Problème IV :
Synthèse organique de molécules marquées au carbone 14 (d'après Central 1999)

L'interprétation des spectres de RMN sera réalisée uniquement à l'aide de la notion de couplage. La connaissance des déplacements chimiques est inutile dans les situations rencontrées. L'énoncé ne comporte donc pas de table de déplacement chimique..

1- La source de carbone 14 est le carbonate de baryum BaC^*O_3. Le carbone 14 est noté C^*.

a- On désire obtenir le dioxyde de carbone C^*O_2 à partir de BaC^*O_3. Proposer un bilan chimique et un protocole expérimental succinct mais commenté (assorti éventuellement d'un schéma) pour cette transformation.

b- On transforme le dioxyde de carbone en méthanol C^*H_3OH. Proposer une synthèse de l'acide éthanoïque C^*H_3COOH à partir du méthanol marqué et de tous les réactifs souhaitables. Les mécanismes des réactions ne sont pas demandés.

c- Soit *A* l'éthanoate d'éthyle marqué : $C^*H_3COOC_2H_5$. Le spectre de RMN du proton de l'éthanoate d'éthyle marqué présente :

- un triplet d'intensité relative 3 à 1,25 ppm ;
- un singulet d'intensité relative 3 à 2,04 ppm ;
- un quadruplet d'intensité relative 2 à 4,13 ppm.

Justifier clairement ces trois signaux.

d- *A* présente un *H* (hydrogène) acide. Justifier cela et indiquer l'hydrogène concerné.

e- Montrer que le dioxyde de carbone est un électrophile.

f- On traite *A* mole à mole par une base très forte puis par du dioxyde de carbone non marqué. Soit *B* le corps organique isolé en milieu acide. *B* est traité par de l'éthanol en milieu acide. On peut alors isoler *C* dont le spectre RMN présente les signaux suivants :

- un triplet d'intensité relative 3 à 1,3 ppm ;
- un singulet d'intensité relative 1 à 3,35 ppm ;
- un quadruplet d'intensité relative 2 à 4,22 ppm.

Représenter le composé *C* et le nommer.

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

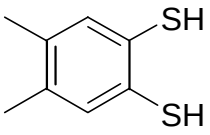
Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.

g- Proposer un enchaînement de réactions et leurs mécanismes pour le passage de *A* à *B* puis pour le passage de *B* à *C*. Proposer une base qui pourrait être utilisée pour réagir sur *A*.

h- Quelle est l'activité en Ci par millimole du composé *C* ?

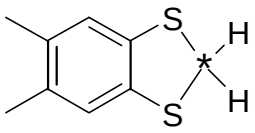
2- Autre synthèse de *C*

a- On traite, en milieu acide, le méthanal marqué H_2C^*O, par le dithiol *D* suivant :



D

On obtient *E* :

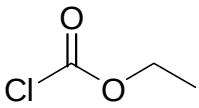


E

Sachant que dans cette réaction le dithiol *D* se comporte comme un diol, proposer un mécanisme pour la formation de *E*.

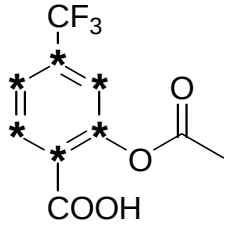
b- Les deux H (hydrogène) représentés dans *E* peuvent être arrachés, l'un après l'autre, par une base très forte comme le buthyllithium. Représenter l'anion obtenu par arrachement d'un premier *H*. Cet anion est stabilisé grâce à la présence des atomes de soufre. Proposer une interprétation de cette stabilisation.

c- On traite *E* mole à mole par du buthyllithium puis par du chlorométhanoate d'éthyle :



On réalise deux fois le traitement. On isole alors un composé *F* qui conduit à *D* et *C* par hydrogénation sur nickel de Raney. Proposer un mécanisme pour le passage de *E à* F. Le chlorométhanoate est un réactif électrophile.

3- Le Triflusal est un médicament comparable à l'Aspirine. L'étude du métabolisme et la pharmacocinétique de ce composé a nécessité la synthèse du Triflusal marqué au carbone 14 sur le cycle aromatique.



 © EduKlub S.A.

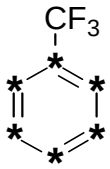
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.

a- Pourquoi ces études nécessitent-elles le marquage du cycle aromatique et non le marquage d'une des chaînes latérales ?

b- Proposer, en indiquant les transformations envisagées et les corps intermédiaires formés, un passage du benzène marqué à l'iodobenzène *G* marqué.

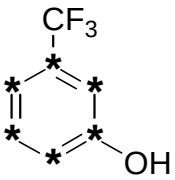
c- On transforme *G* en *H* :



H

Quels effets le groupement CF_3 peut-il avoir sur l'activation et l'orientation d'une éventuelle substitution aromatique électrophile (SAE) sur le noyau aromatique ? Justifier les réponses.

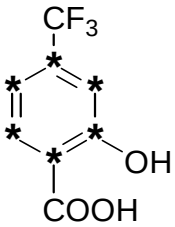
d- Proposer une suite de réactions pour passer du composé *H* au composé *I*. On indiquera les réactifs utilisés et les conditions opératoires. On donnera les équations bilans mais les mécanismes ne sont pas demandés.



I

e- Monter que la base conjuguée de *I* présente plusieurs sites nucléophiles.

f- A l'aide des questions précédentes **1*f*** et **1*g***, proposer une succession de transformations pour obtenir *J* à partir de *I*.



J

g- Proposer une synthèse du Triflusal à partir de *J*.

h- Quelle est l'activité en Ci par millimole du Triflusal ?

