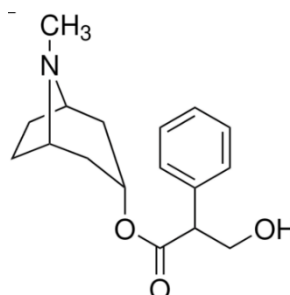
L'atropine est un antispasmodique employé par l'anesthésiste lorsque le patient présente une bradycardie, une diminution du réflexe vagal ou un rythme cardiaque bas. Elle a pour effet d'augmenter le rythme cardiaque du patient. Elle fait partie de la famille des alcaloïdes, molécules qui comportent un atome d'azote aux propriétés basiques.

L'atropine a été extraite d'une plante : la belladone. De nos jours, de nombreuses molécules isolées de la belladone ont été identifiées et on sait que l'atropine provient d'une réaction au sein de la plante entre l'acide tropique et le tropanol.

L'objectif de cet exercice est d'étudier l'utilisation d'une des formes de l'atropine en milieu hospitalier ainsi que son obtention par extraction et par synthèse.

Données :

➤ représentation topologique de l'atropine :



- formule brute de l'atropine : $C_{17}H_{23}O_3N$;
- couple acide-base de l'atropine : $C_{17}H_{23}O_3NH^+ / C_{17}H_{23}O_3N$;
- valeur du pK_a du couple : 9,8.

1. Étude des ampoules pharmacologiques d'atropine.

Q1. Construire le diagramme de prédominance du couple acide/base de l'atropine.

En milieu hospitalier, on utilise des ampoules contenant du sulfate d'atropine, une solution limpide et incolore injectable par voie intraveineuse ou intra musculaire à une concentration en masse d'atropine $C_{mA} = 25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. Elle est conditionnée en ampoule de volume $V_A = 20 \text{ mL}$ possédant un pH stabilisé aux alentours de 4,0.

Q2. Préciser sous quelle forme acide ou basique est présente l'atropine dans l'ampoule.

Données :

- masse molaire moléculaire de l'atropine $M_A = 289,4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$;
- concentration standard $c^\circ = 1,0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Q3. Calculer la concentration en quantité de matière des ions oxonium $[H_3O^+]$ de la solution contenue dans l'ampoule.

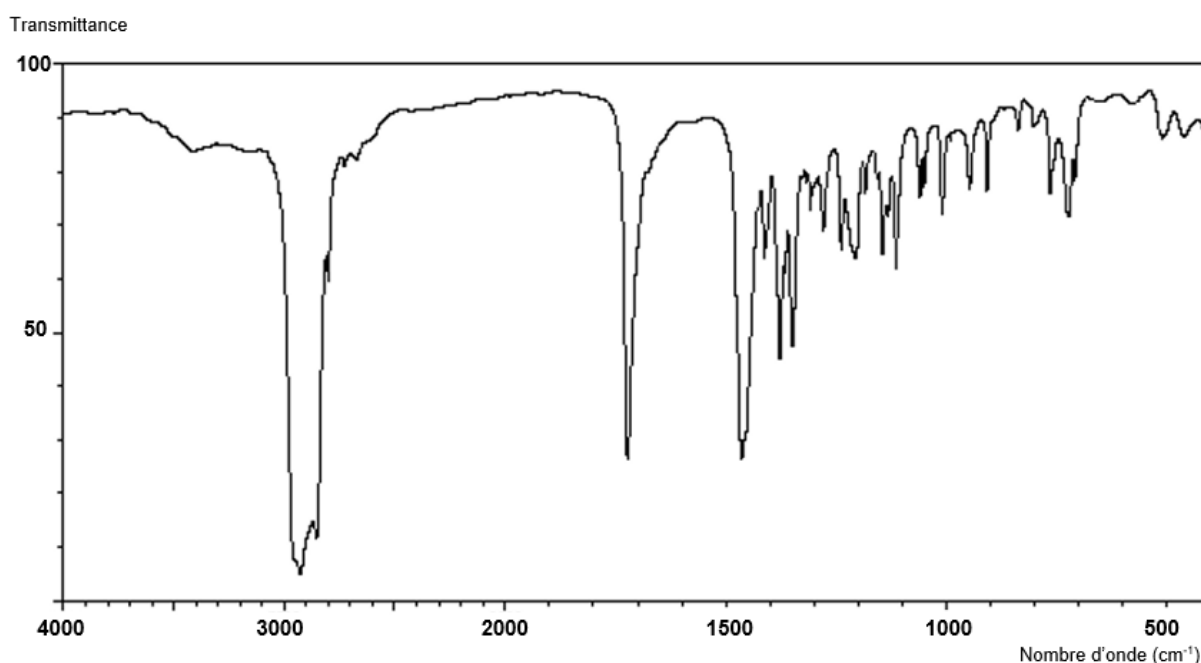
Q4. Calculer la concentration en quantité de matière C_A d'atropine présente dans l'ampoule. Vérifier que la quantité de matière n_A d'atropine dans l'ampoule est voisine de $n_A = 1,7 \times 10^{-6} \text{ mol}$.

