

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 $\text{C}^*\text{H}_3\text{OH}$. Proposer une synthèse de l'acide éthanoïque $\text{C}^*\text{H}_3\text{COOH}$ 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 : $\text{C}^*\text{H}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$. 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.

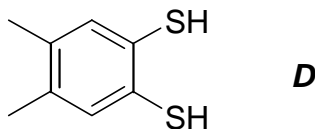
Représenter le composé *C* et le nommer.

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*.

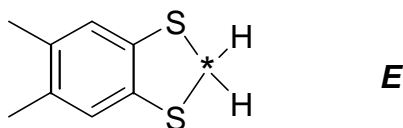
h- Quelle est l'activité en Ci par millimole du composé *C* ?

2- Autre synthèse de *C*

a- On traite, en milieu acide, le méthanal marqué $\text{H}_2\text{C}^*\text{O}$, par le dithiol *D* suivant :



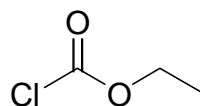
On obtient *E* :



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

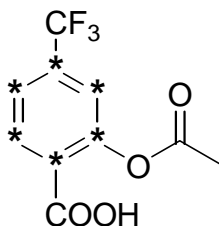
b- Les deux H (hydrogène) représentés dans *E* peuvent être arrachés, l'un après l'autre, par une base très forte comme le butyllithium. Représenter l'anion obtenu par arrachement d'un premier H. Cet anion est stabilisé grâce à la présence des atomes de soufre. Proposer une interprétation de cette stabilisation.

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



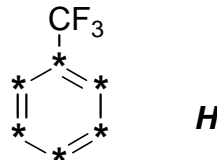
On réalise deux fois le traitement. On isole alors un composé *F* qui conduit à *D* et *C* par hydrogénation sur nickel de Raney. Proposer un mécanisme pour le passage de *E* à *F*. Le chlorométhanoate est un réactif électrophile.

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.



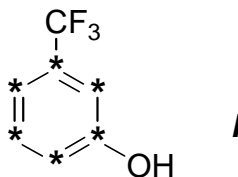
Problème

- 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* :

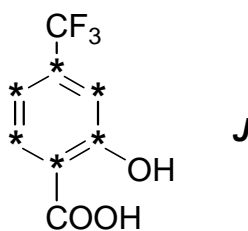


Quels effets le groupement CF_3 peut-il avoir sur l'activation et l'orientation d'une éventuelle substitution aromatique électrophile (SAE) sur le noyau aromatique ? Justifier les réponses.

- 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.



- e-** Monter que la base conjuguée de *I* présente plusieurs sites nucléophiles.
- f-** A l'aide des questions précédentes **1f** et **1g**, proposer une succession de transformations pour obtenir *J* à partir de *I*.



- 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 ?



Problème

- 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.

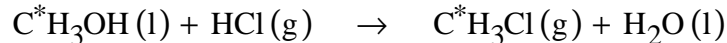
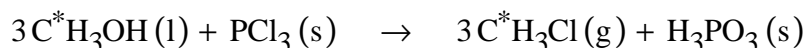
Correction :

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



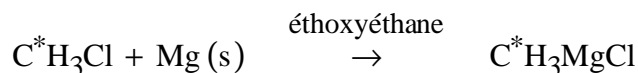
Le dioxyde de carbone étant un gaz, il est facilement extrait du milieu dans le but de déplacer l'équilibre.

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 :

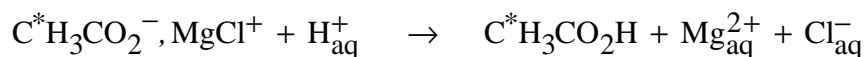
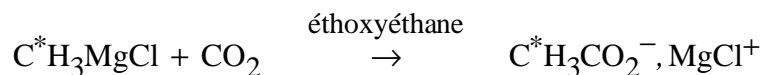


Le bromométhane pouvant être obtenu à partir de HBr , PBr_3 ou PBr_5 .

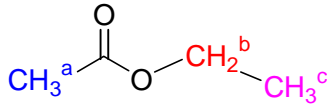
L'halogénoalcane est ensuite transformé par addition, *via* une ampoule de coulée, d'halogénure de méthyle sur des copeaux de magnésium. La réaction est démarrée par addition de quelques cristaux de diiode et s'effectue sous atmosphère contrôlée dans l'éthoxyéthane anhydre :



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

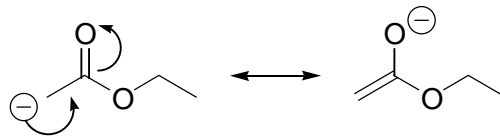


H^a : singule car protons non couplés, intégrant pour 3H équivalents déblindés par la proximité de C=O à 2,04 ppm

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

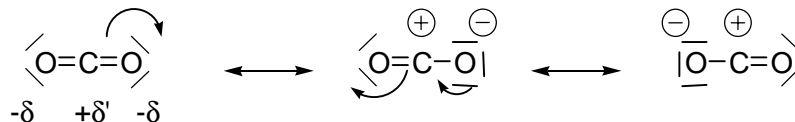
H^c : triplet car protons couplés aux 2 protons équivalents H^b intégrant pour 3H équivalents peu déblindés à 1,25 ppm

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



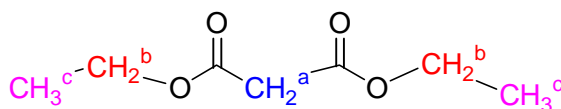
Stabilisation par mésomérie

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 :

