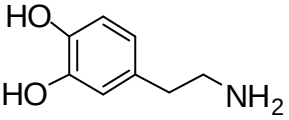
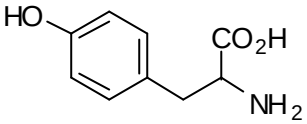
Problème II : *Synthèse de la dopamine*
Centrale-Supélec 1995

On étudie dans ce problème la synthèse de la dopamine, composé de la famille des catécholamines qui agit essentiellement comme neuromédiateur dans le système nerveux central (déficience en dopamine dans le cerveau correspondant à la maladie de Parkinson).



dopamine

1- La biosynthèse de la dopamine s'effectue à partir de la tyrosine, acide aminé essentiel de formule développée :

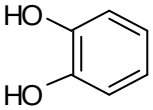


tyrosine

a- A l'état naturel, la tyrosine se trouve, sous la configuration *S*. Représenter une structure spatiale de cet énantiomère en représentation de Cram et de Newman.

b- A la tyrosine sont associées trois constantes d'acidité (les valeurs des pK_a correspondants sont 2,2 ; 9,1 ; 10,1 à 25°C dans l'eau). Sachant que la valeur 10,1 est associée à la fonction phénol, déterminer dans les différents domaines de pH la forme acido-basique majoritaire.

2- On étudie la synthèse de la dopamine, effectuée au laboratoire à partir du catéchol (1,2-dihydroxybenzène) de formule :



catéchol

a- Acidité des phénols

i- Justifier le caractère acide du phénol (de $pK_a = 10$) et comparer cette acidité à celle des alcools.

ii- La première acidité du catéchol est plus forte que celle du phénol alors que la seconde est plus faible. Comment expliquer ces observations expérimentales ?

b- Application à l'éthérification du catéchol

Dans un ballon tricol muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, on introduit une suspension de 27,5 g de catéchol dans une solution aqueuse de potasse 10% en masse puis on ajoute lentement, à 40°C, 31,5 g de sulfate de diméthyle $(CH_3)_2SO_4$ (ou 0,5 mole d'iodométhane dans l'acétone). L'addition terminée, le mélange est chauffé à reflux pendant 30 min puis refroidi et versé dans 150 mL d'éther. La phase aqueuse est extraite avec deux fois 50 mL d'éther et les phases organiques réunies sont lavées avec 100 mL d'une solution aqueuse de soude 2 $mol.L^{-1}$. Une distillation sous vide permet d'obtenir 27,6 g de vératrole (1,2-diméthoxybenzène, noté **A**).

 © 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.

i- Ecrire la structure de Lewis de l'acide sulfurique et de l'anion sulfate ; en déduire celle du sulfate de diméthyle. Expliquer pourquoi ce réactif est qualifié d'agent méthylant et en déduire alors l'analogie de réactivité entre le sulfate de diméthyle et l'iodométhane.

ii- Ecrire le bilan de cette réaction et justifier alors les quantités réactionnelles utilisées.

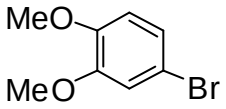
iii- Calculer le rendement de cette réaction.

iv- Proposer un mécanisme réactionnel en justifiant soigneusement le choix effectué.

v- Expliquer l'intérêt de l'extraction à l'éther et le rôle du lavage à la soude.

3- Bromation du vératrole

On refroidit une solution de 27,6 g de vératrole dans 100 mL de CCl_4 à 0°C puis on ajoute lentement (en maintenant la température comprise entre 0° et 5°C) 64 g d'une solution de dibrome dans CCl_4. L'addition terminée, on agite pendant deux heures le mélange à 5°C. Après extraction et purification, on isole le 4-bromovératrole (composé **B**) de formule :



B

a- Rappeler les conditions opératoires (réactifs et catalyseur) et le mécanisme de la monobromation du benzène.

b- Comparer en justifiant la réponse la réactivité du benzène et du vératrole vis-à-vis de la bromation.

c- Pourquoi l'addition du dibrome est-elle effectuée goutte-à-goutte et à basse température ?

d- Justifier l'orientation de la réaction.

