

# **DS1**

**3h**

## **Consignes à lire avant de composer :**

- Les deux problèmes sont indépendants.
- L'usage de la calculatrice est autorisé.
- Le soin, la rigueur et la concision des réponses seront valorisés.
- L'épreuve dure 3h.

**Problème 1 – chimie organique**

**Problème 2 - physique**

## Problème 1 : synthèse de la citréoviridine

Pour écrire le mécanisme d'une réaction, lorsqu'il est demandé, il est possible d'adopter une représentation simplifiée des molécules. Ces simplifications vont être suggérées dans l'énoncé. Les données nécessaires sont rassemblées pages 7 et 8.

Plus de 200 espèces de moisissures produisent des agents d'intoxication alimentaire. Il s'agit de mycotoxines dont les manifestations sont nombreuses, certaines étant mutagènes et cancérogènes, d'autres endommageant des organes particuliers (foie, reins, système nerveux...). Elles sont souvent produites sur des céréales moisies comme les aflatoxines sur toutes les céréales oléagineuses, les ochratoxines sur le maïs, le seigle et l'orge, ou encore la citréoviridine sur le riz et l'orge. La structure de chacun de ces composés est proposée figure 1 :

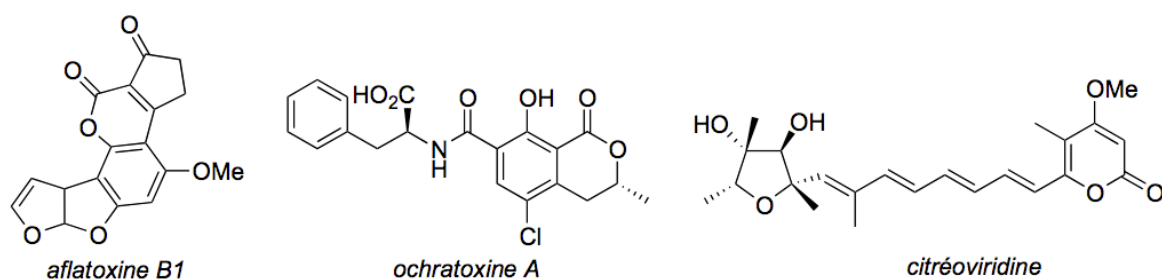


Figure 1 : structures de quelques mycotoxines

Le rôle des moisissures dans les toxi-infections n'a attiré l'attention des chercheurs que depuis une trentaine d'années, à la suite de l'intoxication massive de milliers de volailles en Angleterre. Dans ce problème, nous nous proposons d'étudier la synthèse de la citréoviridine décrite par le groupe de Williams (*The Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52, 5067–5079) à partir de la 3-(benzyloxy)butanone chirale **1** via les intermédiaires **9** et **15** (figure 2) :

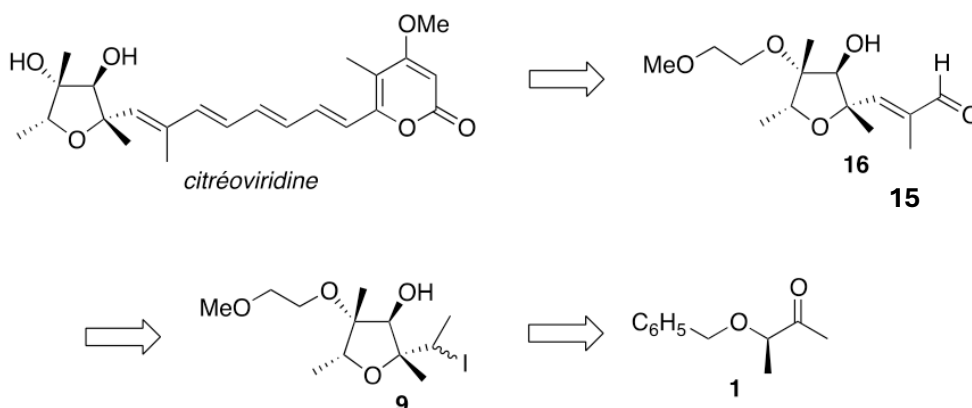


Figure 2 : schéma rétrosynthétique d'obtention de la citréoviridine

Dans ce sujet, -Me et -Et désignent respectivement les groupements méthyle et éthyle.

### Partie 1 : Synthèse de l'intermédiaire 9

La synthèse de l'intermédiaire 9 utilise la 3-(benzyloxy)butanone chirale 1 comme composé de départ. Les premières étapes de la synthèse sont explicitées figure 3.