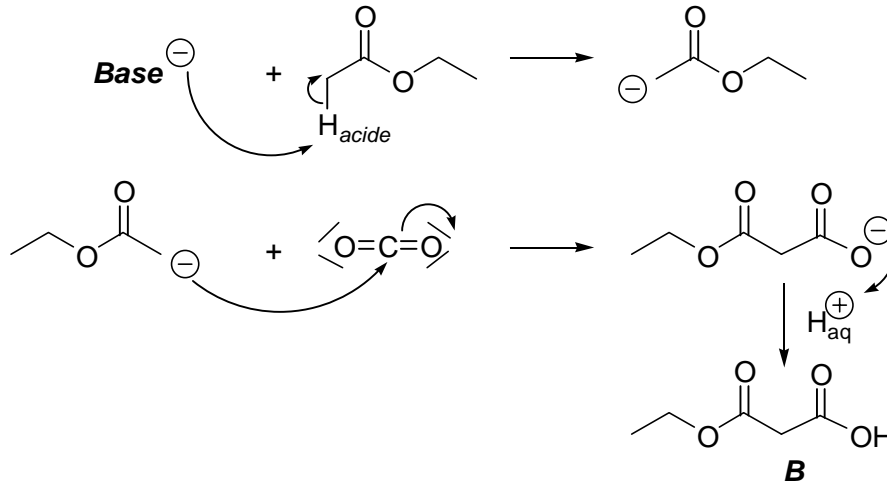


H^b : quadruplet car protons couplés aux 3 protons équivalents H^c intégrant pour 4H équivalents soit une intensité relative de 2 déblindés par la proximité de O à 4,22 ppm

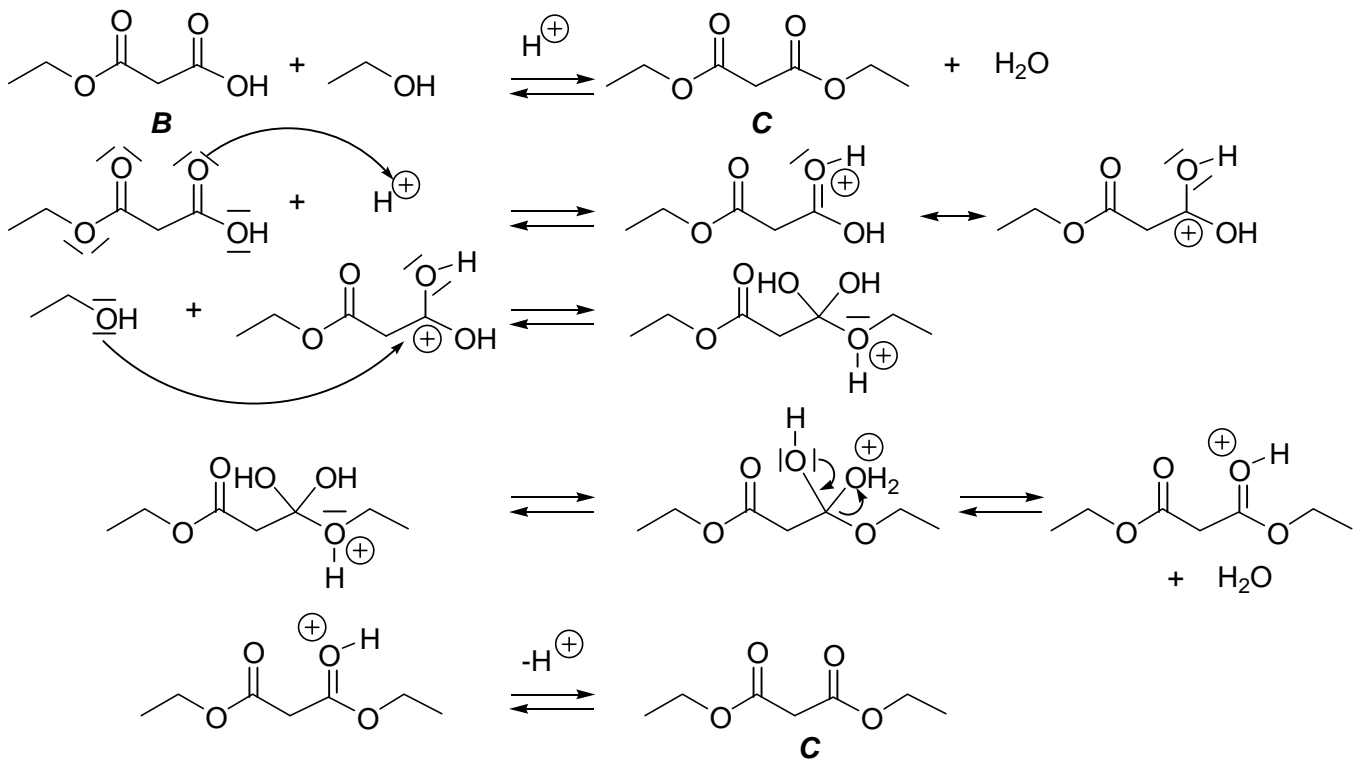
H^a : singule car protons non couplés, intégrant pour 2H équivalents soit une intensité relative de 1 déblindés par la proximité des 2 fonctions C=O à 3,35 ppm

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

g- L'enchaînement de réactions et leurs mécanismes pour le passage de A à B est :



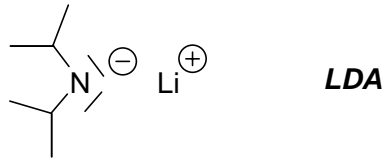
La réaction d'estérification en milieu acide est une réaction inversable. Il faut veiller dans le mécanisme à écrire les 2 flèches d'équilibre, toutes les étapes étant nécessaires inversables :



On peut utiliser comme base forte :

- l'ion éthanolate de sodium, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$, Na^+ ;
- l'hydruure de sodium NaH ;
- l'amidure de sodium, NH_2^- , Na^+ ;

