

EPREUVE FONDAMENTALE DE CHIMIE**- Pratique expérimentale -**

Durée : 6 heures

Coef. : 7

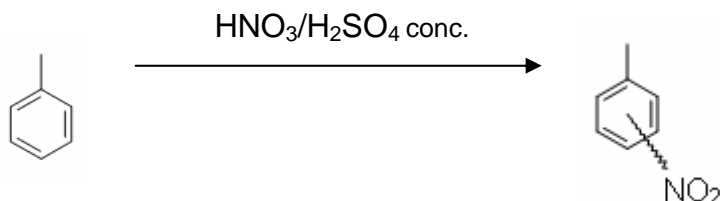
SUJET N°2**NITRATION DU TOLUENE ; SYNTHESE D'UN AGENT ANTICONVULSIVANT**

Le sujet comporte deux parties totalement indépendantes : la nitration du toluène et la synthèse d'un agent anticonvulsivant.

Il est recommandé de commencer par la nitration du toluène.

I – Mode opératoire**1. Nitration du toluène**

On s'intéresse à la régiosélectivité de la mononitration du toluène :



En prenant toutes les précautions nécessaires, préparer dans un bécher 10 mL de solution nitrante à partir de 7,5 mL d'acide nitrique et de 2,5 mL d'acide sulfurique.

Placer 4 mL de ce mélange dans un erlenmeyer de 100 mL.

Ajouter lentement, à froid, 1,0 mL de toluène tout en agitant.

Poursuivre l'agitation pendant 10 min.

Verser le mélange dans une ampoule à décanter contenant 100 mL d'eau.

Ajouter 10 mL d'éthoxyéthane ; séparer les phases aqueuses et organiques.

Extraire la phase aqueuse avec 10 mL d'éthoxyéthane.

Laver la phase organique avec deux fois 10 mL de solution de carbonate de sodium à 0,1 mol.L⁻¹.

Sécher la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre.

Filtrer.

Recueillir le liquide dans un petit flacon, propre et sec.

Analyse du mélange par CPG

Injecter le mélange en CPG.

L'analyse quantitative sera faite par la méthode de la normalisation interne (voir annexe 2).

Un chromatogramme de référence (étalon) est fourni par le centre d'examen. On adoptera les notations suivantes :

- % : pourcentage
- ét : étalon
- A : surface
- m : masse
- $X_{\text{toluène}}$, $X_{\text{éther}}$, X_{ortho} , $X_{\text{méta}}$, X_{para} : quantité X relative au toluène, à l'éthoxyéthane, à l'ortho-nitrotoluène, au m-nitrotoluène ou p-nitrotoluène.

Grandeurs utilisées

Etalon		Echantillon	
<i>Pourcentages surfaciques</i>	<i>Pourcentages massiques</i>	<i>Pourcentages surfaciques</i>	<i>Pourcentages massiques</i>
$\%A_{\text{toluène}}^{\text{ét}}$	$\%m_{\text{toluène}}^{\text{ét}}$	$\%A_{\text{toluène}}$	$\%m_{\text{toluène}}$
$\%A_{\text{éther}}^{\text{ét}}$	$\%m_{\text{éther}}^{\text{ét}}$	$\%A_{\text{éther}}$	$\%m_{\text{éther}}$
$\%A_{\text{ortho}}^{\text{ét}}$	$\%m_{\text{ortho}}^{\text{ét}}$	$\%A_{\text{ortho}}$	$\%m_{\text{ortho}}$
$\%A_{\text{méta}}^{\text{ét}}$	$\%m_{\text{méta}}^{\text{ét}}$	$\%A_{\text{méta}}$	$\%m_{\text{méta}}$
$\%A_{\text{para}}^{\text{ét}}$	$\%m_{\text{para}}^{\text{ét}}$	$\%A_{\text{para}}$	$\%m_{\text{para}}$

En déduire les pourcentages massique $\%m_i$ du mélange (compléter la feuille réponse).

En déduire les proportions relatives de dérivés mononitrés (compléter la feuille réponse).

