

Partie à dominante chimie

L-DOPA : Étude et reconnaissance énantiosélective

La chiralité est très répandue dans les systèmes naturels. De nombreux composés pharmaceutiques et molécules biologiquement actives sont chiraux, un énantiomère possédant l'effet désiré tandis que l'autre est inactif voire toxique. Un enjeu important est donc de séparer les énantiomères ou de les générer sélectivement. En particulier, l'élaboration de matériaux synthétiques chiraux est l'un des principaux défis pour les chercheurs dans ce domaine. Ces matériaux pourraient déboucher sur des applications variées allant de la catalyse asymétrique à la détection et la séparation d'espèces chirales.

La L-DOPA, appelée en nomenclature systématique 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine, est une molécule chirale très étudiée en neurobiochimie et dans l'industrie pharmaceutique. Elle est un précurseur de la dopamine et constitue actuellement le médicament le plus utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson malgré des effets secondaires sérieux. Il a également été démontré que la L-DOPA pouvait être utilisée comme gabarit chiral pour imprimer (marquer de son empreinte) un matériau métallique mésoporeux et lui transférer ainsi des propriétés de chiralité. Ces travaux ont été publiés en 2014 dans *Nature Communications* [5:3325] DOI:10.1038/ncomms4325. Les auteurs décrivent ainsi la fabrication d'une surface métallique mésoporeuse chirale par réduction de sels de platine en présence d'un surfactant et de L-DOPA. Cette matrice, qui peut jouer le rôle d'électrode, permet ensuite de détecter préférentiellement la L-DOPA.

Ce sujet traite de la molécule de L-DOPA, de ses propriétés et de ses synthèses industrielles, puis de son emploi pour élaborer une électrode de platine mésoporeuse marquée d'une empreinte chirale.

Les différentes parties de cette épreuve sont largement indépendantes. Chaque réponse doit être correctement rédigée et justifiée par des arguments précis et concis.

Données et documents :

Sauf indication contraire, les grandeurs indiquées sont données à $T = 298 \text{ K}$ et à pression atmosphérique.

Constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Charge élémentaire : $e = 1,602 \times 10^{-19} \text{ C}$

$\frac{RT}{F} \ln 10 = 0,060 \text{ V}$

Numéro atomique : $Z(\text{Pt}) = 78$

Constante globale de formation β du complexe $[\text{PtCl}_6]^{2-}$: $\log \beta = 27,3$

Produit de solubilité K_s du chlorure d'argent : $\text{p}K_s = -\log K_s = 10,2$

Paramètre de la maille du platine : $a = 390 \text{ pm}$ (structure cfc)

Masses molaires atomiques en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$:

C	O	N	H	Pt
12,0	16,0	14,0	1,00	195

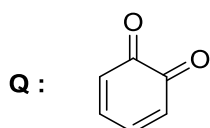
Constantes d'acidité dans l'eau de différentes fonctions chimiques :

couples	$\text{RCO}_2\text{H}/\text{RCO}_2^-$	$\text{RNH}_3^+/\text{RNH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}/\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$
pKa	2-5	8-11	9-14

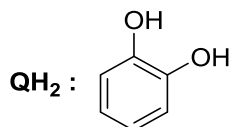
Potentiels standard d'oxydo-réduction par rapport à l'ESH :

Couple redox	$\text{Q}(\text{aq})/\text{QH}_2(\text{aq})$	$\text{PtCl}_6^{2-}(\text{aq})/\text{Pt}(\text{s})$	$\text{Ag}^+(\text{aq})/\text{Ag}(\text{s})$	$\text{H}^+(\text{aq})/\text{H}_2(\text{g})$	$\text{O}_2(\text{g})/\text{H}_2\text{O}(\text{l})$
E° / V	0,79	0,71	0,80	0,00	1,23

Avec :



1,2-benzoquinone



1,2-diphénol

Document 1. Fiche d'identité de la L-DOPA (d'après SIGMA-ALDRICH®)

3,4-dihydroxy-L-phenylalanine

synonyme : L-DOPA

formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$

point de fusion : 276-278 °C (décomposition)

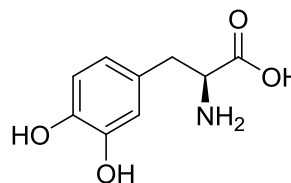
λ_{max} : 280 nm et 220 nm

solubilité dans l'eau : 50 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ dans l'acide chlorhydrique 0,5 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

propriété optique : $[\alpha]_{\text{D}} = -11,5^\circ$ dans l'acide chlorhydrique 1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

Analyse HPLC chirale (colonne CHIROBIOTIC®, acétonitrile / eau 1/1, 1 mL/min, détection UV) : $\Delta t_{\text{R}} = 4$ min entre les formes L- et D-DOPA.