4- Synthèse d'un squelette carboné par voie magnésienne

On forme dans un premier temps l'organomagnésien issu de **B** (que l'on note **C**) puis on ajoute une solution d'époxyéthane. Après hydrolyse acide, on obtient alors le composé **D** de formule $C_{10}H_{14}O_3$. Donner le bilan de ces réactions.

5- Passage de la fonction alcool à la fonction amine

a- Synthèse directe

Pour passer de l'alcool **D** à l'amine correspondante **E**, ni l'action de l'ammoniac, ni l'action de l'ammoniac en milieu acide n'aboutissent. Comment expliquer ces échecs expérimentaux ?

b- Méthode d'Hoffman

Pour réussir la modification recherchée, une première possibilité consiste à transformer l'alcool **D** en dérivé monohalogéné **F** puis de faire agir l'ammoniac sur **F** pour obtenir l'amine **E**.

i- Citer un réactif permettant de passer de l'alcool au dérivé halogéné et écrire l'équation-bilan de la réaction correspondante.

ii- Ecrire le mécanisme du passage du dérivé halogéné **F** à l'amine **E**.

d- Méthode de Gabriel

Une seconde possibilité consiste à additionner à une solution de phtalimide de potassium, le dérivé halogéné **F**. Après réaction et purification, on isole le composé **G**. L'hydrolyse basique de **G** fournit alors l'amine recherchée **E** (et l'acide phtalique).

i- Justifier les propriétés nucléophiles du phtalimide et écrire le mécanisme de passage de **F** à **G** et de l'hydrolyse de **G**.

 © 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.

ii- Quel est l'intérêt de la méthode de Gabriel par rapport à la méthode d'Hoffman ?

iii- Une amélioration de la réalisation expérimentale précédente consiste à réaliser l'hydrolyse acide de **G** en présence d'hydrazine (NH_2-NH_2). On obtient alors l'amine **E** et le phtalhydrazide qui précipite. Pourquoi l'utilisation d'hydrazine est-elle intéressante ?

6— Synthèse de la dopamine

Le chauffage à reflux de l'amine **E** en présence d'acide iodhydrique permet de cliver les fonctions éther-oxyde de **E** et d'obtenir la dopamine (après passage en milieu basique, extraction et purification).

a- Ecrire le mécanisme de clivage des fonctions éther-oxyde par l'acide iodhydrique.

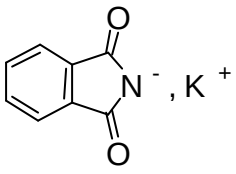
b- Pourquoi le clivage conduit-il au phénol (et à l'iodométhane) plutôt qu'à l'iodobenzène (et au méthanol) ?

c- Pourquoi avoir transformé les fonctions phénol en éther-oxyde pour finalement récupérer ces fonctions phénol ?

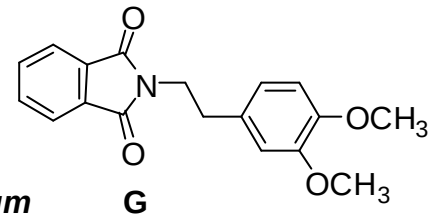
Données :

masses molaires ($g.mol^{-1}$) : H : 1 ; C : 12 ; O : 16 ; S : 32 ; K : 39.

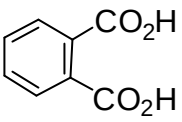
Formules :