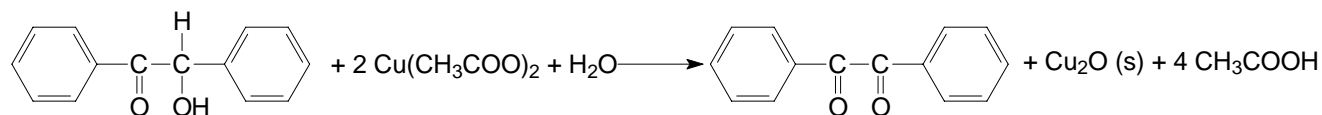
2. Synthèse d'un agent anticonvulsivant, la 5,5'-diphénylhydantoïne ou phénantoïne

Il est demandé de commencer la synthèse de la phénantoïne (2^{ème} étape) avant de procéder à l'oxydation de la benzoïne (1^{ère} étape).

La phénantoïne, découverte par le chimiste allemand Justus Liebig en 1838, est l'un des médicaments, avec le phénobarbital, les plus utilisés pour le traitement de l'épilepsie. On se propose ici de synthétiser la phénantoïne à partir de la benzoïne en deux étapes.

2.1. Première étape : oxydation de la benzoïne en benzile par l'acétate de cuivre (II)

L'équation de la réaction est :



Suivi de l'évolution de la réaction.

On souhaite suivre l'évolution de cette réaction par chromatographie sur couche mince.

Préparer trois plaques de silice. Sur chaque plaque, faire les dépôts suivants :

- la benzoïne de départ (solution à 1 % dans l'acétone)
- le benzile commercial (solution à 1 % dans l'acétone);
- des dépôts du milieu réactionnel à des temps différents :

Plaque 1 : t = 1 min de reflux, t = 5 min, t = 10 min

Plaque 2 : t = 15 min, t = 20 min, t = 25 min

Plaque 3 : t = 30 min, t = 35 min.

Pour cela, on prélèvera rapidement **et avec précaution** à l'aide d'une pipette pasteur, quelques gouttes du mélange réactionnel toutes les cinq minutes que l'on diluera dans un petit tube à hémolyse contenant 5 mL d'acétone.

L'éluant est un mélange cyclohexane – éthoxyéthane (1/3 – 2/3). La révélation sera effectuée sous UV à 254 nm.

Mode opératoire de la synthèse :

Dans un ballon de 100 mL convenablement équipé introduire 2,00 g de benzoïne, 3,80 g d'acétate de cuivre monohydraté, 15 mL d'acide acétique glacial et 5 mL d'eau.

Porter le mélange à reflux. Déclencher le chronomètre dès que le mélange est à reflux. Effectuer les différents prélèvements. Révéler les plaques CCM au fur et à mesure.

Arrêter le reflux lorsque que l'on peut considérer que la réaction est terminée (le reflux ne doit pas dépasser 45 min). Noter sur la feuille réponse le temps de reflux jugé nécessaire pour effectuer cette synthèse.

Filtrer sur büchner le mélange réactionnel chaud.

Transvaser le filtrat dans un bécher de 250 mL, rincer la fiole à l'eau glacée et refroidir le bécher de façon à ce que la cristallisation soit complète.

Mesurer le pH du filtrat avant le premier lavage.

Filtrer sur büchner, laver le gâteau avec de l'eau glacée en contrôlant la qualité des lavages (de nombreux lavages sont nécessaires). Faire contrôler la fin des lavages par un membre du jury.

Essorer et sécher le produit brut sur papier filtre. On appelle *m1* la masse de produit brut humide.