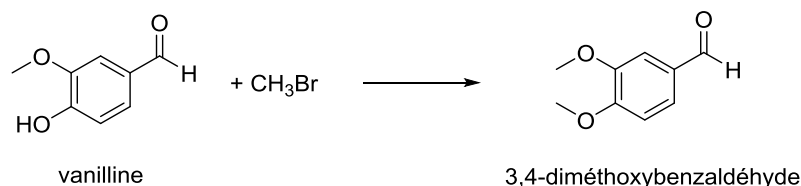
Valeurs de pKa : pKa_1 : 2,3 ; pKa_2 : 8,7 ; pKa_3 : 9,7 ; pKa_4 : 13,4



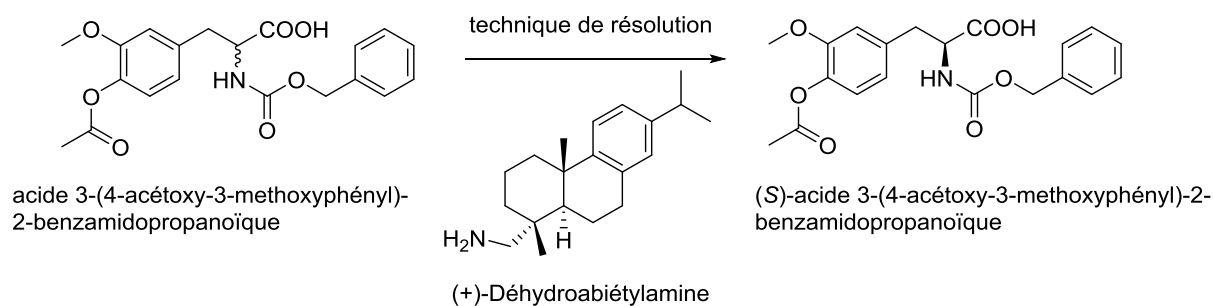
Document 2A. Les différents procédés de synthèse de la L-DOPA

Il existe quatre principaux procédés industriels pour la production de L-DOPA à l'heure actuelle : ceux de Hoffmann La-Roche, Monsanto, Sankyo, Ajinomoto. Les trois premiers proposent de débiter la synthèse à partir de la vanilline.

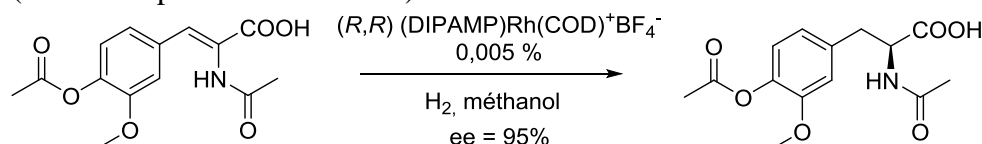
La première étape du procédé Sankyo, représentée ci-dessous, consiste en la transformation de la vanilline en 3,4-diméthoxybenzaldéhyde :



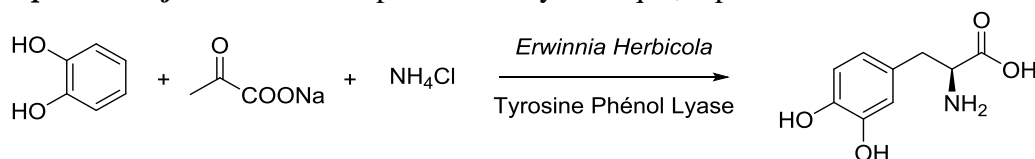
La synthèse d'Hoffmann La-Roche (1960) implique l'étape ci-dessous :



Une des **étapes clés du procédé Monsanto**, représentée ci-dessous, a été développée par W. Knowles (lauréat du prix Nobel en 2001) :



Enfin, le **procédé Ajinomoto** est un procédé biosynthétique, représenté ci-dessous :



