

**FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE**

CHM 302

Techniques de chimie organique et inorganique – T.P.

EXAMEN FINAL

Chargée de cours:
Nicole Wilb

Date: 11 avril 2011

Heure: 13h00 à 15h30

Lieu: D7-3021

Durée: 2.5 heures

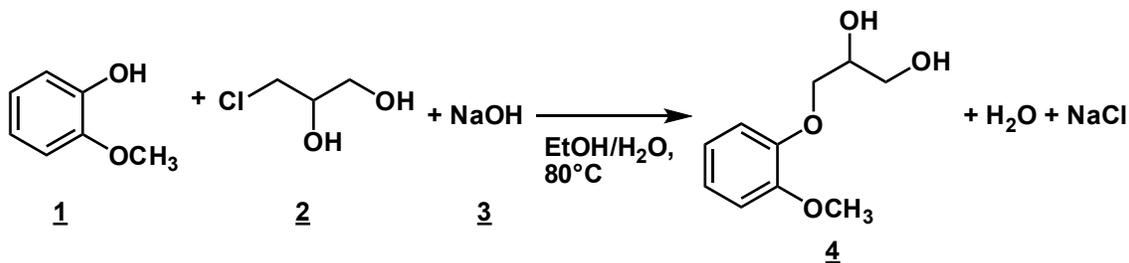
Documents autorisés : Tables de référence des notes de cours (p 22-49)

L'examen est noté sur 100 points et compte pour 35% de la note finale.

Veuillez répondre dans le cahier d'examen, sauf pour l'interprétation du spectre RMN. Essayez de laisser la marge de droite libre.

QUESTION 1 : (19 points)

La guafénésine **4** est un composé contre la toux utilisé dans de nombreux sirops. Elle peut être préparée par la procédure suivante :



1: guaïacol = 2-méthoxyphénol : M = 124.14 g/mol

2: 3-chloro-1,2-propanediol : M = 110.54 g/mol, d = 1.322

3: hydroxyde de sodium : M = 40.00 g/mol

4: guafénésine = 3-(2-méthoxyphénoxy)-1,2-propanediol : M = 198.22 g/mol, pt. fusion : 80-82°C

Mode opératoire :

1.24 g de guaïacol sont dissous dans 6 mL d'éthanol. Une solution de 500 mg d'hydroxyde de sodium dans 2 mL d'eau y est ajoutée. La solution est chauffée à reflux pendant 15 minutes, puis refroidie à température pièce avant d'ajouter au goutte à goutte 1.0 mL de 3-chloro-1,2-propanediol dans 4 mL d'éthanol. La solution est ensuite agitée de nouveau à reflux et la réaction est suivie par CCM. Lorsque la réaction est terminée, l'éthanol est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est dilué avec de l'eau (10 mL) et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 25 mL). La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée pour donner 1.38 g d'une huile incolore, qui cristallise lentement lorsque séchée à la pompe à vide. Le brut peut être recristallisé dans l'éthanol, ce qui fournit un solide blanc.

1.1 Reproduisez le tableau des rapports molaires que vous feriez dans votre cahier de laboratoire lors de la préparation de cette réaction, avec les mêmes quantités. Tous les réactifs proviennent de la compagnie Aldrich. (5 pts)

Enlever 0.5 pt par erreur, -1 pt s'il manque la colonne source, -0.5 pt si une colonne ne contient pas le même nombre de chiffres significatifs. Les lignes de solvant ne sont pas obligatoires, ne pas enlever de point si elles sont absentes. Les colonnes m et V peuvent être combinées en une colonne quantité.