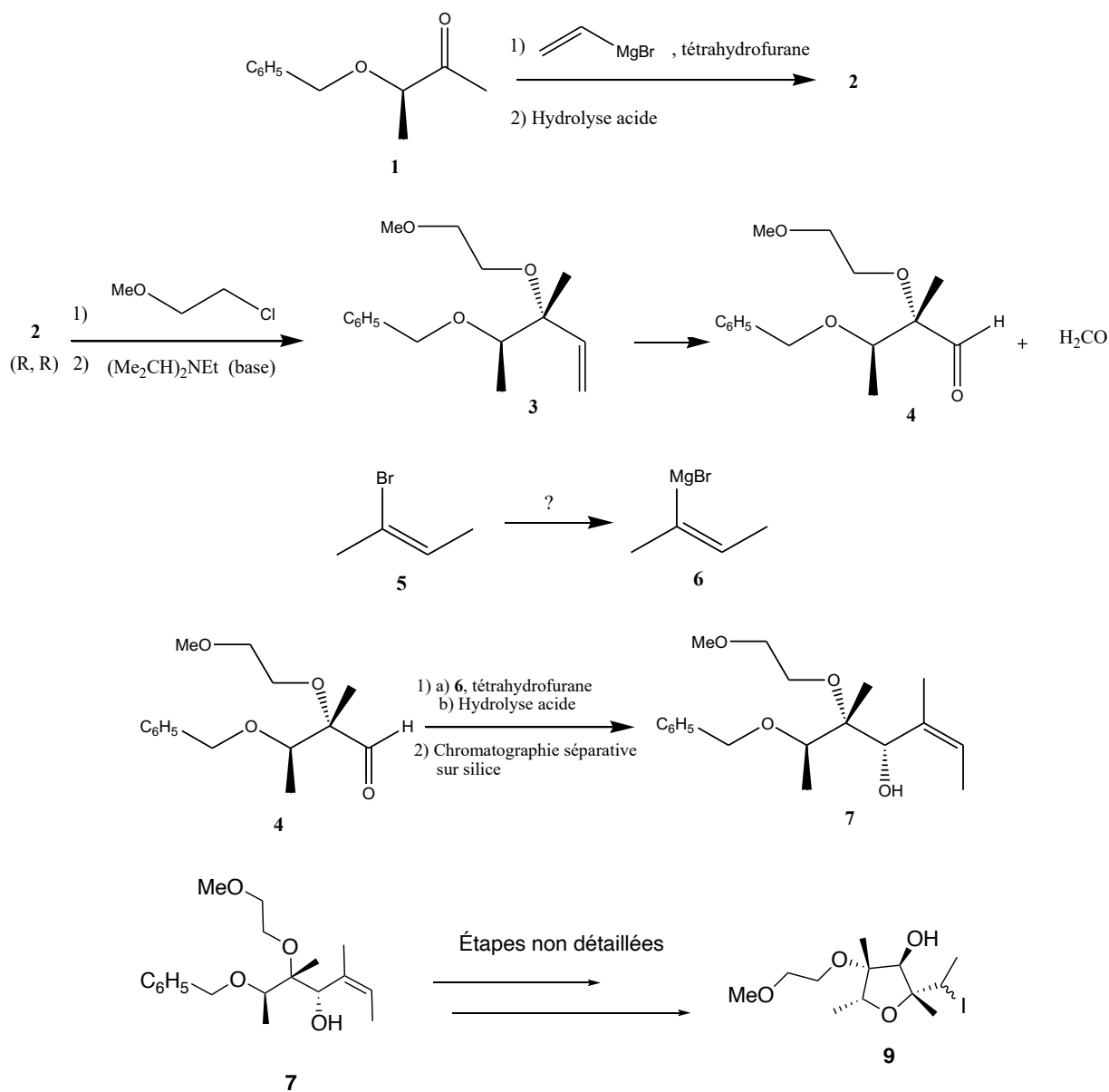


Figure 3 : stratégie de synthèse de l'intermédiaire 9

- 1) Représenter, en convention de Cram, les deux stéréoisomères de **2** obtenus à partir de la cétone chirale **1** et de l'organomagnésien. Quelle est la relation qui lie ces stéréoisomères ?
- 2) En pratique, les auteurs de la publication n'obtiennent que l'isomère du composé **2** dont les stéréodescripteurs sont (R,R). Dessiner cet isomère en justifiant à l'aide des règles de Cahn-Ingold et Prelog.
- 3) Quel terme de sélectivité est adapté pour qualifier la transformation  $1 \rightarrow 2$  ? Justifier.

La fonction alcool du composé **2** dont les stéréodescripteurs sont (R, R) réagit en milieu basique avec le dérivé halogéné  $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  pour former le composé **3**, par substitution nucléophile.

- 4) Identifier le modèle le plus adapté pour décrire cette substitution nucléophile.
- 5) Écrire le mécanisme de la transformation  $\mathbf{2} \rightarrow \mathbf{3}$  en modélisant le nucléophile **2** par ROH. L'amine  $(\text{Me-CH}_2)_2\text{NEt}$  a pour rôle de déprotoner l'intermédiaire réactionnel obtenu après la substitution nucléophile.

L'aldéhyde **4** (obtenu à partir de **3** selon une réaction non étudiée) est mis en réaction avec l'organomagnésien **6** préparé à partir du bromé vinylique **5** (figure 4) :

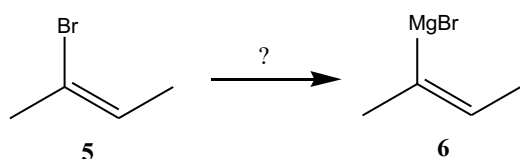


Figure 4 : obtention de l'organomagnésien **6** à partir de **5**

- 6) Donner un réactif pour préparer l'organomagnésien **6** à partir du bromé vinylique **5**. Cette opération nécessite (entre autres) un milieu réactionnel rigoureusement anhydre. Comment obtient-on pratiquement un milieu dépourvu de toute trace d'eau ?
- 7) Écrire le mécanisme de la réaction du composé **4** avec l'organomagnésien **6** sans préjuger de la stéréochimie du produit **7** obtenu.