Document 2B. Comparaison des différents procédés de synthèse de la L-DOPA

Caractéristiques	Sankyo	Roche	Monsanto	Ajinomoto
Nombre d'étapes	7	4	4	1
Économie d'atomes	0,158	0,123	0,294	0,719
Rendement global	non disponible	19 %	47 %	80 %
Flux de déchets pour 1 kg de L-DOPA	non disponible	482 kg	103 kg	38 kg

Document 3A. Engineering mesoporous chiral platinum surfaces. (from Wattanakit, C. et al. Enantioselective recognition at mesoporous chiral metal surfaces. Nat. Commun. 5:3325 doi: 10.1038/ncomms4325 (2014))

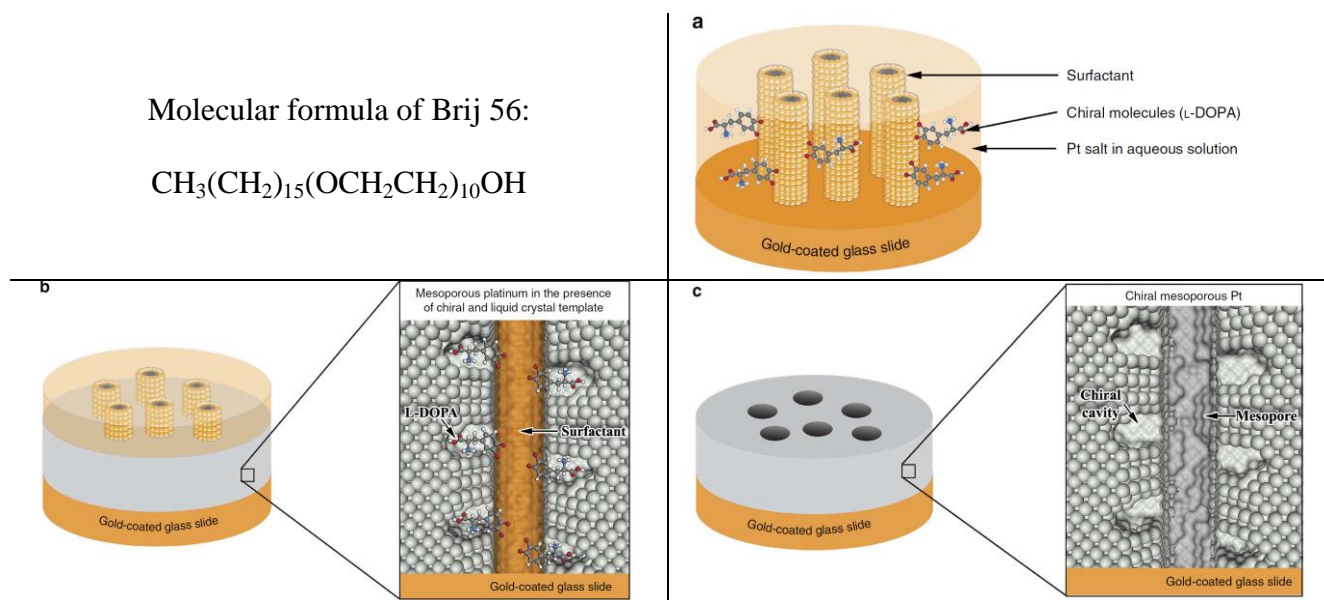
Chiral imprinted mesoporous platinum films have been prepared by electrodeposition in the simultaneous presence of a surfactant molecule Brij56, which serves as a template to generate the mesopores, and, of the chiral molecule L-DOPA, which acts as the template to obtain chiral cavities in the walls of the mesopores. The electrochemical reduction of the metal salt occurs around the surfactant molecules and the chiral molecules. This results in the formation of mesoporous channels with chiral cavities at their inner surface after removal of both types of templates. A mesoporous material is a material containing pores with diameters between 2 and 50 nm.

Detailed protocol for the synthesis of chiral imprinted mesoporous platinum electrodes: liquid crystal plating mixtures were prepared as a quaternary system composed of 42 wt% of nonionic surfactant (Brij 56), 29 wt% of chloroplatinic acid H_2PtCl_6 , 29 wt% of deionized water and the desired amount of L-DOPA or D-DOPA. The pH of the resulting mixture is 2. Electrochemical reduction of platinum salts in the presence of surfactant and DOPA enantiomer was carried out at - 0.1V on gold-coated glass slides (0.25 cm^2). After the electrodeposition process, the prepared samples were rinsed for several hours with a large amount of water to remove the surfactant and the chiral template. To ensure the complete removal of the chiral template during the washing, all electrodes were checked by differential pulse voltammetry (DPV) in 50 mmol.L^{-1} HCl for the electrochemical signal of eventually remaining DOPA. Only completely DOPA-free electrodes were used for the subsequent experiments.