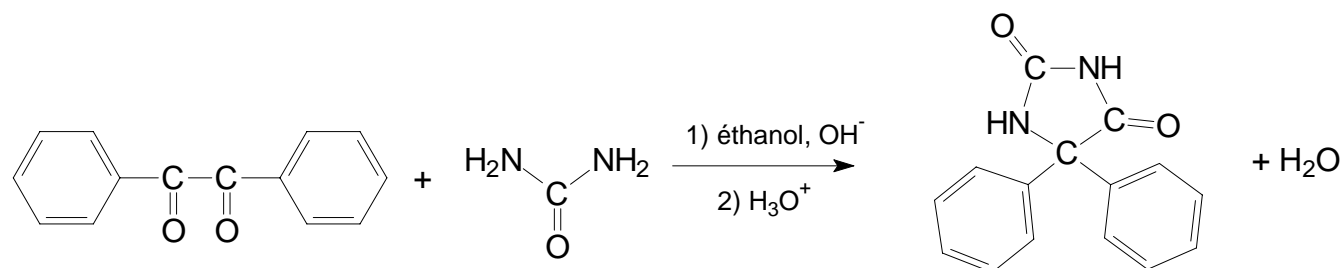
Sécher le produit à l'étuve à 80 °C. On appelle *m2* la masse de produit brut sec

Analyse

Mesurer la température de fusion du benzile synthétisé.

2.2. Deuxième étape : synthèse de la phénantoïne à partir du benzile

L'équation de la réaction est :



Dans un ballon de 200 mL convenablement équipé, dissoudre 2,00 g de benzile et 0,96 g d'urée dans 50 mL d'éthanol.

Ajouter 5 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 10 mol.L⁻¹.

Chauffer à reflux pendant 2 h.

Après refroidissement à température ambiante, ajouter 150 mL d'eau glacée en agitant.

Filtrer pour enlever le solide beige pâle qui est un sous-produit. Transvaser le filtrat dans un bécher de 400 mL.

Ajouter au filtrat, goutte à goutte et en agitant, de l'acide chlorhydrique à 6 mol.L⁻¹ jusqu'à ce que la précipitation de la phénantoïne soit complète.

Filtrer et laver le produit à l'eau glacée. On appelle *m3* la masse de produit brut humide. Partager cette masse en deux. Soit *m4* la masse de produit brut humide mise à l'étuve.

Sécher à l'étuve. Soit *m5* la masse de produit brut sec.

Recristalliser le reste de produit (masse *m6*) dans l'éthanol à 95 % en volume.










Sécher le produit à l'étuve (80 °C). On appelle *m7* la masse de produit purifié sec.

















Analyse qualitative (chromatographie liquide haute performance)

Donner au jury le produit purifié pour une analyse en CLHP phase inverse (éluant : acétonitrile/eau (70/30) ; colonne en C18 ; UV : 225 nm ; solvant : acétonitrile).

II- Données et sécurité

(Toutes les valeurs de températures de changement d'état sont données à $p = 1,013 \text{ bar}$).

Acétate de cuivre monohydraté	$M = 199,65 \text{ g.mol}^{-1}$ Soluble dans l'eau		R 22
Acétonitrile	$M = 41,05 \text{ g.mol}^{-1}$		R 11-20/21/22-36 S 16-36/37
Acide acétique glacial	$M = 60,05 \text{ g.mol}^{-1}$		R10-35 S 23-2-26-45
Acide chlorhydrique			R 8-35 S 1/2-23-26-36-45
Acide nitrique concentré (65 %)	$T_e = 121 \text{ °C}$ $d = 1,4 \text{ (à } 298 \text{ K)}$		R 8-35 S 1/2-23-26-36-45
Acide sulfurique concentré (96 – 98 %)	$T_e = 340 \text{ °C}$ $d = 1,8 \text{ (à } 298 \text{ K)}$		R 35 S 1/2-26-30-45
Benzile	$M = 210,24 \text{ g.mol}^{-1}$ Insoluble dans l'eau Soluble dans l'acide acétique		R 36/37/38 S 26-36
Benzoïne	$t_f = 133 \text{ °C}$ Peu soluble dans l'eau Soluble dans l'acide acétique $M = 212,25 \text{ g.mol}^{-1}$		
Cyclohexane	$M = 84,16 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_e = 81 \text{ °C}$ $d = 0,78 \text{ (à } 298 \text{ K)}$		R 11-38-50/53-65-67 S 9-16-25-33-60-61-62
Ethanol 95 %			R 11