### Partie 2 : synthèse de l'intermédiaire **15**

La synthèse de l'intermédiaire **15** est ensuite effectuée à partir du composé **9** en plusieurs étapes décrites sur la figure 5. La transformation  $\mathbf{9} \rightarrow \mathbf{11}$  ne sera pas étudiée. La représentation ondulée  $\sim\sim\sim$  de la liaison C—I signifie que la stéréochimie n'est pas précisée. I désigne l'élément iode.

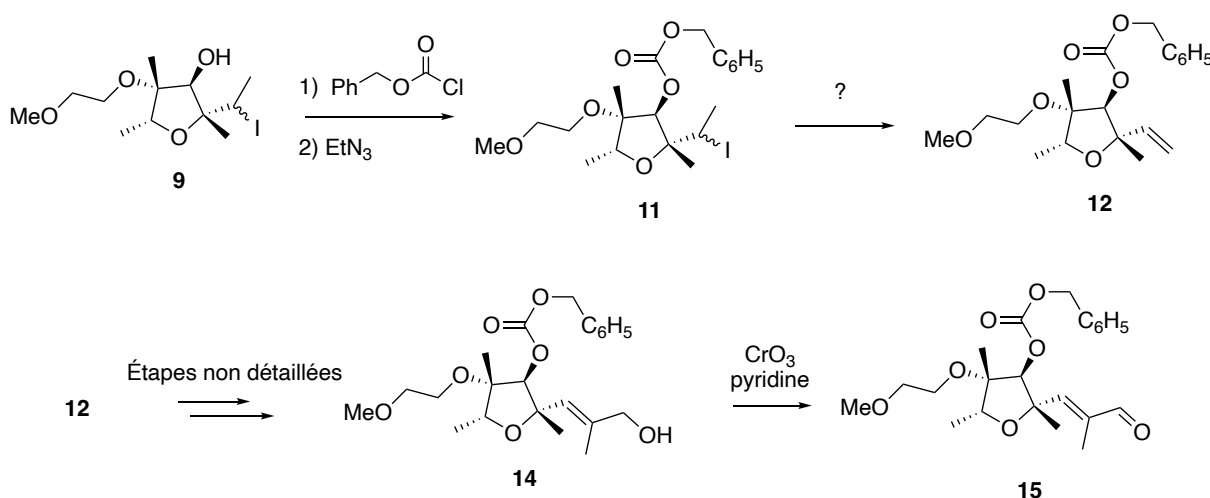


Figure 5 : stratégie de synthèse pour l'obtention de l'intermédiaire **15** à partir de **9**

- 8) À quel type de réaction appartient la transformation du dérivé iodé **11** en composé **12** ? Proposer des conditions opératoires pour effectuer cette transformation. Le mécanisme n'est pas demandé.
- 9) Donner le type de réaction mis en jeu lors de la transformation **14** → **15**.

L'analyse chromatographique de la pureté de l'intermédiaire **15** est effectuée en déposant sur une même plaque de gel de silice une petite quantité du composé **14** et de l'intermédiaire **15** en solution dans le dichlorométhane. Après élution avec un mélange tétrahydrofurane/dichlorométhane (proportion volumique = 1/4) puis révélation avec une solution de permanganate de potassium, la plaque chromatographique obtenue est donnée figure 6.

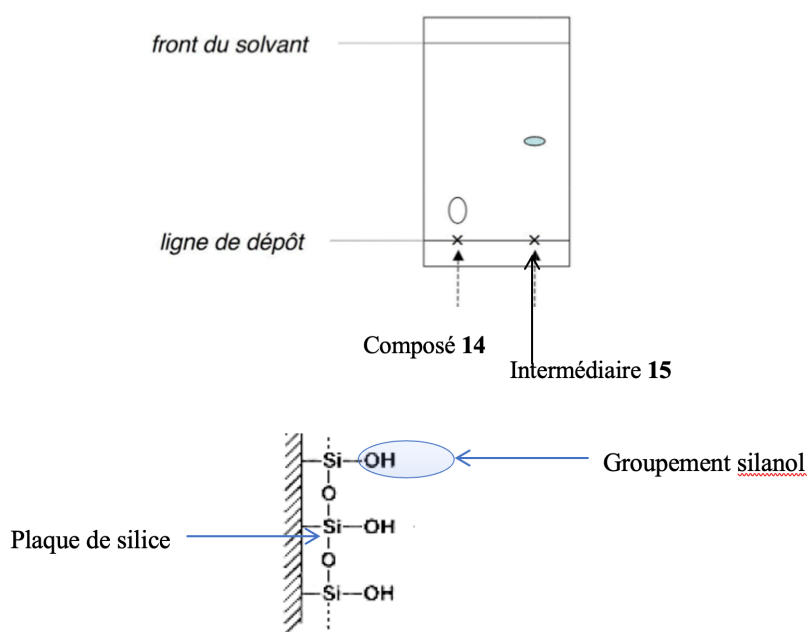


Figure 6 : plaque chromatographique obtenue après élution et révélation (en haut) / structure microscopique de la plaque de gel de silice (en bas)

- 10) À l'aide du chromatogramme, calculer les rapports frontaux notés  $R_f$  pour le composé **14** et l'intermédiaire **15**. Justifier la position relative des tâches correspondant au composé **14** et à l'intermédiaire **15**.
- 11) L'analyse de la pureté de l'intermédiaire **15** par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  est effectuée en comparant les spectres du composé **14** et de l'intermédiaire **15** obtenus à 360 MHz dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ). Ces spectres présentent, entre autre, des signaux caractéristiques dont les déplacements chimiques  $\delta$  (exprimés en ppm = partie par million), les multiplicités et le nombre d'hydrogènes correspondant sont donnés ci-dessous :

Composé **14** : 5,74 ppm (singulet, 1 H).