Produit	M (g/mol)	d	m (g)	V (mL)	n (mmol)	# eq.	Source
Guaiacol	124.14	/	1.24	/	9.99	1.00	Aldrich
Chlorure	110.54	1.322	1.32	1.0	11.9	1.20	Aldrich
NaOH	40.00	/	0.50	/	12.5	1.25	Aldrich
Guaf.	198.22	/	1.98	/	9.99	1.00	Init.-page
EtOH	/	/	/	10	/	Solvant	Aldrich
Eau	/	/	/	2	/	Solvant	Robinet

1.2 Calculez le rendement brut de la réaction. (0.5 pt)

$$1.38 / 1.98 = 70\%$$

1.3 Sachant que le rendement final est de 55%, calculez la quantité de guafénésine obtenue. Suggérez une explication pour la différence de masse entre le produit brut et purifié. (1.5 pts)

$$1.98 \times 0.55 = 1.09 \text{ g (0.5 pt, 0 pt s'il manque l'unité)}$$

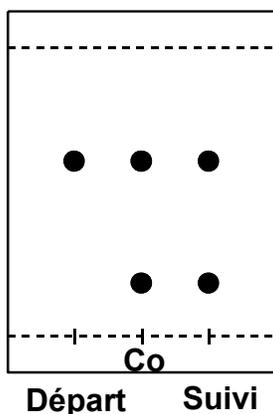
1 pt pour une justification logique comme :

- brut contenait des impuretés ;
- rendement de recristallisation jamais quantitatif, du produit est resté dans les eaux mères.

1.4 Vous voulez suivre l'avancement de votre réaction par CCM, pensez-vous que la guafénésine est plus ou moins polaire que le guaïacol ? Représentez l'aspect attendu pour la CCM de suivi de réaction. (2 pts)

La guafénésine est plus polaire que le guaïacol. (1 pt)

0.5 pt si CCM contient départ et suivi seulement, 0.5 pt pour co-spot aussi.



1.5 Décrivez les étapes de recristallisation du produit. (7 pts)

1 pt par étape, les mots clés sont soulignés

- Faire bouillir l'éthanol
- Dissoudre le produit brut dans un minimum d'éthanol bouillant (*si bouillant indiqué ici, la première étape peut sauter*)
- Laisser refroidir à t.p. jusqu'à l'apparition de cristaux
- Finir la cristallisation dans un bain de glace
- Filtrer sur Büchner, (rincer l'erenmeyer avec les eaux mères)
- Laver les cristaux avec de l'éthanol froid
- Sécher le solide (pompe à vide ou étuve)

1.6 Que peut-on dire si le point de fusion mesuré pour le produit recristallisé est de 75-80°C ? (1 pt)

Le produit n'est pas pur : point de fusion inférieur et plage de fusion élargie. Il peut contenir des impuretés ou ne pas être sec.