Ethoxyéthane (éther diéthylique)	M = 74,1 g.mol ⁻¹ T _e = 35 °C d = 0,7 (à 298 K)	 	R 12-19-22-66-67 S 2-9-16-29-33
Hydroxyde de potassium	M = 56,1 g.mol ⁻¹	 	R 22-35 S 1/2-26-36/37/39-45
m-nitrotoluène	M = 137,15 g.mol ⁻¹ T _e = 231,9 °C Très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthoxyéthane.		
o-nitrotoluène	M = 137,15 g.mol ⁻¹ T _e = 222 °C Insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthoxyéthane	 	R 23/24/25-33 S 28-37-44
p-nitrotoluène	M = 137,15 g.mol ⁻¹ T _e = 238 °C insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthoxyéthane.	  	R 23/24/25-33-51/53 S 28-37-45
5,5-diphénylhydantoïne (phénantoïne)	M = 252,27 g.mol ⁻¹ Soluble à chaud dans l'éthanol, insoluble à froid dans l'éthanol.		R 22/40/63 S 36/37
Solution de carbonate de sodium à 0,1 mol.L ⁻¹			R 36
Acétone (propanone)	M = 58,1 g.mol ⁻¹ T _e = 56 °C d = 0,8 (à 298 K)	 	R 11 S 2-9-16-23-33
Toluène	M = 92,14 g.mol ⁻¹ T _e = 110 °C d = 0,865 (à 298 K) Hétéroazéotrope (eau – toluène) : T _e = 84 °C.	  	R 11-38-48/20-63-65-67 S 36/37-46-62
Urée	M = 60,1 g.mol ⁻¹ Soluble dans l'eau		

III – Questions

1. Nitration du toluène

- 1- Justifier l'ordre d'introduction des acides lors de la préparation du mélange sulfonitrique.
- 2- Préciser le rôle du lavage de la phase organique par la solution de carbonate de sodium.
- 3- Justifier l'ordre de sortie des différents produits en CPG sur la colonne utilisée.
- 4- Calculer les pourcentages massiques relatifs.
- 5- Les résultats trouvés grâce à la CPG sont-ils en accord avec ceux attendus ? Justifier.
- 6- Peut-on distinguer les isomères para et ortho en RMN-1H ? Indiquer l'allure des signaux qu'on obtiendrait pour chacun des spectres (on ne demande aucune valeur numérique de déplacement chimique).

2. Synthèse d'un agent anticonvulsivant, la 5,5'-diphénylhydantoïne ou phénantoïne ou phénytoïne

2.1. Oxydation de la benzoïne en benzile par l'acétate de cuivre (II).

- 7- Calculer la masse théorique de benzile attendue.
- 8- Calculer le rendement de cette préparation (R1).
- 9- Interpréter les différentes CCM et expliquer comment on peut ainsi déterminer le temps de reflux suffisant pour effectuer cette synthèse.
- 10- Citer une autre technique de révélation de plaque CCM.
- 11- Expliquer pourquoi les cristaux sont lavés à l'eau froide et comment la qualité du lavage est contrôlée.

2.2. Synthèse de la phénantoïne à partir du benzile

- 12- Calculer la masse théorique de phénantoïne attendue.
- 13- Calculer le rendement en produit brut (R2), le rendement de la recristallisation (R3) ainsi que le rendement en produit purifié (R4).
- 14- Rappeler les critères requis pour un bon solvant de recristallisation.
- 15- Expliquer l'expression « CLHP en phase inverse ».
- 16- Que signifie C18 ?