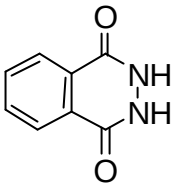
phtalimide de potassium



G



acide phtalique



phtalylhydrazide

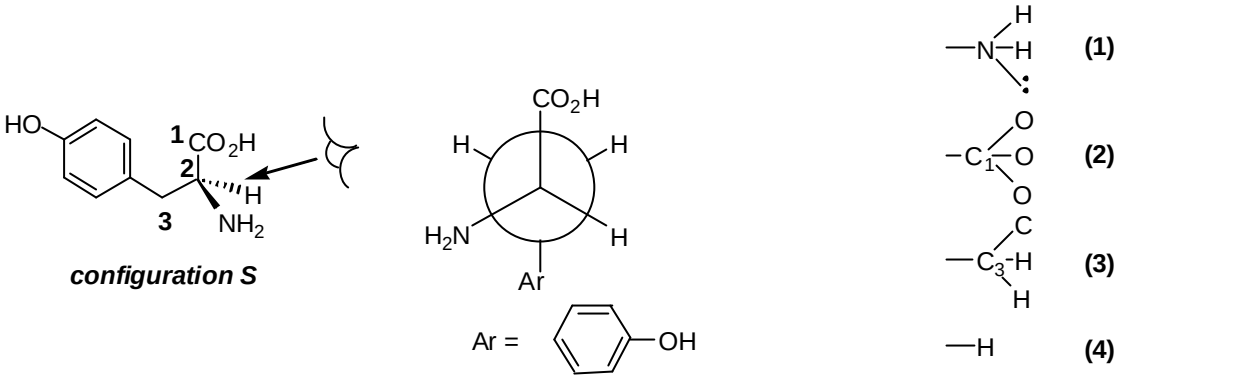
 © EduKlub S.A.

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 :

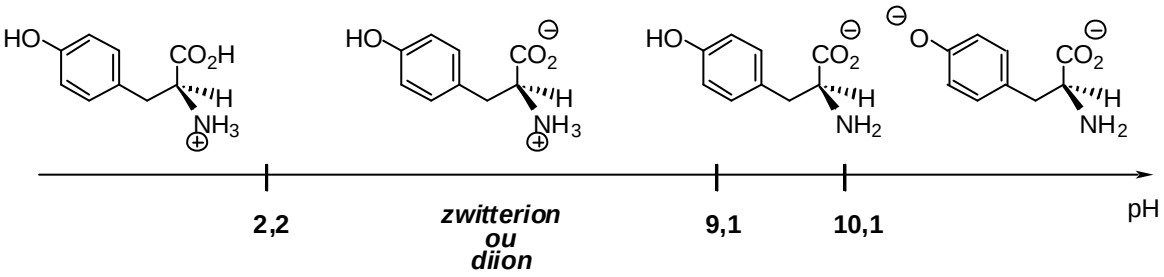
1*a*- La tyrosine se trouve, sous la configuration *S* est représentée ci-dessous :



configuration S ***Représentation de Cram*** ***Représentation de Newman*** ***Classement des substituants de C2****

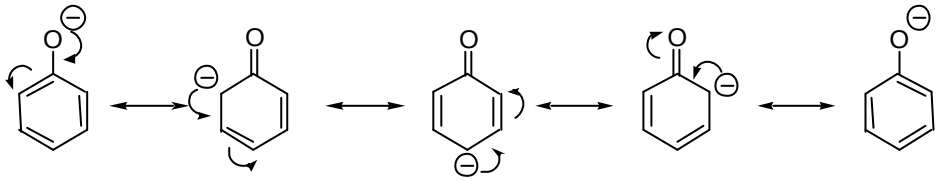
Représentations de Cram et Newman de la tyrosine

***b*-** La forme acido-basique majoritaire de la tyrosine dans les différents domaines de pH est :



Forme acido-basique de la tyrosine selon le domaine de pH

2*ai*- Le caractère acide du phénol s'explique par le fait que l'ion phénolate est stabilisé par mésomérie, donc particulièrement stable, donc aisément formé, ce qui se traduit par un pKa relativement bas de l'ordre de 10 (plus la base conjuguée d'un acide est stable, plus elle se forme facilement, plus le composé acide libère un proton et forme son base conjuguée, donc une constante d'acidité Ka grande ou un pKa bas) :



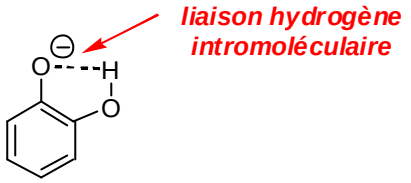
Formes mésomères de l'ion phénolate

Un alcool alyphatique, non insaturé a un pKa de l'ordre de 16 à 18 (les alcoolates sont des bases plus fortes que l'eau, ils n'existent pas en présence d'eau car ils donnent leur alcool, acide conjugué de manière quantitative et des ions hydroxydes, base la plus forte dans l'eau). Ce n'est pas le cas du phénolate qui peut être formé de manière quantitative dans l'eau à partir de soude, NaOH.