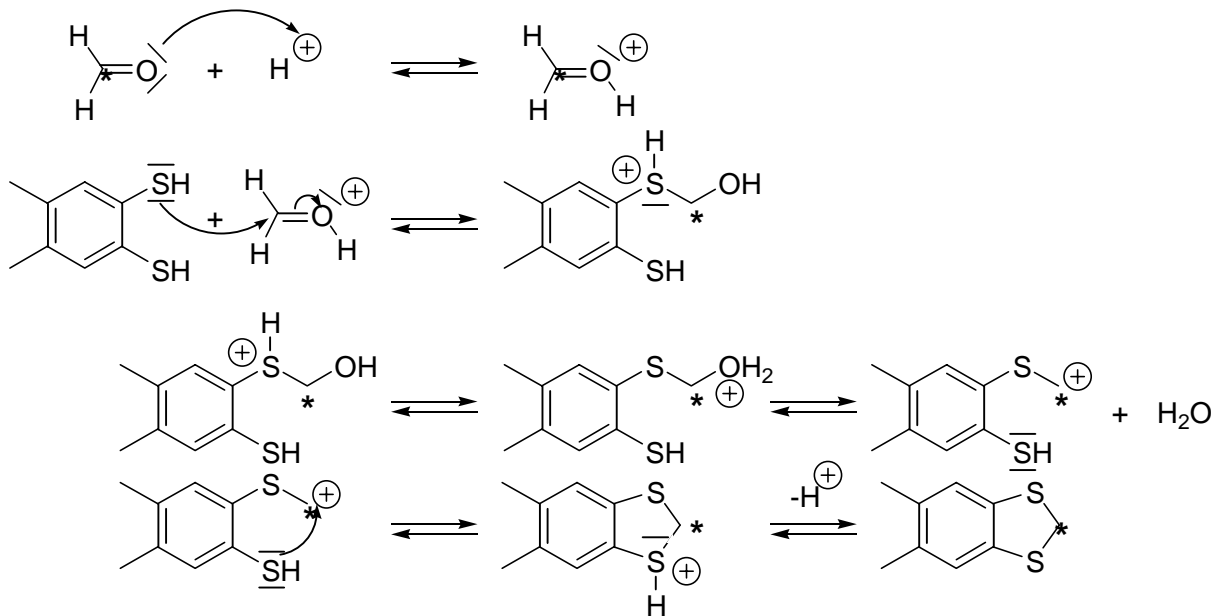
- le diisopropyle amidure de lithium ou LDA :



h- Une millimole de composé *C* contient une millimole de carbone marqué C^* , son activité est donc de $6,2 \cdot 10^{-2}$ Ci.

2- Autre synthèse de *C*

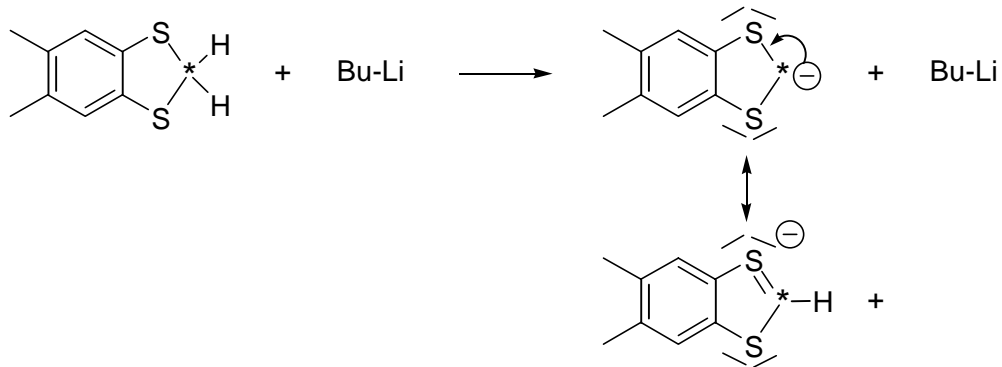
a- On traite, en milieu acide, le méthanal marqué H_2C^*O , par le dithiol *D*. Il s'agit d'une réaction analogue à une acétalisation dont le mécanisme est :



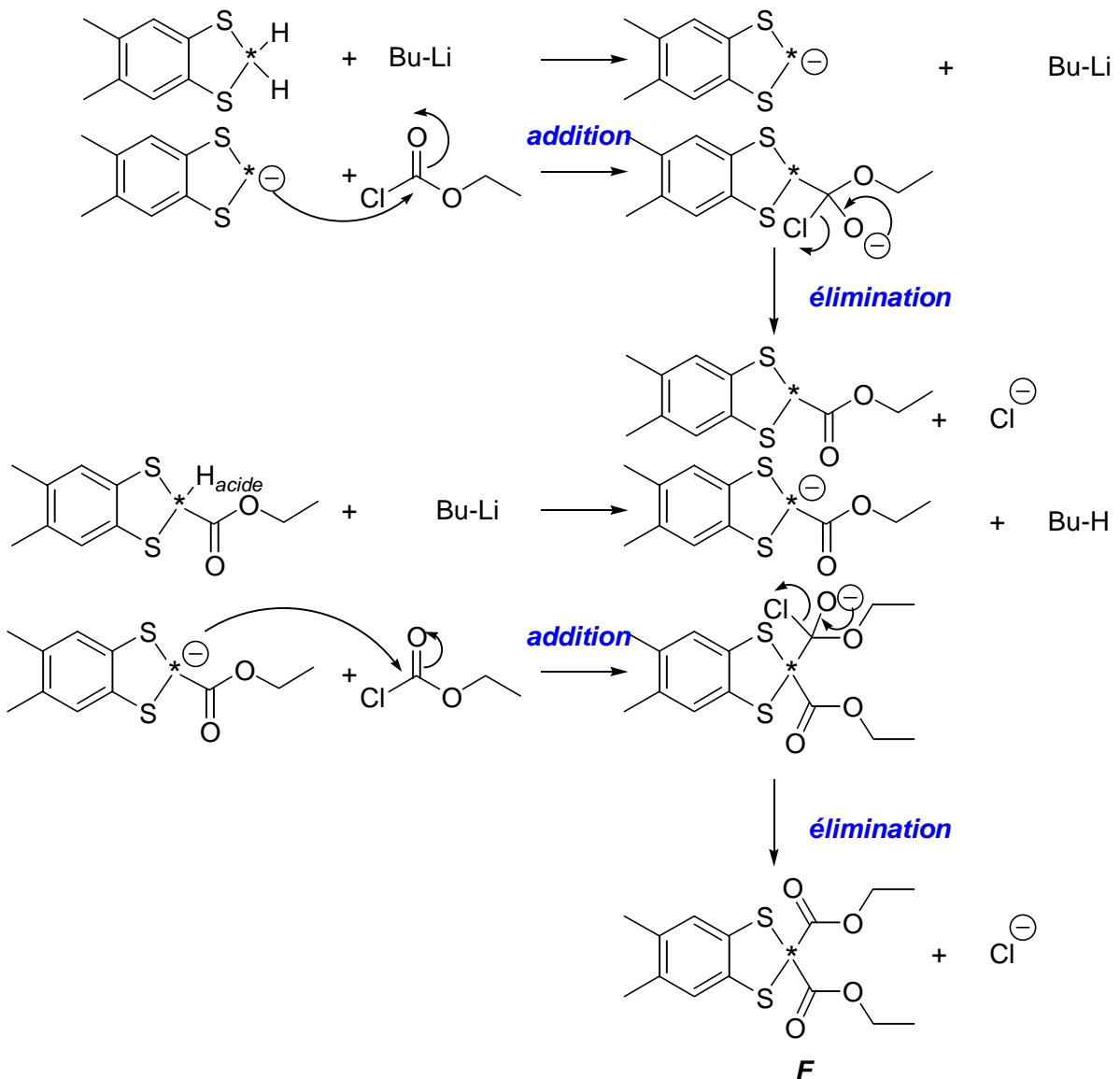
Sachant que dans cette réaction le dithiol *D* se comporte comme un diol, proposer un mécanisme pour la formation de *E*.