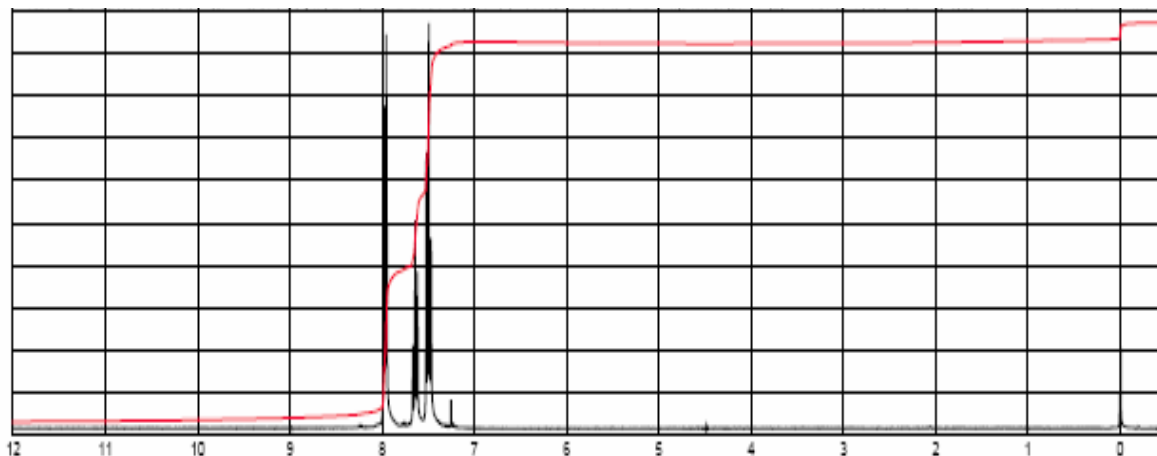
2.3. Analyses

- 17- Les spectres IR A et B donnés en annexe 3 correspondent aux spectres des deux produits préparés. Identifier chaque spectre en justifiant le choix retenu.
- 18- Le spectre RMN-1H du benzile est fourni en annexe 1. Pour chacun des trois massifs, indiquer : la gamme de déplacements chimiques, la hauteur du signal d'intégration (en cm), le nombre de protons concernés et le groupe de protons correspondant.

Tous les spectres ont été tirés de :

http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng

Annexe 1 : spectre RMN-1H du benzile



Annexe 2 : Méthode de la normalisation interne

Calcul des **coefficients de réponse relatifs** :

$$K_{Y/ortho} = \frac{\%m_Y^{ét} \cdot \%A_{ortho}^{ét}}{\%m_{ortho}^{ét} \cdot \%A_Y^{ét}}$$

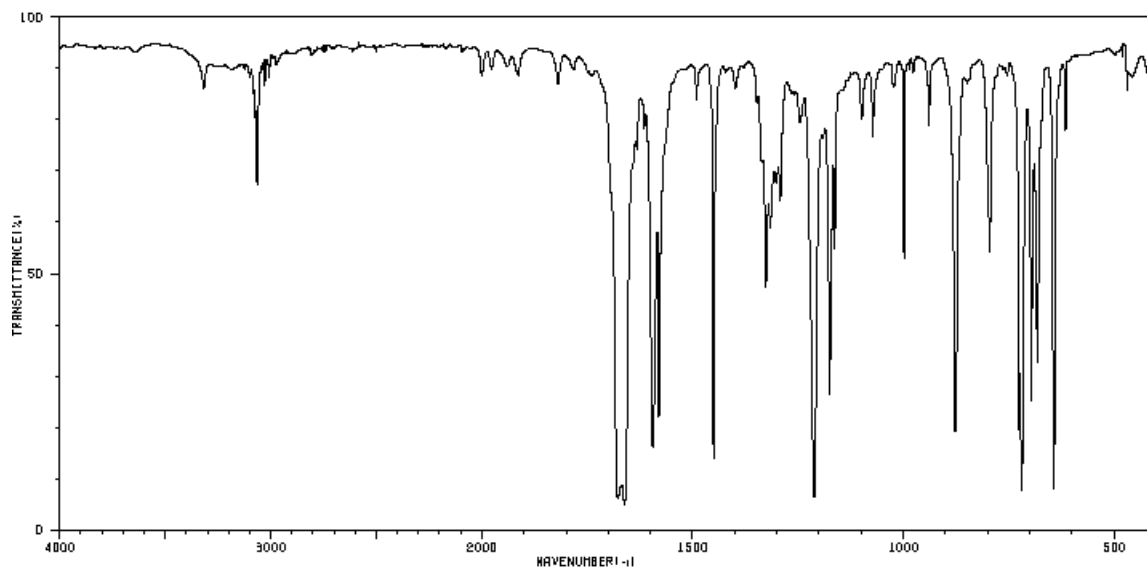
avec Y = {toluène, éther, o-nitrotoluène, m-nitrotoluène, p-nitrotoluène}