***ii*-** La première acidité du catéchol est plus forte que celle du phénol car sa base conjugué est stabilisée par mésomérie comme pour l'ion phénolate et par liaison hydrogène intramoléculaire :

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.



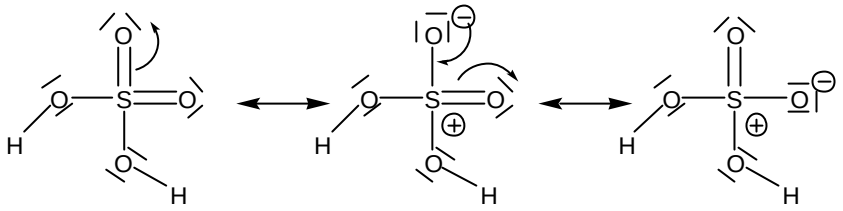
Liaison hydrogène intramoléculaire

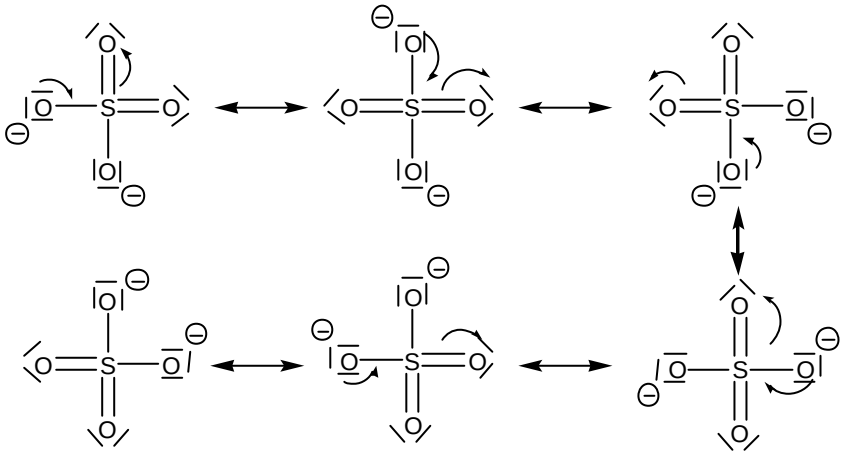
Dans le cas de la seconde acidité, on forme un dianion peu stable car :

- les deux charges négatives sont à proximité, il n'y a plus de stabilisation par liaison hydrogène intramoléculaire ;
- un oxygène chargé négativement est à effet électrodonneur (effet inductif et mésomère dooneur), donc déstabilisant la charge négative porté par l'autre atome d'oxygène dans le dianion.

bi- Application à l'éthérification du catéchol

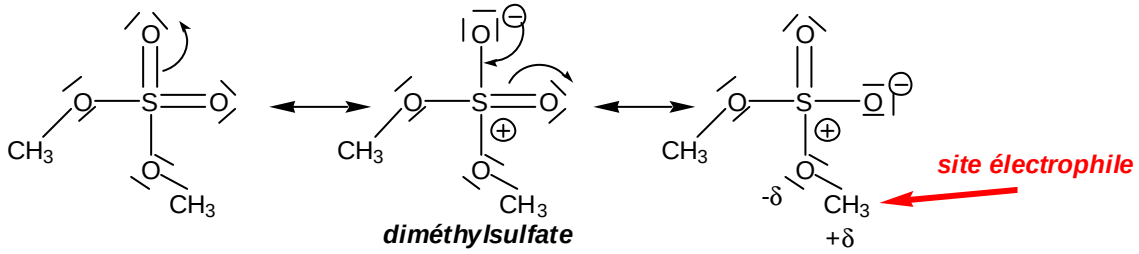
La structure de Lewis de l'acide sulfurique et de l'anion sulfate sont :





Formes mésomères les plus probables de l'acide sulfurique et de l'ion sulfate

On en déduit celle du sulfate de diméthyle :