1.7 Proposez une autre méthode de purification de 4. (1 pt)

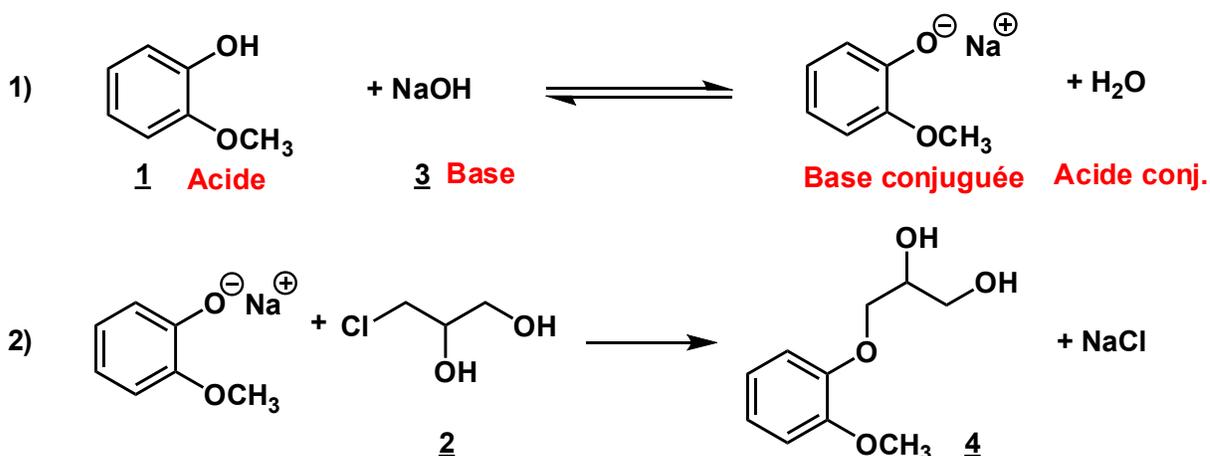
Chromatographie éclair

1.8 Si vous injectiez une solution contenant un mélange de 1 et 4 dans un HPLC équipé d'une colonne C18, quel produit aurait le plus petit temps de rétention, 1 ou 4 ? (1 pt)

4

QUESTION 2 (23 points)

La synthèse de la guafénésine présentée ci-dessus se fait en deux étapes, soit une réaction acido-basique, suivie d'une substitution nucléophile :



2.1 Identifiez l'acide et la base des deux couples acide-base dans la première étape. (2 pts)

4 x 0.5 pt (voir ci-dessus), pas nécessaire de préciser le conjugué

2.2 À l'aide de la table des pKa, déterminez la constante d'équilibre K_{eq} de cette première étape. Si la table indique un écart de valeurs, prenez la valeur moyenne. (2 pts)

2 x 0.5 pt pour le pKa et 1 pt pour la bonne K_{eq}

pKa (phénol / phénolate) = 9.5 OK si 9.95 pour phénol non substitué

pKa (H_2O / OH^-) = 15.74

$K_{eq} = K_a \text{ acide} / K_a \text{ base} = 10^{(15.74-9.5)} = 10^{6.24} = 1,737,800$

2.3 Est-il possible de suivre la première réaction sur CCM ? Justifiez. (2 pts)

Non (0.5 pt), car il s'agit d'une réaction de déprotonation : un mini-work-up nous ramène au produit de départ **ou** la silice est acide, elle peut reprotoner la base conjuguée (0.5 pt)

2.4 Pour le suivi de réaction de la 2^e étape, quel type de mini-work-up allez-vous faire ? Neutre, acide ou basique ? Pourquoi ? À quoi sert le mini-work-up ? Décrivez en détails les étapes qui constituent le mini-work-up. (4 pts)

Mini-work-up neutre ou acide car à pH 7 ou moins, le phénol est majoritairement sous sa forme neutre. (1 pt)

Il faut reprotoner le réactif limitant pour s'assurer qu'il migre sur CCM (1 pt)