b- Les deux H (hydrogène) représentés dans *E* peuvent être arrachés, l'un après l'autre, par une base très forte comme le butyllithium car l'anion est stabilisé par effet inductif attracteur du soufre et par effet mésomère attracteur (le soufre pouvant être hypervalent, il y a en fait recouvrement possible de l'orbitale 2p du carbone avec une orbitale 3d du soufre). La présence des 2 atomes de soufre renforce cette stabilisation :

Problème



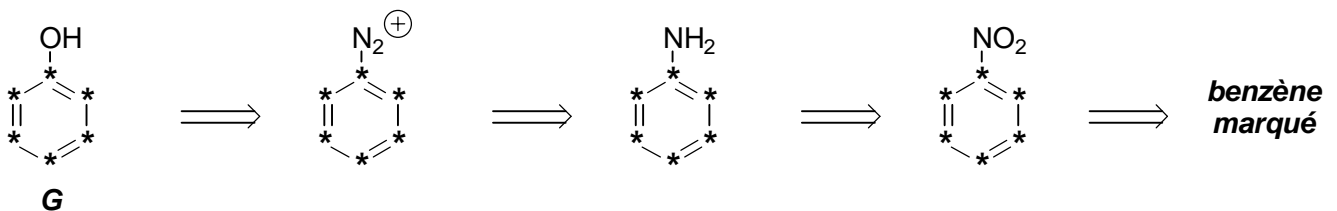
- c- On traite *E* mole à mole par du butyllithium, on obtient alors l'anion lithié, base conjugué de *E* et nucléophile. Celui-ci réagit sur le chlorométhanoate d'éthyle selon un mécanisme d'addition-élimination :



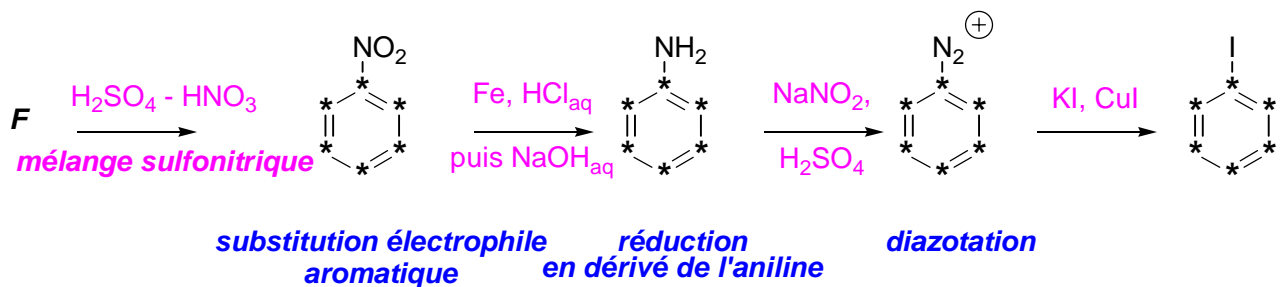
Le chlorométhanoate est un réactif électrophile en raison de la présence de la double liaison C=O et de celle du chlore, à effet mésomère donneur mais inductif attracteur prédominant et bon nucléofuge sous forme d'ions chlorure Cl^-

3a- Le cycle aromatique étant suspecté d'être cancérigène (toxicité du benzène, du toluène et de manière générale de la plupart des hydrocarbures aromatiques), on souhaitera suivre son « devenir » dans le métabolisme. Les chaînes latérales et en particuliers la chaîne $-\text{OCOMe}$ est hydrolysé sous forme d'acide formique et facilement éliminée par les urines.

b- Il est difficile d'introduire sur le cycle benzénique une fonction hydroxyle directement. On peut envisager une réaction de type Sandmeyer à partir de l'ion diazonium et l'action d'eau :



L'enchaînement de réaction est le suivant :