Intermédiaire **15** : 9,15 ppm (singulet, 1 H) et 6,69 ppm (singulet, 1 H).

Proposer une attribution de chacun des signaux à un proton caractéristique du composé **14** et de l'intermédiaire **15** en RMN  $^1\text{H}$ .

12) L'analyse de la pureté de l'intermédiaire **15** par spectroscopie IR est effectuée en comparant les spectres d'absorption du composé **14** et de l'intermédiaire **15**. Ces spectres présentent, entre autre, des bandes d'absorption caractéristiques dont les nombres d'onde (exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ ) et les allures sont donnés ci-dessous :

Composé **14** :  $3\,450\text{ cm}^{-1}$  (intense et large).

Intermédiaire **15** :  $1\,710\text{ cm}^{-1}$  (intense).

Proposer une attribution de chacune des bandes d'absorption à un (ou des) groupe(s) caractéristique(s) présent(s) dans les composés **14** et **15**.

13) Quelles conditions opératoires mettre en œuvre pour effectuer la transformation inverse, c'est-à-dire la préparation de **14** à partir de **15** ?

14) Écrire alors le mécanisme de la réaction en modélisant l'aldéhyde **14** par l'éthanal.

### Partie 3 : accès à la citréoviridine

L'intermédiaire **15** transformé en composé **16** selon plusieurs étapes non étudiées ici. L'accès à la citréoviridine est ensuite effectué en trois étapes à partir du composé **16** (figure 7) :

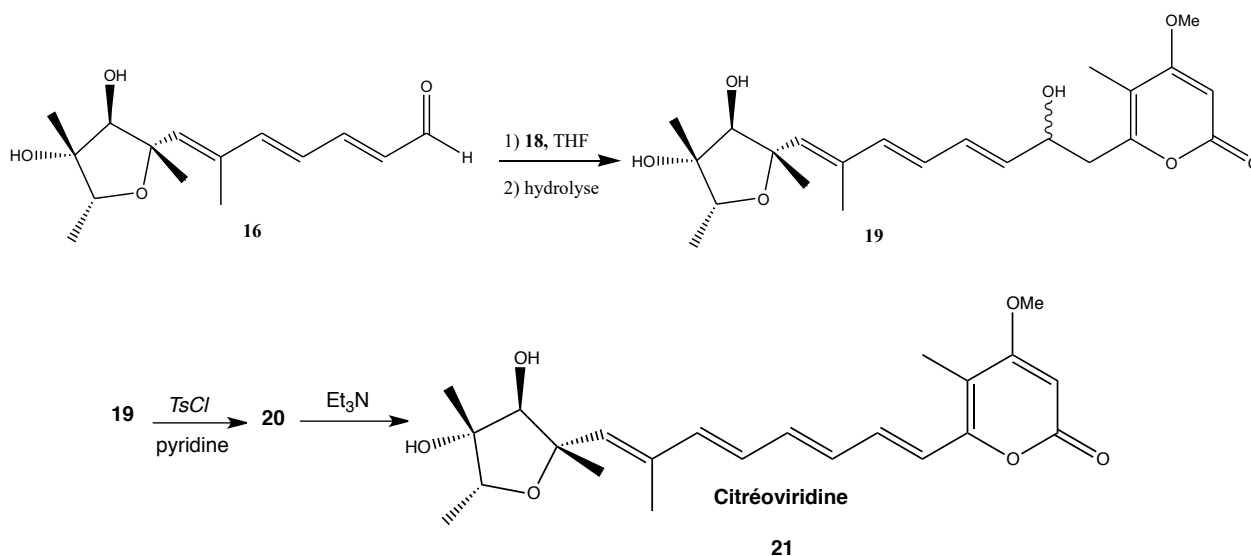
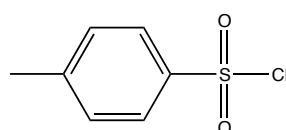


Figure 7 : accès à la citréoviridine

La représentation ondulée  $\sim$  de la liaison C—O dans **19** signifie que la stéréochimie n'est pas précisée. Le chlorure de tosylo  $TsCl$  a pour structure :



15) Donner la structure topologique de l'ester sulfonique **20** obtenu après réaction de **19** avec un équivalent de chlorure de tosylo  $TsCl$  dans la pyridine. Préciser le rôle de la pyridine.

- 16) Quel est l'objectif de la transformation **19** → **20** ? Expliquer en quoi la formation de l'ester sulfonique **20** permet de répondre à cet objectif.
- 17) Fournir un argument probable pour justifier la régiosélectivité observée lors de la formation de l'ester sulfonique **20**.

En présence de la base triéthylamine notée Et<sub>3</sub>N et à chaud, le composé **20** évolue spontanément en citréoviridine **21**.

- 18) Proposer un mécanisme pour modéliser la transformation **20** → **21** en milieu basique, en utilisant une notation simplifiée pour **20**. Analyser soigneusement la stéréosélectivité observée.
- 19) Représenter le composé minoritaire et justifier que la citréoviridine soit majoritairement obtenue.