4- Evolution des composés marqués. Le marquage rend les composés intrinsèquement instables.

a- Le méthacrylate de méthyle (2-méthylprop-2-énoat de méthyle) se polymérise aisément. Quel(s) type(s) de polymérisation en chaîne peut-on utiliser avec ce monomère ?

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.

b- On constate que le méthacrylate de méthyle marqué au carbone 14 se polymérise beaucoup plus rapidement à froid que le méthacrylate de méthyle non marqué. Proposer une interprétation.

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.

Correction :

1*a*- Le dioxyde de carbone C^*O_2 est obtenu à partir de BaC^*O_3 par décomposition thermique de ce composé selon :

$$BaC^*O_3\,(s) \xrightarrow{\Delta} BaO\,(s) + C^*O_2\,(g)$$

Le dioxyde de carbone étant un gaz, il est facilement extrait du milieu dans le but de déplacer l'équilibre.

***b*-** L'acide éthanoïque marqué C^*H_3COOH peut être obtenu à partir du méthanol marqué C^*H_3OH par synthèse magnésienne. Le méthanol est transformé en halogénures d'alkyles (chlorure ou bromure) par les réactifs suivants :

$$C^*H_3OH\,(l) + SOCl_2\,(l) \rightarrow C^*H_3Cl\,(g) + SO_2\,(g) + HCl\,(g)$$

$$3\,C^*H_3OH\,(l) + PCl_3\,(s) \rightarrow 3\,C^*H_3Cl\,(g) + H_3PO_3\,(s)$$

$$C^*H_3OH\,(l) + HCl\,(g) \rightarrow C^*H_3Cl\,(g) + H_2O\,(l)$$

$$C^*H_3OH\,(l) + PCl_5\,(s) \rightarrow C^*H_3Cl\,(g) + POCl_3\,(s) + HCl\,(g)$$

Le bromométhane pouvant être obtenu à partir de HBr, PBr_3 ou PBr_5.

L'halogénoalcane est ensuite transformé par addition, *via* une ampoule de coulée, d'halogénure de méthyle sur des copeaux de magnésium. La réaction est démarrée par addition de quelques cristaux de diiode et s'effectue sous atmosphère contrôlée dans l'éthoxyéthane anhydre :

$$C^*H_3Cl + Mg\,(s) \xrightarrow[\text{éthoxyéthane}]{} C^*H_3MgCl$$

L'organomagnésien ainsi formé est traité par du dioxyde de carbone non marqué. On obtient alors le éthanoate de chlorure de magnésium qui après hydrolyse acide donne l'acide éthanoïque marqué :

$$C^*H_3MgCl + CO_2 \xrightarrow[\text{éthoxyéthane}]{} C^*H_3CO_2^-, MgCl^+$$

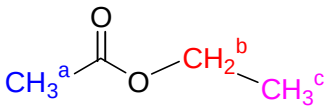
$$C^*H_3CO_2^-, MgCl^+ + H_{aq}^+ \rightarrow C^*H_3CO_2H + Mg_{aq}^{2+} + Cl_{aq}^-$$

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.

c- Le spectre de RMN du proton de l'éthanoate d'éthyle marqué est en accord avec la structure :

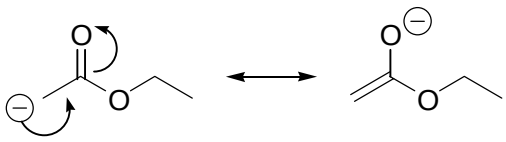


H^b : quadruplet
car protons couplés aux 3 protons équivalents H^c
intégrant pour 2H équivalents
déblindés par la proximité de O
à 4,13 ppm

H^a : singule car protons non couplés,
intégrant pour 3H équivalents
déblindés par la proximité de C=O à 2,04 ppm

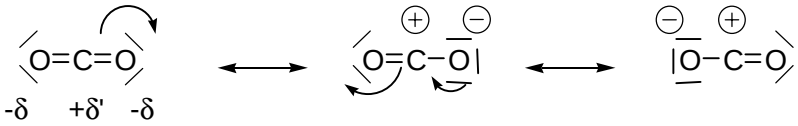
H^c : triplet
car protons couplés aux 2 protons équivalents H^b
intégrant pour 3H équivalents
peu déblindés à 1,25 ppm

d- En raison de la présence de la double liaison C=O, à effet inductif et mésomère attracteur, les protons Ha sont acides, la base conjuguée de *A* (ion énolate d'ester) est stabilisé par mésomérie :



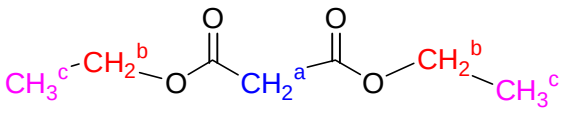
Stabilisation par mésomérie

e- Le dioxyde de carbone est un électrophile en raison de l'électronégativité de l'oxygène plus forte que celle du carbone et par écriture des formes mésomères suivantes :



Stabilisation par mésomérie

f- *C* étant une molécule admettant un plan de symétrie, on n'observe que la moitié des protons. Il s'agit du malonate de diéthyle ou ester de propanedioate d'éthyle :



H^b : quadruplet
car protons couplés aux 3 protons équivalents H^c
intégrant pour 4H équivalents
soit une intensité relative de 2
déblindés par la proximité de O
à 4,22 ppm

H^a : singule car protons non couplés,
intégrant pour 2H équivalents
soit une intensité relative de 1
déblindés par la proximité des 2 fonctions C=O
à 3,35 ppm

H^c : triplet
car protons couplés aux 2 protons équivalents H^b
intégrant pour 6H équivalents
soit une intensité relative de 3
peu déblindés à 1,3 ppm

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 15 pages.