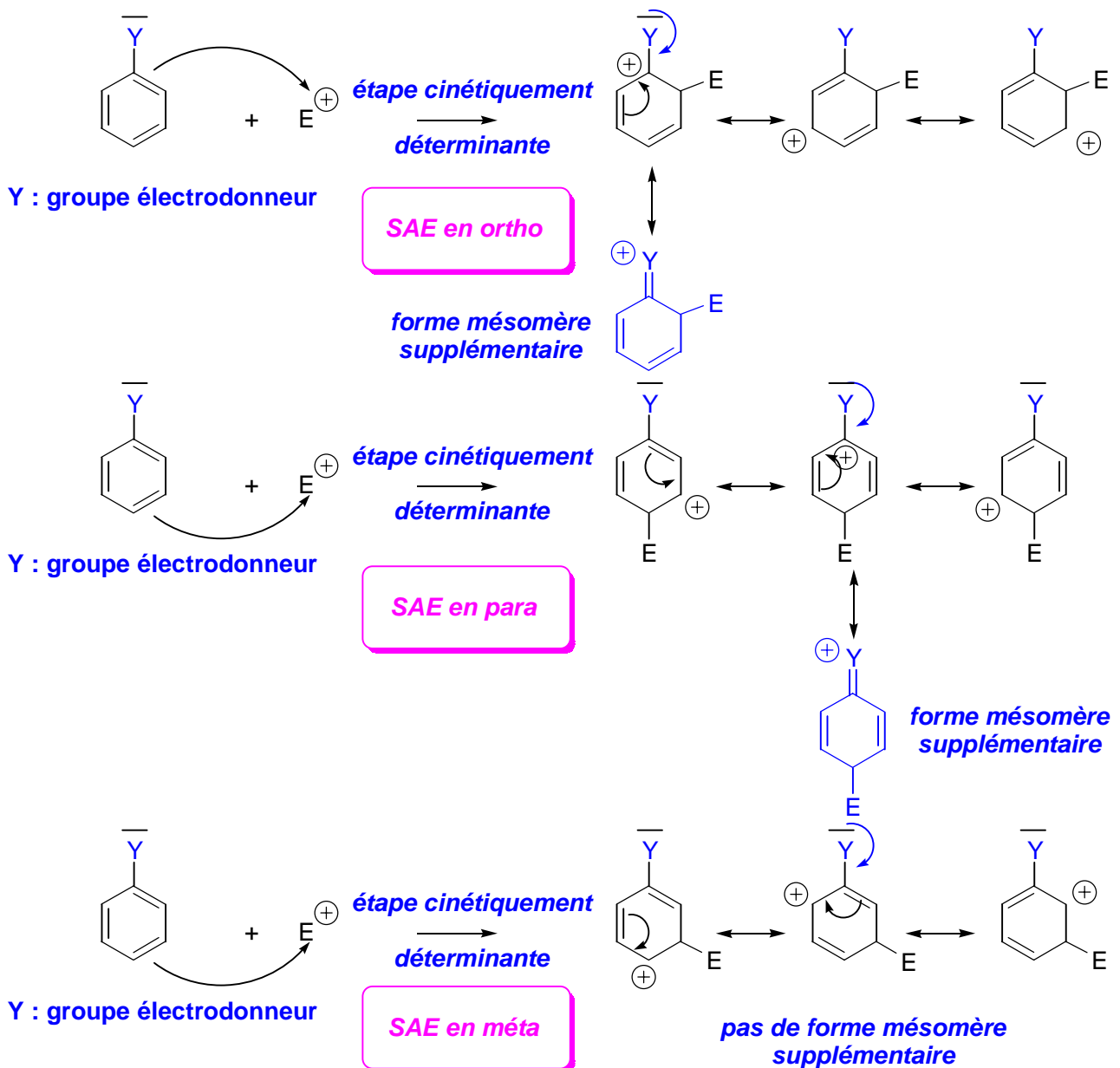
c- Le groupement CF_3 est à effet électronique inductif attracteur en raison de la très forte électronégativité du fluor (élément le plus électronégatif que la classification périodique) et donc du très fort effet électroattracteur conjugué des 3 atomes de fluor. C'est donc un groupe désactivant et méta orienteur vis-à-vis d'une éventuelle substitution aromatique électrophile (SAE) sur le noyau aromatique.

En effet, cette réaction se faisant sous contrôle cinétique, l'étape cinétiquement déterminante est la formation de l'intermédiaire de Wheland, d'autant plus stable et donc facilement formé, qu'il est substitué par des groupes électrodonneurs (inductif ou mésomère donneur comme par exemple $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{NR}_1\text{R}_2\dots$).

L'intermédiaire de Wheland est fortement déstabilisé lorsque le substituant est électro attracteur (inductif ou mésomère attracteur comme par exemple $-X$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$...).