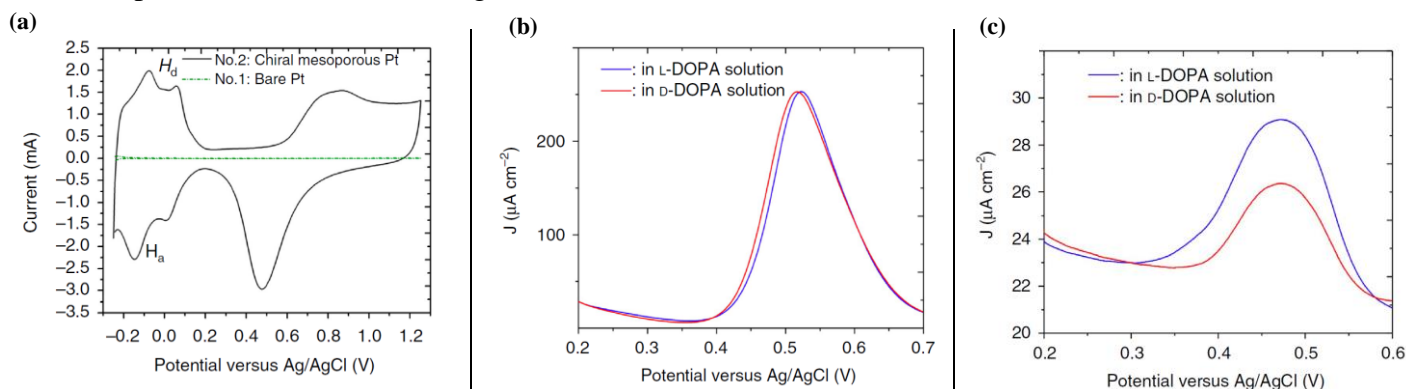
All electrochemical experiments were performed with a μ -Autolab Type III using Ag/AgCl (sat. KCl), a Pt mesh and the prepared mesoporous electrodes as reference, counter and working electrodes, respectively. The voltammograms of the platinum films exhibit the characteristic features of polycrystalline platinum with the adsorption and desorption of hydrogen (H_a and H_d) and the oxidation and reduction of Pt and PtO_n , respectively. To illustrate the enantioselective properties of such chiral imprinted mesoporous metal surfaces (CIMMS), the electrodes were studied by DPV in 4 mmol.L^{-1} DOPA using 50 mmol.L^{-1} HCl as supporting electrolyte. We show that when using such CIMMS as electrodes, a very significant discrimination between two enantiomers of DOPA can be achieved.

Document 3B. Structure of Brij 56 and figures illustrating the fabrication of chiral-imprinted mesoporous platinum films. (a) Interaction of the liquid crystal phase with the chiral template molecules, (b) Electrodeposition of platinum around the self-assembled structure and (c) Structure after template dissolution.

Molecular formula of Brij 56:



Document 3C. Characterization of the electrode and the enantioselectivity by voltammetry. (a) cyclic voltammograms of flat-polished platinum (No. 1) and a chiral-imprinted mesoporous platinum film obtained by injecting a charge density of 2 C cm^{-2} , recorded in $0.5 \text{ mol.L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ at 100 mVs^{-1} . H_d (desorption of hydrogen) and H_a (adsorption of hydrogen). DPV in 4 mM L-DOPA (blue) and D-DOPA (red) using 50 mmol/L HCl as supporting electrolyte with (b) a flat platinum electrode, (c) a chiral mesoporous platinum electrode imprinted with L-DOPA using a $\text{L-DOPA}/[\text{PtCl}_6]^{2-}$ ratio of $1/25$.