Exemple de calcul des pourcentages massiques :

$$\%m_{para} = \frac{K_{para/ortho} \cdot \%A_{para}}{K_{para/ortho} \cdot \%A_{para} + K_{méta/ortho} \cdot \%A_{méta} + K_{toluène/ortho} \cdot \%A_{toluène} + K_{éther/ortho} \cdot \%A_{éther} + \%A_{ortho}}$$

Annexe 3 : Spectres infrarouge

Spectre IR A



Spectre IR B

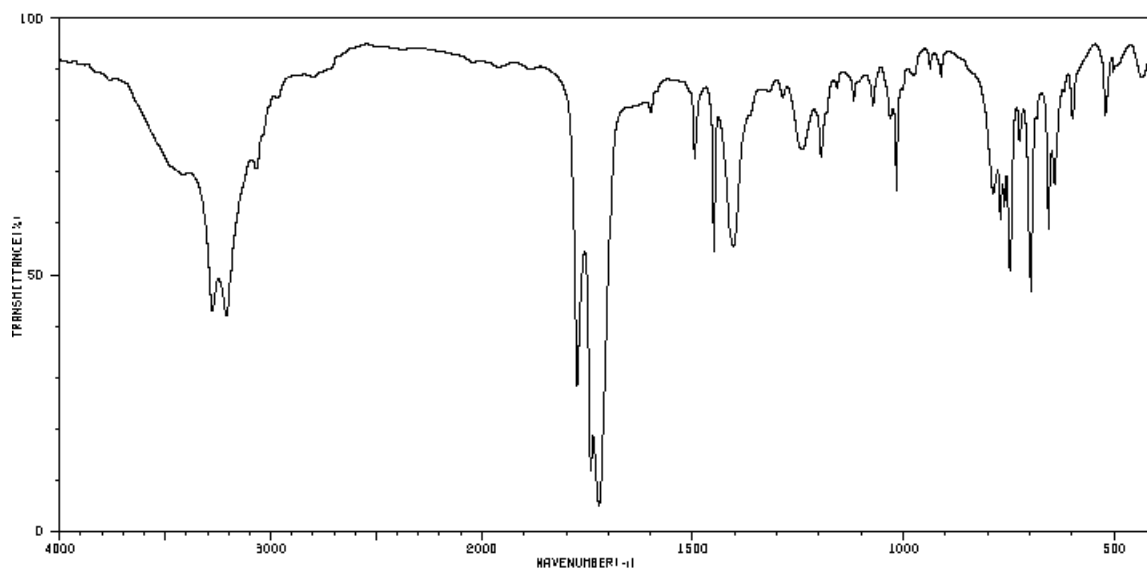


Table des nombres d'onde des vibrations d'élongation et de déformation

C_{tet} : C tétraogonal

C_{tri} : C trigonal >C=

C_{di} : C digonal -C≡

Liaison	Nature	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité F : fort ; m : moyen ; f : faible
O-H alcool libre	Élongation	3590-3650	F (fine)
O-H alcool lié	Élongation	3200-3600	F (large)
N-H amine	Élongation	3300-3500	m
N-H amide	Élongation	3100-3500	F
C _{di} -H	Élongation	~ 3300	M ou f
C _{tri} -H	Élongation	3030-3100	m
C _{tri} -H aromatique	Élongation	3000-3100	m
C _{tet} -H	Élongation	2850-2970	F
C _{tri} -H aldéhyde	Élongation	2700-2900	m
O-H acide carboxylique	Élongation	2500-3200	F à m (large)
C≡C	Élongation	2100-2260	f
C≡N nitriles	Élongation	2200-2260	F ou m
C=O anhydride	Élongation	1800-1850 1740-1790	F
C=O chlorure d'acide	Élongation	1790-1815	F
C=O ester	Élongation	1735-1750	F
C=O aldéhyde et cétone	Élongation	1700-1740 abaissement de ~ 20 à 30 cm ⁻¹ si conjugaison	F
C=O acide carboxylique	Élongation	1700-1725	F
C=O amide	Élongation	1650-1700	F
C=C	Élongation	1620-1690	m
C=C aromatique	Élongation	1450-1600	Variable ; 3 ou 4 bandes
N=O (de -NO ₂) Conjugué	Élongation	1500-1550 1290-1360	F
N=N	Élongation	1400-1500	f ; parfois invisible
C=N	Élongation	1640-1690	F ou m
N-H amine ou amide	Déformation	1560-1640	F ou m
C _{tet} -H	Déformation	1430-1470	F
C _{tet} -H (CH ₃)	Déformation	1370-1390	F ; 2 bandes
O-H	Déformation	1260-1410	F
P=O	Élongation	1250-1310	F
C _{tet} -O-C _{tet} (étheroxydes)	Élongation	1070-1150	F