La formation de la citréoviridine **21** peut être observée directement à partir de **19** en milieu acide à chaud (acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

- 20) Proposer un mécanisme pour modéliser cette transformation. Donner la structure du ou des produits obtenus et préciser le rôle de l'acide sulfurique.
- Pour simplifier l'écriture du mécanisme, on pourra utiliser la notation simplifiée suggérée à la figure 8 :

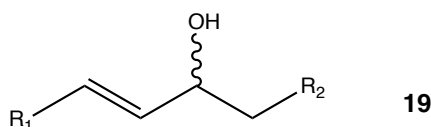


Figure 8 : représentation simplifiée du composé **19** pour l'écriture du mécanisme de la transformation **19** → **21**

- 21) Cette stratégie permet-elle d'améliorer la stéréosélectivité pour l'obtention de la citréoviridine ?

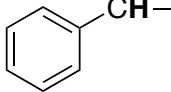
**Données :**

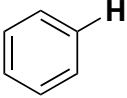
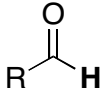
**Electronégativité (échelle de Pauling)**

$$\chi(\text{H}) = 2,2 \quad \chi(\text{C}) = 2,5 \quad \chi(\text{O}) = 3,5.$$

**Données spectrales**

RMN <sup>1</sup>H : gamme de déplacements chimiques

Protons	δ (ppm)
-CH-CH=CH-	1,7 - 2,4
 -CH-	2,3 - 2,8

R-CO <sub>2</sub> -CH-	3,5 - 4,5
-CH-N-	3,5 - 4,5
-CH-O-	3,5 - 4,5
RCH=CHR'	5,0 - 6,8
	7,2 - 7,9
	10,3 - 9,1

Infrarouge : nombre d'onde de vibration de quelques groupes fonctionnels

Groupe fonctionnel	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Intensité
O-H alcool	3 200 - 3 600	Forte et large
O-H acide	2 500 - 3 300	Forte et large
C=O ester saturé	1 735 - 1 750	Forte
C=O ester conjugué	1 715 - 1 730	Forte
C=O aldéhyde saturé	1 700 - 1 710	Forte
C=O aldéhyde conjugué	1 680 - 1 690	Forte
C=O cétone	1 705 - 1 725	Forte
C=O cétone conjuguée	1 685 - 1 705	Forte
C=O acide	1 700 - 1 720	Forte
C=C alcène	1 640 - 1 690	Faible
C=C alcène conjugué	1 600 - 1 650	Faible



## Problème 2 : l'appareil cardiovasculaire

Ce sujet s'intéresse à quelques aspects physiques de l'appareil cardiovasculaire. Le sujet comporte 4 parties **largement indépendantes** les unes des autres. Dans une première partie, on s'intéresse à un modèle électrique de la circulation sanguine. Dans une seconde partie, on présente un modèle simplifié de la circulation sanguine. La troisième partie se focalise sur la mesure de pression artérielle et enfin la quatrième et dernière partie s'intéresse au filtrage du signal électrique issu de la conversion électronique de la mesure de pression artérielle.

### Partie 1 : Schéma électrique équivalent de la circulation sanguine

L'appareil cardiovasculaire est un système circulaire en circuit fermé qui assure le transport du sang. Il est constitué du cœur et des vaisseaux sanguins. On distingue la circulation systémique et la circulation pulmonaire :

- la circulation systémique amène le sang chargé en dioxygène (noté  $O_2$ ) depuis le cœur gauche jusqu'aux organes puis ramène ce même sang déchargé en  $O_2$  mais chargé en dioxyde de carbone (noté  $CO_2$ ) jusqu'au cœur droit. Les différents organes sont alors alimentés, en nutriments et dioxygène, à travers un réseau de capillaires.
- la circulation pulmonaire amène ensuite le sang veineux (sang déchargé en  $O_2$  et chargé en  $CO_2$ ) au contact des alvéoles pulmonaires pour le ré-oxygéner puis renvoie ce sang au cœur gauche via la veine pulmonaire.

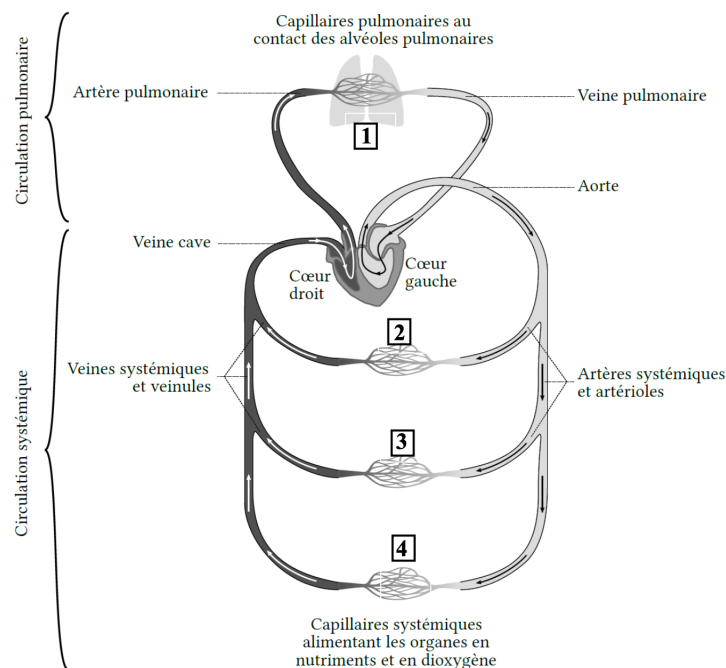


FIGURE 1 – Schéma simplifié de l'appareil cardiovasculaire

- 22) Faire un schéma du circuit électrique modélisant la circulation sanguine globale représentée sur la **Figure 1**. On indique que, dans ce circuit, le cœur droit et le cœur gauche peuvent tous deux être modélisés par un générateur de tension et que chaque réseau de capillaires (notés **1**, **2**, **3** et **4** sur la **Figure 1**) peut être modélisé par un conducteur ohmique de résistance respective  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ .

23) Donner la relation existant entre la résistance  $R_s$  du circuit systémique (constitué des réseaux de capillaires **2**, **3** et **4**) et les résistances  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ .

24) La résistance (appelé résistance hydraulique)  $R_s$  du circuit systémique peut être relié à la pression artérielle moyenne  $P_a$ , à la pression veineuse  $P_v$  et au débit de volume sanguin  $D_v$  (qui s'exprime en  $m^3 \cdot s^{-1}$ ) dans le lit vasculaire par la relation suivante :  $R_s = \frac{P_a - P_v}{D_v}$

24.1. Rappeler la loi d'Ohm reliant la tension  $u$  aux bornes d'un conducteur ohmique de résistance  $R$  traversé par un courant électrique  $i$  en convention récepteur.

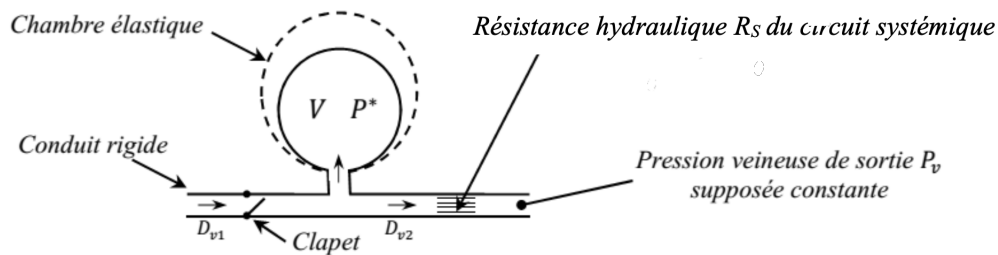
24.2. Présenter alors les correspondances entre  $u$ ,  $R$  et  $i$  et les grandeurs du circuit systémique  $R_s$ ,  $(P_a - P_v)$  et  $D_v$ . Sur votre schéma de la question **22**, placer alors les pressions  $P_a$  et  $P_v$ , ainsi que le débit de volume  $D_v$ .

## Partie 2 : Modèle simplifié de la circulation sanguine dans les phases systolique et diastolique

Dans un modèle simplifié de la circulation sanguine, l'élasticité des artères est prise en compte par la représentation d'une chambre d'accumulation élastique. Cette chambre, de pression intérieure  $P^*(t)$  et de volume  $V(t)$ , variables au cours du temps, est précédée par un clapet (représentant la valve aortique), et suivie de la résistance  $R_s$  (supposée constante) du circuit systémique. Cette résistance mène ensuite au système veineux de pression  $P_v$  supposée **constante**.

Quand le clapet est ouvert, le sang issu du ventricule gauche du cœur, s'accumule, pour partie, dans la chambre élastique, et s'échappe, pour l'autre partie, au travers de la résistance hydraulique. Cette phase correspond à la phase **systolique**.

Quand le clapet est fermé, le sang accumulé dans la chambre s'échappe à son tour au travers de la résistance hydraulique assurant ainsi une alimentation en continu des différents organes avec un débit certes variable mais jamais nul. Cette phase correspond à la phase **diastolique**.



25) On note  $D_v = \frac{dV}{dt}$  le débit de volume sanguin dans la chambre élastique. Durant la phase **systolique**, par analogie avec la loi des nœuds et sachant que le débit de volume sanguin est analogue à l'intensité électrique, justifier la relation suivante :  $D_v = \frac{dV}{dt} = D_{v1} - D_{v2}$ . Que devient cette relation dans la phase **diastolique** ?

26) La capacité des artères à se déformer est caractérisée par une grandeur appelée compliance  $C_o$  supposée constante. Rappeler pour un condensateur la relation existant entre sa capacité  $C$ , la tension à ses bornes  $u_c$  et l'intensité  $i$  en convention récepteur. Par analogie électrique entre un condensateur et la chambre élastique, justifier alors la relation suivante existant entre les grandeurs caractéristiques de la chambre élastique :  $\frac{dV}{dt} = C_o \times \frac{dP^*}{dt}$ .

- 27) On indique que la résistance  $R_s$  hydraulique du circuit systémique s'écrit :  $R_s = \frac{P^* - P_v}{D_{v2}}$ . Montrer alors, en utilisant de plus les deux questions précédentes, que l'équation différentielle vérifiée par  $P^*$ , dans la phase **systolique**, s'écrit :

$$R_s C_O \frac{dP^*}{dt} + (P^* - P_v) = R_s D_{v1}$$

En déduire que la pression aortique  $P = P^* - P_v$ , où  $P_v$  est constante, vérifie, dans la phase **systolique**, l'équation différentielle :

$$R_s C_O \frac{dP}{dt} + P = R_s D_{v1} \quad (1)$$

- 28) A l'aide d'une analyse dimensionnelle, déterminer la dimension du produit  $R_s C_O$  que l'on notera  $\tau$  par la suite.