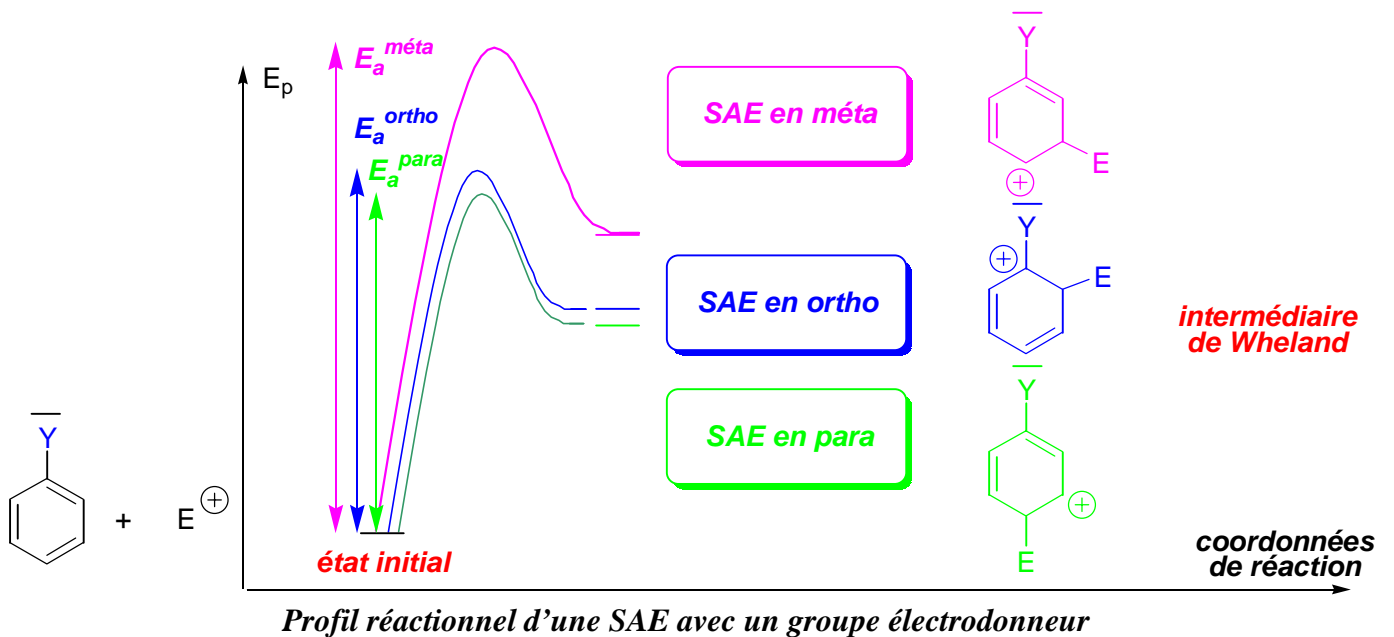
Plus l'intermédiaire est haut en énergie, plus il est instable, plus grande est l'énergie d'activation, plus faible est la vitesse. Le groupe électro attracteur a donc un effet désactivant.

En ce qui concerne l'orientation, des groupes électro donneurs stabilisent l'intermédiaire de Wheland lorsque la SAE a lieu en ortho ou en para. Au contraire, des groupes électro donneurs déstabilisent peu l'intermédiaire de Wheland si la SAE a lieu en méta :



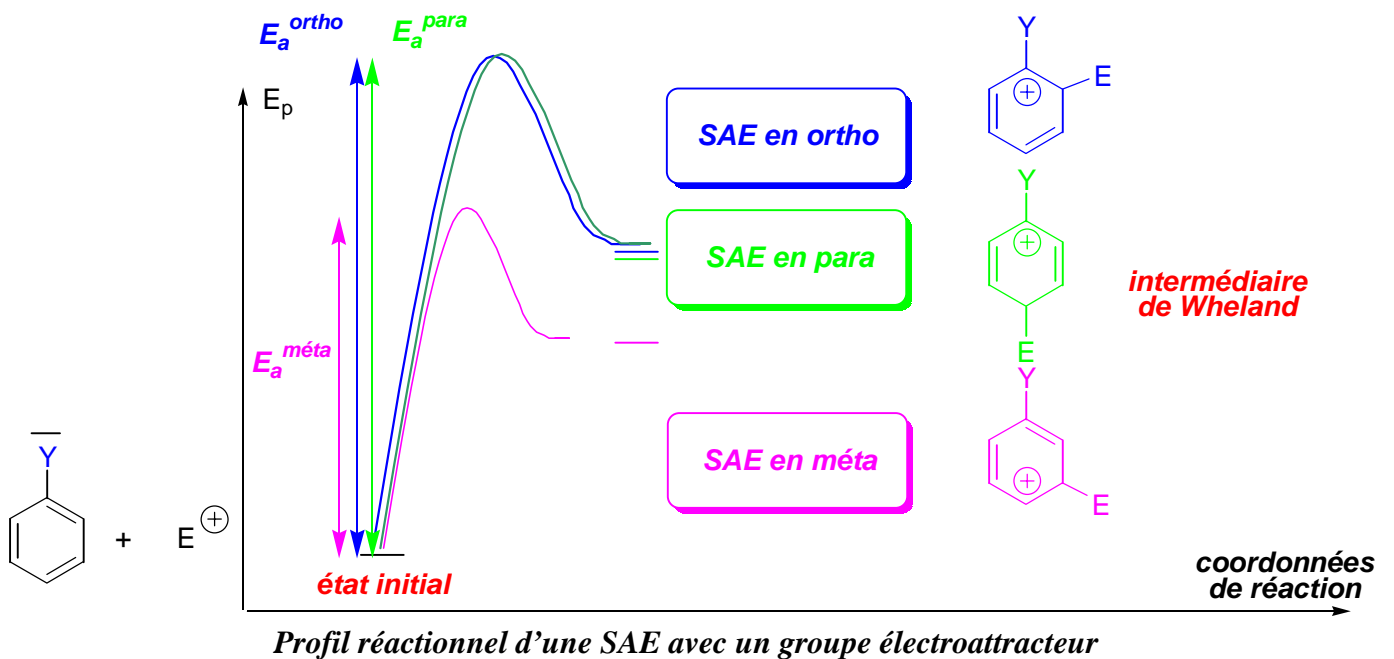
Substitution et effet d'un groupe électro donneur

Le profil énergétique est le suivant :

