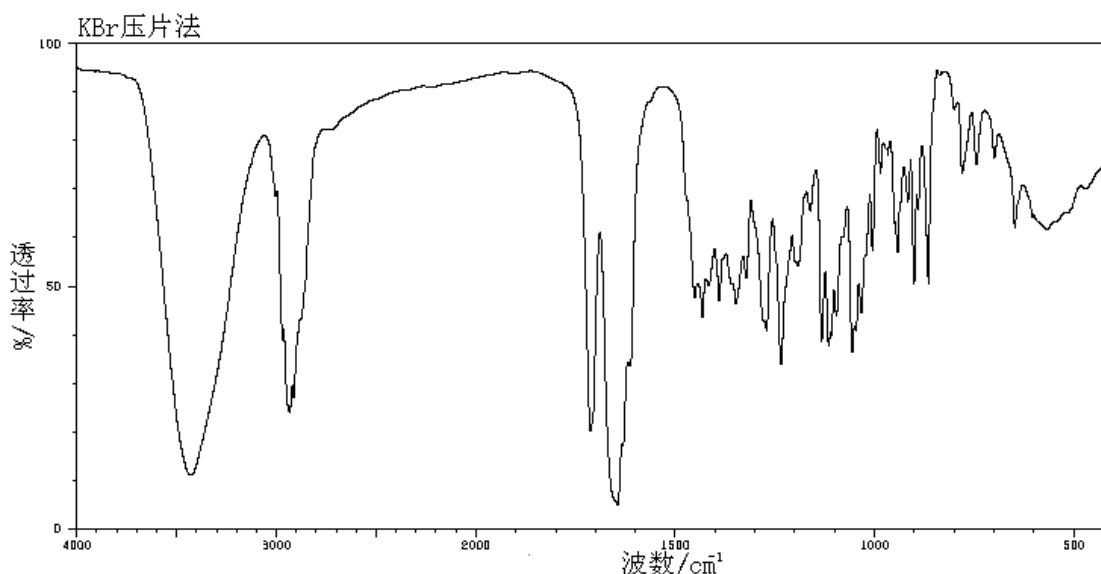


Analyse du cortisol

Le spectre infrarouge du cortisol est représenté ci-dessous.

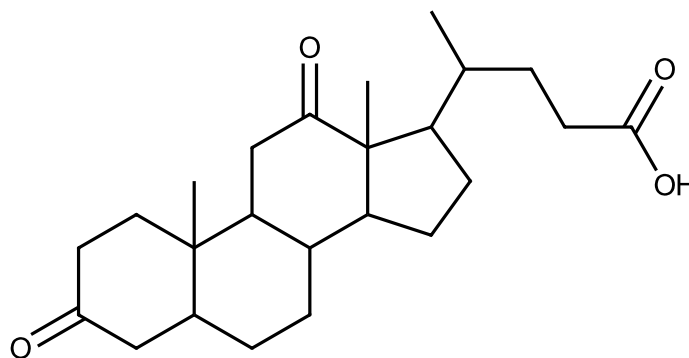


3429	10	1432	42	1236	32	1066	36	936	64
2971	37	1416	47	1193	52	1047	39	916	64
2934	23	1390	44	1162	82	1033	42	901	49
2913	26	1369	49	1139	37	1006	66	891	64
1713	19	1348	44	1115	36	985	70	865	49
1645	4	1322	49	1109	38	950	60	648	60
1452	46	1271	39	1096	42	942	66	668	68

- Déterminer la formule brute du cortisol et identifier les fonctions oxygénées que cette molécule contient.
- Quelle grandeur est portée en ordonnée du spectre infrarouge ? En rappeler la définition.
- La bande d'absorption à 3429 cm^{-1} est attribuée à l'existence de liaison O – H dans la molécule de cortisol. Quelle est la fréquence en Hz associée aux photons absorbés ? Quel est le lien entre cette fréquence et les liaisons O – H ? Expliquer pourquoi cette bande d'absorption est particulièrement large, à la différence des autres bandes du spectre.
- Les bandes d'absorption à 1713 et 1645 cm^{-1} sont attribuées aux liaisons C = O de la molécule. Attribuer chaque bande à la liaison qui lui correspond.
Indication : l'une des liaisons C = O fait partie d'un système conjugué de liaisons pi... écrire une formule mésomères pour le montrer et conclure.

Synthèse de la cortisone

Des quantités importantes de cortisone doivent être synthétisées par l'industrie pharmaceutique. Diverses méthodes de synthèse ont été proposées. Dans l'une d'entre elles, on utilise le précurseur suivant :



[A]

Le début de la synthèse nécessite de greffer deux groupes phényle sur l'atome de carbone terminal de la chaîne latérale. On réalise pour cela la séquence de réactions schématisée dans l'annexe de ce sujet.

Les questions suivantes portent sur les différentes étapes de cette séquence. On n'étudiera pas dans ce problème la suite de réactions permettant d'obtenir la cortisone à partir de **[F]**.

Passage de **[A]** à **[B]**

- 5) Quel réactif organique **[X]** doit-on mélanger avec **[A]** pour obtenir le produit **[B]** ? Compléter l'équation de réaction suivante avec les nombres stœchiométriques appropriés et le sous-produit inorganique de la réaction : $[A] + [X] = [B] + \dots$
- 6) Quelles sont les conditions expérimentales nécessaires pour réussir cette transformation avec un bon rendement en une durée raisonnable ? Les justifier brièvement. On ne demande pas d'écrire de mécanisme réactionnel.

Passage de **[C]** à **[E]**

- 7) Le passage de **[C]** à **[E]** nécessite la synthèse préalable d'un organomagnésien. Donner la structure de cet organomagnésien, l'équation de la réaction à mener pour le synthétiser, et préciser le solvant à utiliser.
- 8) Écrire le mécanisme réactionnel du passage de **[C]** à **[D]**, sachant qu'il est composé des trois étapes suivantes : une addition nucléophile ; une élimination, où la liaison double CO est reconstituée avec expulsion d'un ion chlorure Cl^- ; une nouvelle addition nucléophile. *(ne recopier que la partie intéressante de la molécule pour écrire ce mécanisme)*
- 9) Pour réaliser le passage de **[D]** à **[E]**, on verse doucement le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium (NH_4^+ , Cl^-). Quels sont les objectifs d'une telle étape ? Expliquer le passage de **[D]** à **[E]** au moyen d'une échelle de pK_a .

Passage de **[E]** à **[F]**

- 10) Si on laisse pendant une semaine le produit **[E]** en présence de la solution aqueuse acide de chlorure d'ammonium, on obtient le produit **[F]**. Écrire le mécanisme de la réaction qui se produit *(ne recopier que la partie de la molécule intéressante)*.
- 11) La réaction précédente pourrait être grandement accélérée. Sur quels facteurs pourrait-on jouer pour cela ? Pourquoi évite-t-on de la faire, selon vous ?
- 12) À l'issue des deux semaines, on récupère le milieu réactionnel, biphasique. Proposer un protocole permettant d'isoler le produit **[F]**.
- 13) **[F]** est solide à température ambiante. Avec quel appareil peut-on mesurer sa température de fusion ? Quelle indication cette mesure peut-elle donner quant à la pureté de **[F]** ? Dans le cas où la pureté de **[F]** n'est pas satisfaisante, nommer une méthode possible de purification.

Analyse générale de la synthèse

- 14) Cette synthèse met en jeu l'utilisation de groupes protecteurs. Identifier l'étape de protection, l'étape de déprotection, et expliquer en quoi cette protection était nécessaire.

ANNEXE : SCHÉMA DE SYNTHÈSE