Pendant la durée totale  $t_0$ , de la phase systolique, on considèrera que  $D_{v1} = \text{cste}$ . On notera  $P_1$  et  $P_0$ , respectivement les pressions au début et à la fin de cette phase. On indique que  $P_0 > P_1$ .

- 29) Déterminer complètement la solution  $P(t)$  de l'équation différentielle (1) obtenue à la question 27.

- 30) Exprimer la pression  $P_0$ , en fonction de  $P_1$ ,  $R_s$ ,  $D_{v1}$ ,  $t_0$  et  $\tau$ .

- 31) Dans le cas de la phase **diastolique** d'une durée totale  $t_1$ , donner l'équation différentielle vérifiée par  $P(t)$ . En prenant cette fois-ci comme origine des dates le moment de la fermeture du clapet, déterminer la solution de cette équation différentielle en fonction de  $P_0$  et  $\tau$ .

- 32) A partir de vos résultats précédents, tracer l'allure de la pression aortique  $P(t)$  selon ce modèle dit de Windkessel sur une durée  $t_0 + t_1$  en indiquant sur le graphe les phases systolique et diastolique. Sur le graphe on indiquera sur les axes, les pressions  $P_0$  et  $P_1$ , ainsi que les temps  $t_0$  et  $t_1$ .

- 33) On donne ci-dessous (**Figure 2**) l'allure des enregistrements physiologiques de pression et de débit aortiques réalisés sur un patient. Indiquer la différence entre l'enregistrement de pression du patient et le modèle de Windkessel. Proposer une explication possible aux écarts observés.

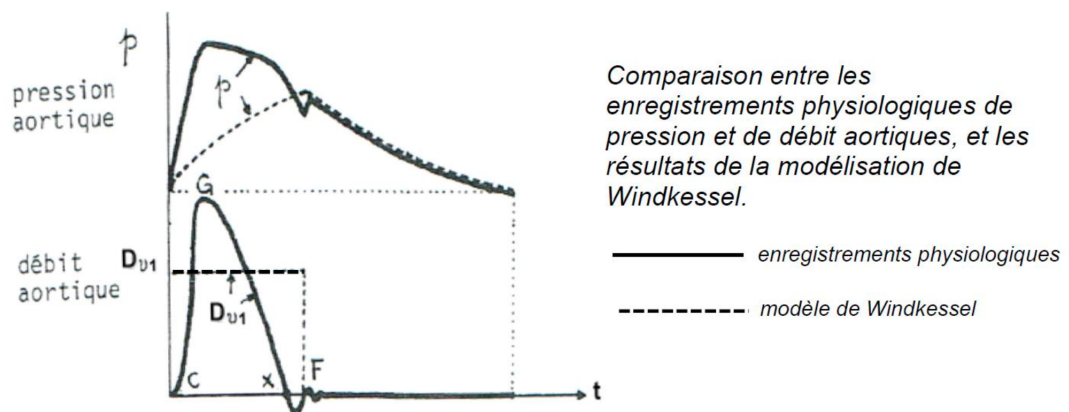
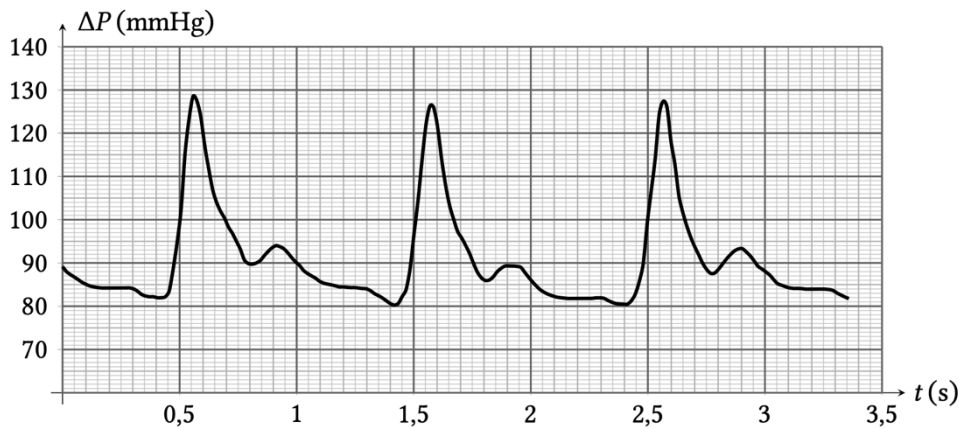


FIGURE 2 - Enregistrements physiologiques d'un patient

### Partie 3 : Mesures de la pression artérielle systémique

Les mesures de pression artérielle sont prises pour un individu allongé et au repos. La pression artérielle est mesurée par rapport à la pression atmosphérique. Elle est donc notée  $\Delta P$  et s'exprime en mmHg. La pression artérielle dans la circulation systémique évolue entre une valeur haute, correspondant à la pression artérielle systolique, et une valeur basse, correspondant à la pression artérielle diastolique. Une mesure de pression artérielle sur un patient en fonction du temps est donnée ci-après **Figure 3**.