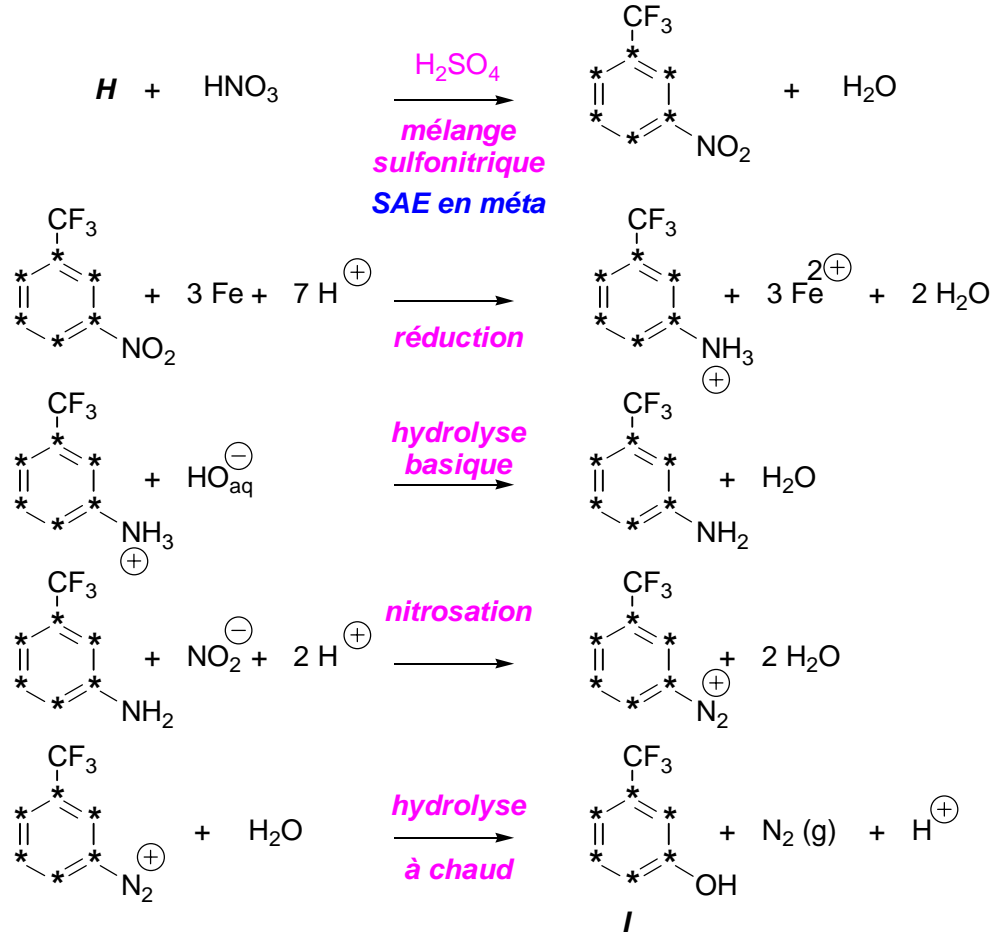


On observera préférentiellement une SAE en para par rapport à une SAE en ortho en raison de l'encombrement stérique entre le substituant Y et le groupe E.

Lorsque le groupe Y est au contraire électroattracteur, les intermédiaires de Wheland sont particulièrement déstabilisés lorsque la SAE a lieu en ortho et para en raison des mêmes formes mésomères qui déstabilisent fortement les intermédiaires correspondants. Seuls l'intermédiaire résultant d'une SAE en méta est moins déstabilisés que les précédents :

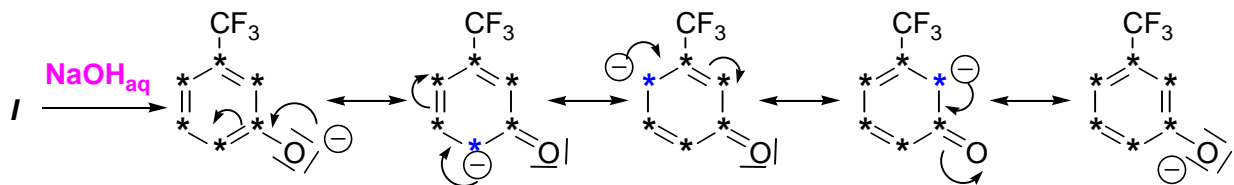


- d- Pour passer du composé *H* au composé *I*, on envisage la même suite de réaction que pour passer du benzène à l'iodobenzène *G* marqué :



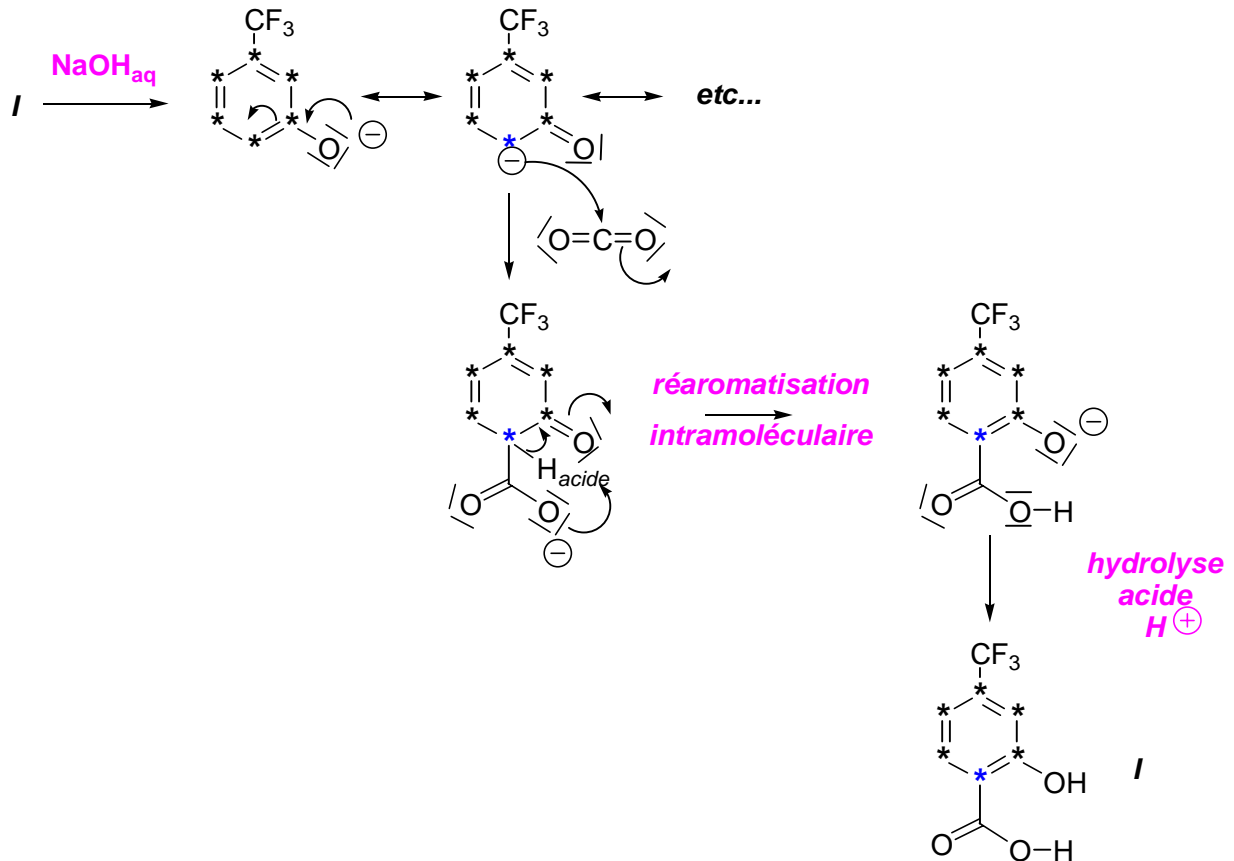
Enchaînement de réaction pour passer de H à I