On trouve également des ampoules de concentration en quantité de matière $C_B = 1,7 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Q5. Calculer le volume V_B de cette ampoule pour que la quantité de matière n_B en atropine soit égale à la quantité de matière n_A déterminée en question **Q4**.

2. Étude de l'extraction de l'atropine.

À partir de feuilles de belladone, on débute une succession d'extractions solide/liquide et liquide/liquide. L'extrait final présente différentes substances dont le tropanol, la tropinone et l'atropine. On isole chaque substance et on réalise une spectroscopie infrarouge de l'une d'elle. Le spectre infrarouge de cette substance est représenté sur la figure 1.



https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_532-24-1_IR2.htm/
Figure 1. Spectre infrarouge de la substance testée.

Données :

➤ informations sur les molécules :

Acide tropique $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$	Tropanol $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}$	Tropinone $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ON}$	Atropine $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$

➤ tables de données spectroscopiques dans l'infrarouge :

Liaison	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité
O-H alcool libre	3500-3700	Forte, fine
O-H alcool lié	3200-3400	Forte, large
C-H alcane	2800-3000	Forte, multiple
C=O amide	1650-1740	Forte
C=O aldéhyde et cétone	1650-1730	Forte, fine
C=O acide	1680-1710	Forte

Q6. Identifier, parmi les quatre molécules citées dans les données ci-dessus, celle qui est incompatible avec le spectre infrarouge de la figure 1.

Q7. L'identification des substances peut faire appel à la chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque de gel de silice. Décrire le protocole expérimental général associé à cette technique d'identification. Répondre en dix lignes au maximum.

3. Étude de la synthèse de l'atropine.

Dans la plante, la tropinone est réduite en tropanol à l'aide d'une enzyme TRI dite réductase.

Donnée :

➤ couple d'oxydoréduction tropanol-tropinone : C₈H₁₃ON/ C₈H₁₅ON.

Q8. Écrire la demi-équation électronique du couple tropanol-tropinone.

Q9. En notant TRI/TRI-H le couple d'oxydoréduction de l'enzyme, établir l'équation de la réaction modélisant la transformation entre l'enzyme et la tropinone.

Les quantités de tropanol, tropinone et d'atropine présentes lors de l'extraction sont trop faibles. L'industrie pharmaceutique se tourne alors vers la synthèse de la molécule afin de produire de plus gros volumes.

Q10. Sur le document réponse **À RENDRE AVEC LA COPIE**, identifier en les entourant et nommer les trois familles fonctionnelles présentes dans la molécule d'atropine.

La synthèse résulte de la réaction entre l'acide tropique et le tropanol pour donner l'atropine. Pour accélérer la transformation, l'ensemble est chauffé après l'ajout de quelques gouttes d'une solution aqueuse d'acide sulfurique (2H⁺(aq), SO₄²⁻(aq)).

Q11. Compléter, sur le document réponse **À RENDRE AVEC LA COPIE**, l'équation de réaction modélisant la synthèse proposée.

Q12. Le montage de synthèse repose sur un montage à reflux. Citer deux intérêts de ce dispositif expérimental.

Q13. Indiquer le rôle de l'acide sulfurique (2H⁺(aq), SO₄²⁻(aq)) dans le milieu réactionnel.

On notera n_A , n_B , n_C et n_D les quantités de matières à l'équilibre des espèces chimiques intervenant dans la transformation représentée dans le document réponse.

Q14. Donner l'expression littérale de la constante d'équilibre notée K , à l'aide des quantités de matière à l'équilibre n_A , n_B , n_C et n_D .

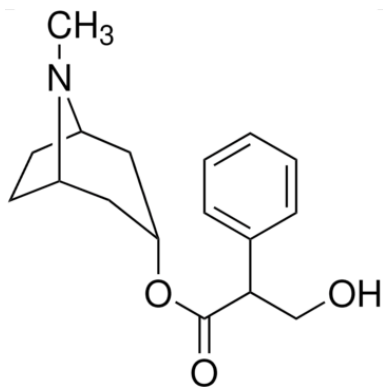
Pour améliorer le dispositif expérimental, on utilise une verrerie spécifique dite de Dean-Stark qui élimine progressivement l'eau du reste du milieu réactionnel.

Q15. Justifier à l'aide du quotient de réaction Q_r l'effet de l'utilisation de cette verrerie sur le déplacement d'équilibre.

EXERCICE 1 - L'ATROPINE

DOCUMENT RÉPONSE À RENDRE AVEC LA COPIE

Question Q10.



Question Q11.