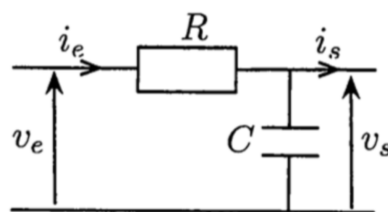
**FIGURE 3** – Mesure de la pression artérielle en fonction du temps

- 34) Déterminer la pression artérielle systolique  $\Delta P_{a,sys}$  et la pression artérielle diastolique  $\Delta P_{a,dia}$ .
- 35) Les médecins utilisent fréquemment la formule  $\Delta P_{a,moy} = \frac{\Delta P_{a,sys} + 2\Delta P_{a,dia}}{3}$  pour calculer la pression artérielle moyenne. Déterminer alors la valeur de la pression artérielle moyenne, justifier qualitativement la différence de pondération entre la pression systolique et diastolique.
- 36) Estimer la fréquence cardiaque  $f$  en battements par minute (notés battements  $\cdot \text{min}^{-1}$ ).
- 37) Sachant que le débit de volume de sang est de  $D_V = 5,0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$  au repos, déterminer le volume de sang  $V_1$  envoyé par le cœur à chaque battement. On exprimera  $V_1$  en mL.
- 38) Le spectre de la pression artérielle contient-il des harmoniques ? Justifier.
- 39) Quel type de filtrage est adapté pour déterminer la pression artérielle moyenne ? On précisera la fréquence de coupure du filtre désirée.

On souhaite dans la partie suivante étudier un circuit électronique capable de réaliser un tel filtrage.

### Partie 4 : Filtrage du signal électrique issu de la conversion électronique de la mesure de pression artérielle

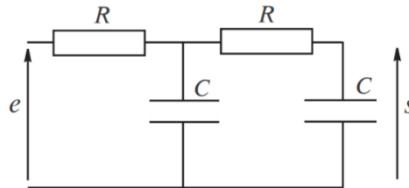
Dans un tensiomètre électronique, la mesure de pression artérielle mesurée est convertie en signal électrique. Avant affichage, on soumet celui-ci à un circuit constitué d'un conducteur ohmique de résistance  $R$  et d'un condensateur de capacité  $C$  (**Figure 4**). On souhaite déterminer la nature et les caractéristiques du filtre  $F_1$  ainsi constitué et pour cela on le soumet à un signal sinusoïdal de la forme :  $v_e(t) = v_0 \cos(\omega t) = v_0 \cos(2\pi f t)$ . La tension de sortie est notée :  $v_s(t)$ . Le courant de sortie est nul :  $i_s = 0$ .



**FIGURE 4** : Filtre ( $F_1$ )

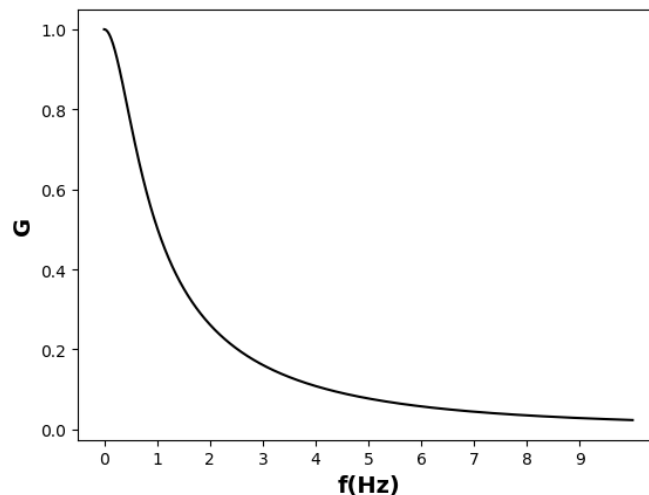
- 40) Établir l'expression de la fonction de transfert  $H_1 = \frac{v_s}{v_e}$  de ce filtre.
- 41) Exprimer le module de la fonction de transfert appelé gain :  $G_1(\omega) = |H_1|$ . Tracer l'allure du gain de ce filtre  $F_1$  en fonction de la fréquence et indiquer le nature du filtre  $F_1$ .
- 42) Déterminer l'expression de la fréquence de coupure notée  $f_1$ . On a choisi  $R = 100 \Omega$  et  $C = 1,00 \text{ mF}$ . Calculer la valeur numérique de  $f_1$ . Commenter par rapport à votre réponse à la question **Q39**.

Afin de tester une amélioration éventuelle du filtrage, on ajoute un deuxième dipôle RC ( $R = 100 \Omega$  et  $C = 1,00 \text{ mF}$ ) au filtre précédent. On obtient le filtre  $F_2$  (**Figure 5**).



**FIGURE 5** : Filtre ( $F_2$ )

La réponse en gain du filtre  $F_2$  est alors la suivante :



**FIGURE 6** : Gain du filtre ( $F_2$ ) en fonction de la fréquence  $f$  en Hz

- 43) La fonction de transfert du filtre  $F_2$  s'écrit :  $H_2 = \frac{s}{e} = \frac{1}{1 - R^2 C^2 \omega^2 + j3RC\omega}$ . Déterminer alors le gain du filtre  $F_2$  et vérifier la cohérence de l'expression obtenue avec la **Figure 6**.
- 44) Comparer le filtre  $F_2$  au filtre précédent  $F_1$ . Pour cette question, on s'appuiera uniquement sur la **Figure 6**.

**Fin du sujet**