I. La L-DOPA : structure et propriétés

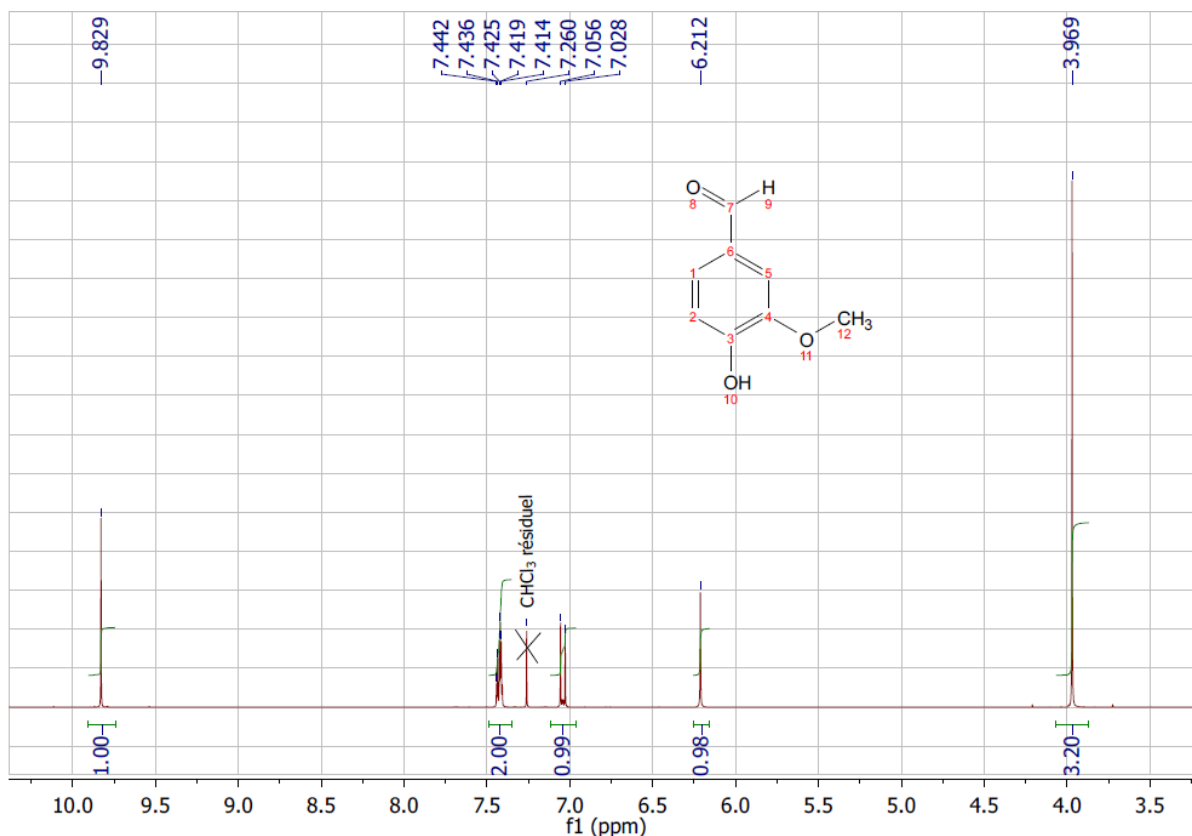
1. Indiquer l'état physique et la couleur de la L-DOPA à 298K.
2. Identifier les fonctions chimiques présentes dans la molécule de L-DOPA. Préciser à quelle grande famille des molécules de la vie la L-DOPA appartient.
3. Citer deux vibrations de liaison au moins donnant lieu à des absorptions caractéristiques en infra-rouge et donner les ordres de grandeurs des nombres d'ondes associés.
4. Donner le diagramme de prédominance des différentes espèces solubles de la molécule de L-DOPA en fonction du pH, sur un axe horizontal sur lequel figurent les valeurs de pKa.
5. Indiquer quelle liaison chimique particulière permet d'expliquer la différence d'acidité observée entre les troisième et quatrième acidités.
6. Expliquer pourquoi il est possible d'obtenir une solution de L-DOPA de concentration égale à $4,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, à $\text{pH} = 1$.
7. Écrire la demi-équation électronique correspondant au couple 1,2-benzoquinone /1,2-diphénol noté Q/QH₂. En considérant une solution équimolaire en 1,2-benzoquinone et 1,2-diphénol, établir la relation entre le potentiel E de ce couple et le pH puis calculer la valeur de ce potentiel pour $\text{pH} = 2$.
8. Proposer une structure de la forme oxydée de la L-DOPA.
En formulant des hypothèses que l'on précisera, expliquer pourquoi les solutions de L-DOPA deviennent sombres à l'air. Écrire l'équation modélisant la transformation associée et déterminer un ordre de grandeur de la valeur de la constante d'équilibre K° associée.
9. Identifier le ou les principaux centres stéréogènes dans la molécule de L-DOPA. Proposer deux techniques spectroscopiques permettant la caractérisation d'une solution de L-DOPA. Indiquer deux techniques d'analyse de la pureté énantiomérique de la solution de L-DOPA.