Formes mésomères les plus probables du diméthylsulfate

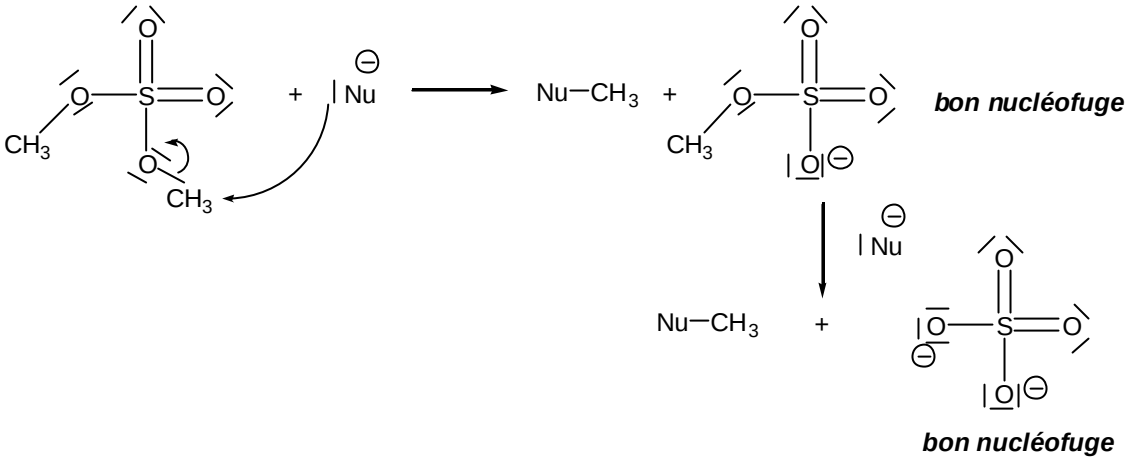
 © EduKlub S.A.

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.

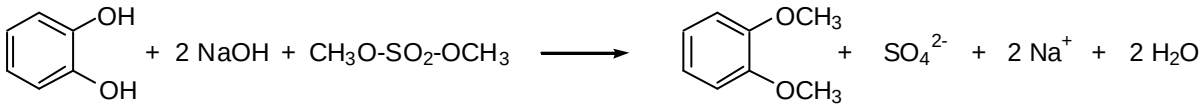
Ce réactif est un agent méthylant car les groupes méthyles sont liés à des atomes d'oxygène plus électronégatifs que le carbone, d'où une charge partielle positive sur le carbone des méthyles. D'autre part, le nucléofuge est un ion méthylsulfate $CH_3OSO_3^-$, ou sulfate SO_4^{2-}, tous deux stabilisé par mésomérie, d'où la rupture aisée de la liaison C-O.

Il y a analogie de réactivité entre le sulfate de diméthyle et l'iodométhane, car la liaison C-I est polarisable, d'autant plus que l'iode est volumineux, et de plus, l'ion iodure I^- est stable, car l'atome a une affinité électronique importante. Ces deux réactifs sont donc des agents méthylant, le diméthylsulfate pouvant transférer 2 groupes méthyles, l'iodométhane, un seul :



Formes mésomères les plus probables de l'acide sulfurique et de l'ion sulfate

ii- Le bilan de cette réaction est :



	1 équivalent	***0,5 équivalent***	
	$C_6H_6O_2$	$C_2H_6S_2O_4$	$C_8H_{10}O_2$
	110 g.mol^{-1}	158 g.mol^{-1}	138 g.mol^{-1}
	27,5 g	31,5 g	
	0,25 mol	0,20 mol	$n_{attendu}$ = 0,25 mol
		excès	$m_{attendu}$ = 34,5 g

Equation-bilan et stœchiométrie

On est donc en large excès de diméthylsulfate, car seulement 0,125 mol sont théoriquement nécessaire pour transformer de manière quantitative les 0,25 mol de catéchol. Il est cependant nécessaire d'utiliser un excès de soude (au moins 2 équivalents par équivalent de catéchol).

iii- Le rendement vaut :

$$\text{rdt} = \frac{27,6}{34,5} \times 100 = 80\%$$

 © 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.