- e- La base conjuguée de *I* est facilement formée car elle est stabilisée par mésomérie et par l'effet inductif attracteur du groupe CF_3 . Elle présente en outre différents sites nucléophiles :



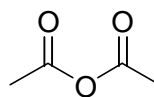
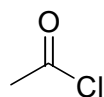
Stabilité et mise en évidence des sites nucléophiles de I

- f- On peut envisager une réaction d'addition nucléophile en α de la fonction phénolate en milieu basique et en présence de dioxyde de carbone, suivie d'une réaromatisation intramoléculaire puis une hydrolyse acide :



Formation de I

- g- Le Triflusal peut être formé à partir de **I** par estérification. On choisira préférentiel un chlorure ou un anhydride d'acide beaucoup plus réactif que l'acide éthanoïque lui-même (en raison des effets électroattracteurs du chlore dans le chlorure d'acyle et de l'acétate dans l'anhydride) en présence de pyridine. La nucléophile de l'oxygène étant affaiblie en raison de la conjugaison des doublets non-liants de l'oxygène avec ceux du cycle aromatique et de l'effet électrotracteur du groupe CF_3 , il faudra envisager un chauffage :



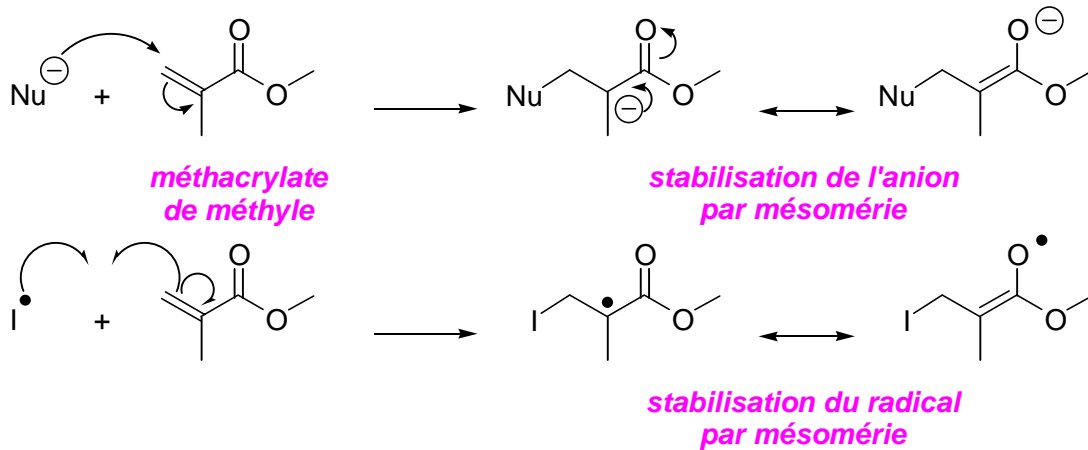
chlorure d'acyle

anhydride d'acide

Agent d'acylation

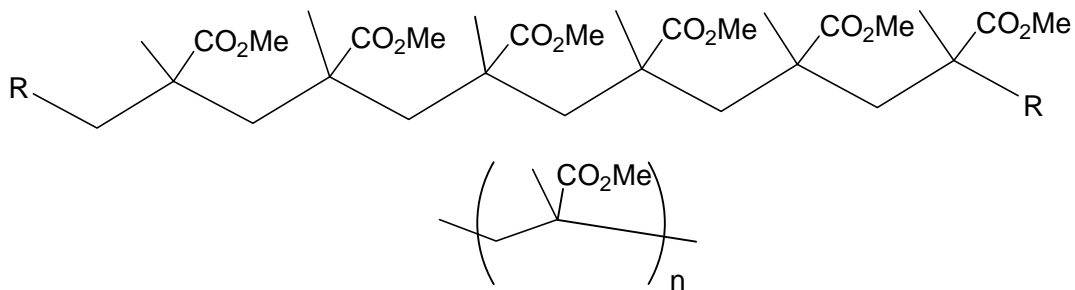
h- Le trifusal ayant 6 carbone marqué, son en activité est donc pour 1 mmol (soit 6 mmole de C*) :
 $6 \times 6,2 \cdot 10^{-2} = 0,37 \text{ Ci}$.

4a- Le méthacrylate de méthyle se polymérise aisément selon un mode de polymérisation anionique ou radicalaire car les intermédiaires correspondants sont stabilisés par mésomérie :



Stabilisation par mésomérie

Le méthacrylate de méthyle conduit alors au polymère :



Polyméthacrylate de méthyle

Le méthacrylate de méthyle marqué au carbone 14 se polymérise beaucoup plus rapidement à froid que le méthacrylate de méthyle non marqué en raison de la présence des carbone C14 qui lors de leur désintégration émettent un rayonnement énergétique qui facilite alors l'apparition des radicaux.