C _{tet} -OH (alcools)	Élongation	1010-1200	
C _{tet} -O-C _{tri} (esters) C _{tri} -O-C _{tri} (anhydrides)	Élongation	1050-1300	F ; 1 ou 2 bandes
C-N	Élongation	1020-1220	m
C-C	Élongation	1000-1250	F
C-F	Élongation	1000-1040	F
C _{tri} -H de -HC=CH- (E) (Z)	Déformation Déformation	960-970 670-730	F m
C _{tri} -H aromatique monosubstitué	Déformation	730-770 et 680-720	F ; 2 bandes
C _{tri} -H aromatique o-disubstitué m-disubstitué p-disubstitué	Déformation Déformation Déformation	735-770 750-800 et 680-720 800-860	F F et m ; 2 bandes F
C _{tri} -H aromatique 1,2,3 trisubstitué 1,2,4 trisubstitué 1,3,5 trisubstitué	Déformation Déformation Déformation	770-800 et 685-720 860-900 et 800-860 810-865 et 675-730	F et m ; 2 bandes F et m ; 2 bandes F et m ; 2 bandes
C _{tet} -Cl	Élongation	600-800	F
C _{tet} -Br	Élongation	500-750	F
C _{tet} -I	Élongation	≈ 500	F

SPECTROSCOPIE DE RMN DU PROTON

**Domaines de déplacements chimiques des protons
des groupes M (méthyle CH₃, méthylène CH₂ et méthyne CH)
en α ou en β de groupes caractéristiques.**

type de proton	δ en ppm	type de proton	δ en ppm
M-CH ₂ R	0,8-1,6	M-C-CH ₂ R	0,9-1,6
M-C=C	1,6-2,0	M-C-C=C	1,0-1,8
M-C≡C	1,7-2,8	M-C-C≡C	1,2-1,8
M-Ph	2,2-2,8	M-C-Ph	1,1-1,8
M-F	4,2-4,8	M-C-F	1,5-2,2
M-Cl	3,0-4,0	M-C-Cl	1,5-2,0
M-Br	3,4-4,1	M-C-Br	1,8-1,9
M-I	3,1-4,2	M-C-I	1,7-2,1
M-OH et M-OR	3,2-3,6	M-C-OH et M-C-OR	1,2-1,8
M-OPh	3,8-4,6	M-C-OPh	1,3-2,0
M-O-CO-R	3,6-5,0	M-C-O-CO-R	1,3-1,8
M-O-CO-Ph	3,8-5,0	M-C-O-CO-Ph	1,6-2,0
M-CHO et M-CO-R	2,1-2,6	M-C-CHO	1,1-1,7
M-CO-Ph	3,8-5,0	M-C-CO-R	1,1-1,8
M-CO-OH et	1,8-2,6	M-C-CO-Ph	1,1-1,9
M-CO-OR	1,8-2,2	M-C-CO-OR	1,1-1,9
M-CO-NR ₂	2,2-3,0	M-C-CO-NR ₂	1,1-1,8
M-C≡N	2,2-3,0	M-C-C≡N	1,2-2,0
M-NH ₂ et M-NR ₂	3,0-3,6	M-C-N ⁺ R ₃	1,4-2,0
M-N ⁺ R ₃	3,0-3,8	M-C-NH-CO-R	1,1-1,9
M-NH-CO-R	4,1-4,4	M-C-NO ₂	1,6-2,5
M-NO ₂	2,1-5,1	M-C-SH et M-C-SR	1,3-1,9
M-SH et M-SR			