II. Les synthèses industrielles de la L-DOPA

10. Pour l'étape clé du procédé Monsanto, indiquer de quelle grande catégorie de réaction il s'agit. Qualifier les différentes espèces intervenant dans cette transformation (réactifs, produits, solvant, catalyseur, etc.).
11. Pour la première étape du procédé Sankyo, identifier les sites nucléophiles et électrophiles. Indiquer les déplacements électroniques possibles en utilisant le formalisme des flèches courbes.

12. Interpréter au mieux le spectre de RMN (300 MHz) du proton de la vanilline, dans le chloroforme deutéré CDCl_3 , donné ci-dessous. Les résultats pourront éventuellement être présentés sous forme d'un tableau.

Il est à noter que le spectre du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde, produit issu de la méthylation, montre des signaux vers 4 ppm, 7-7,5 ppm et 9,8 ppm.



13. Pour l'étape de résolution du procédé Hoffmann La-Roche, représenter les molécules du réactif (dérivé de l'acide propanoïque) dans la représentation de Cram et indiquer leur relation de stéréochimie. Détailler la réaction qui peut avoir lieu entre le réactif et la (+)-déhydroabiétylamine. Indiquer la relation de stéréochimie entre les produits obtenus.

14. En analysant les documents, comparer les différentes synthèses en précisant les critères de comparaison retenus. Conclure quant au procédé le plus performant.

III. Reconnaissance énantiosélective à l'aide d'un matériau mésoporeux

15. La molécule de surfactant Brij 56 est dite amphiphile : expliquer. Préciser à quel type d'auto-assemblage ces molécules peuvent donner lieu.

16. Le précurseur du platine est le complexe $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Écrire l'équation de formation de ce complexe, à partir des ligands et d'un ion métallique. Préciser la valeur du nombre d'oxydation du métal dans cet édifice. Qualifier le complexe du point de vue redox.

17. Préciser quelle transformation est envisageable dans le milieu réactionnel décrit dans le protocole du document 3A.

Indiquer alors sous quelle forme se trouve la molécule chirale et la nature des interactions mises en jeu entre cette espèce chirale et le surfactant à pH =2.

18. Détailler la nature de la transformation, ainsi que la mise en œuvre à réaliser, pour obtenir le métal poreux.

19. Déterminer la valeur du potentiel standard du couple $\text{Pt}^{4+} / \text{Pt}$. Comparer à la valeur du couple $[\text{PtCl}_6]^{2-} / \text{Pt}$ et expliquer qualitativement l'effet de la complexation.

20. Dans des conditions courantes, le métal platine cristallise dans un réseau cfc. Représenter la maille conventionnelle cfc et indiquer la coordinence de l'atome de platine dans une telle structure.

21. Déterminer la valeur de masse volumique du platine à partir de son paramètre cristallin. Comparer cette valeur à celle du matériau mésoporeux.

L'analyse du matériau est réalisée par méthode électrochimique non stationnaire mais cette méthode est très semblable dans les conditions de l'étude avec l'analyse des courbes $i-E$ classiques. Les méthodes électrochimiques stationnaire et non stationnaire nécessitent le même appareillage. La différence majeure est que la solution n'est pas agitée dans le cas de la voltamétrie (méthode non stationnaire) ce qui modifie la forme des signaux observés : les « vagues » de potentiel classiquement observées deviennent des pics en voltamétrie. Les hauteurs de ces pics sont proportionnelles à la concentration de l'espèce électro-active réagissant à l'électrode.

22. Faire un schéma du montage permettant d'obtenir les courbes $i-E$. Préciser quelles sont les électrodes utilisées ici.

23. Donner le schéma électrochimique de l'électrode AgCl/Ag et expliquer pourquoi cette électrode sert de référence ; calculer son potentiel à 298 K. Citer une autre électrode de référence usuelle.

24. Identifier les oxydations et les réductions, sur les graphes présentés dans le document 3C. Expliquer en quoi le choix de la DOPA comme molécule chirale est pertinent pour pouvoir utiliser la voltamétrie pour cette étude.

25. Le matériau obtenu permet-il de distinguer les énantiomères ? Commenter brièvement les documents afin de justifier la réponse.

FIN DE L'ÉNONCÉ