Domaines de déplacements chimiques de divers protons.

type de proton	δ en ppm	type de proton	δ en ppm
>C(cycle)=CH ₂	4,6	-CO-OH	8,5-13
>C=CH ₂	5,3	>C=C-OH	11-17
-C=CH-	5,1	PhH	7,2
-C=CH- (cyclique)	5,3	R-OH	0,5-5,5
R-C≡C-H	3,1	Ar-OH	4,0-7,5
Ar-H	7,0-9,0	Ar-OH (avec liaison H intramoléculaire)	5,5-12,5
>C=CH-CO-	5,9	R-NH-	0,5-3,0
-CH=C-CO-	6,8	Ar-NH	3,0-5,0
R-CHO	9,9	R-CO-NH-	5,0-8,5
Ar-CHO	9,9	CHCl ₃	7,2
H-CO-O-	8,0	H ₂ O	≈5,0
H-CO-N<	8,0		

N° DE POSTE :

Feuille-réponse

Manipulation n° 1 : nitration du toluène

Aspect du mélange obtenu :	
----------------------------	--

Analyse CPG :

CPG	Chromatogramme de référence				$K_V/ortho$	Chromatogramme du mélange		
	t_r / min	masse (g)	% ét A_i	% ét m_i		t_r / min	% A_i	% m_i
Ethoxyéthane								
Toluène								
Ortho								
Méta								
Para								
$\% m_{o\text{-nitrotoluène}} + \% m_{m\text{-nitrotoluène}} + \% m_{p\text{-nitrotoluène}} =$								

Pourcentages massiques relatifs de dérivés nitrés formés :

$\% m^r_{o\text{-nitrotoluène}}$	
$\% m^r_{m\text{-nitrotoluène}}$	
$\% m^r_{p\text{-nitrotoluène}}$	

Exemple de calcul :

$$\%m^r_{o\text{-nitrotoluène}} = \%m_{o\text{-nitrotoluène}} / (\%m_{o\text{-nitrotoluène}} + \%m_{m\text{-nitrotoluène}} + \%m_{p\text{-nitrotoluène}})$$

N° DE POSTE :

Manipulation n° 2 : synthèse d'un agent anticonvulsivant

Première étape : oxydation de la benzoïne en benzile par l'acétate de cuivre (II).

Temps de reflux suffisant pour la synthèse	
Masse de benzile brut humide	$m1 =$
Masse de benzile brut sec	$m2 =$
Rendement en benzile brut (R1)	
Aspect du benzile	
Température de fusion	

Deuxième étape : synthèse de la phénantoïne à partir du benzile.

Masse de phénantoïne brute humide	$m3 =$
Masse de phénantoïne brute humide mise à l'étuve	$m4 =$
Masse de produit brut sec	$m5 =$
Masse de produit brut humide mis à recristalliser	$m6 =$
Masse de produit purifié sec	$m7 =$
Aspect de la phénantoïne purifiée	
Rendement en phénantoïne brute (R2)	
Rendement de recristallisation (R3)	
Rendement en phénantoïne pure (R4)	