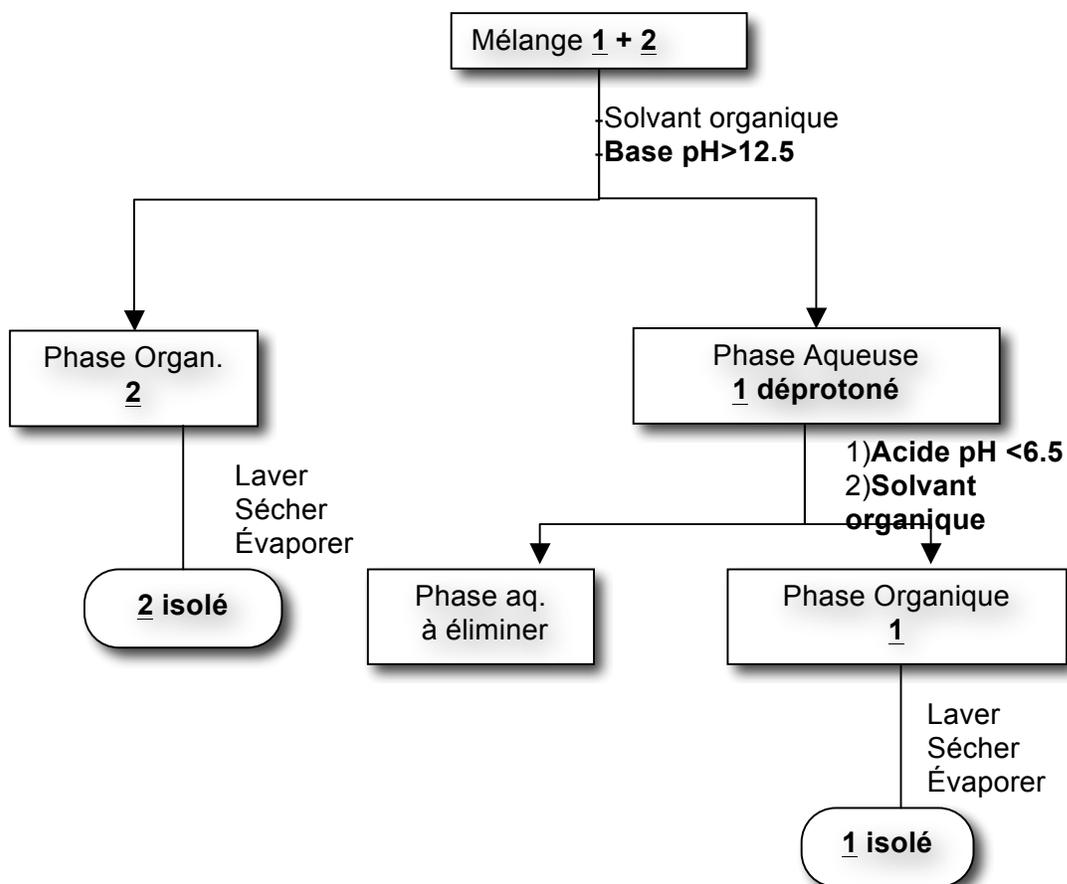
Étapes : 1) prélever un peu de milieu réactionnel (0.5 pt)

2) diluer avec eau (ou acide) et solvant organique (Et_2O ou $AcOEt$) (2 x 0.5 pt)

3) spotter le surnageant (sur la CCM) (0.5 pt)

2.5 Vous avez arrêté la réaction, même s'il restait encore du guaiacol dans la solution. Comment allez-vous modifier l'extraction du produit pour séparer **4** de **1** ? Décrivez les étapes d'extraction acido-basique qui permettent de séparer ces produits, à partir du résidu obtenu après évaporation de l'éthanol. Vous voulez isoler **1** et **4**, libres de solvant. Vous pouvez répondre sous forme de texte ou de schéma. Identifiez dans quelle phase se trouvent les produits, et sous quelle forme. Proposez des valeurs de pH pour les solutions aqueuses que vous allez utiliser. (12 pts)

- Dissoudre le mélange dans un solvant organique (1 pt)
- Laver la phase organique avec une phase aqueuse basique (1 pt) dont le $\text{pH} \geq 12.5$ (1 pt)
- **1** va être dans la phase aqueuse sous forme déprotonée, alors que **4** reste sous forme neutre dans la phase organique (2 x 1 pt)
- Laver, sécher et évaporer la phase organique donne **2** isolé (3 x 0.5 pt)
- Neutraliser **1** dans la phase aqueuse avec une solution acide (1 pt) dont le $\text{pH} \leq 6.5$ (1 pt)
- Extraire **1** avec un solvant organique (1 pt), **1** est sous forme neutre en phase organique (1 pt)
- Laver, sécher et évaporer la phase organique donne **1** isolé (3 x 0.5 pt).
-



2.6 L'extraction acido-basique vous a permis de récupérer 0.3 g du guaiacol 1. Déterminez le rendement brut corrigé. (1 pt)

Nouvelle quantité attendue : 1.50 g

Rdt brut corrigé = $1.38 / 1.50 * 100 = 92\%$

Peut se calculer avec les moles aussi :

Rdt brut corrigé = $(1.38 / 198.22) / [(1.24 - 0.30) / 124.14] * 100 = 92\%$

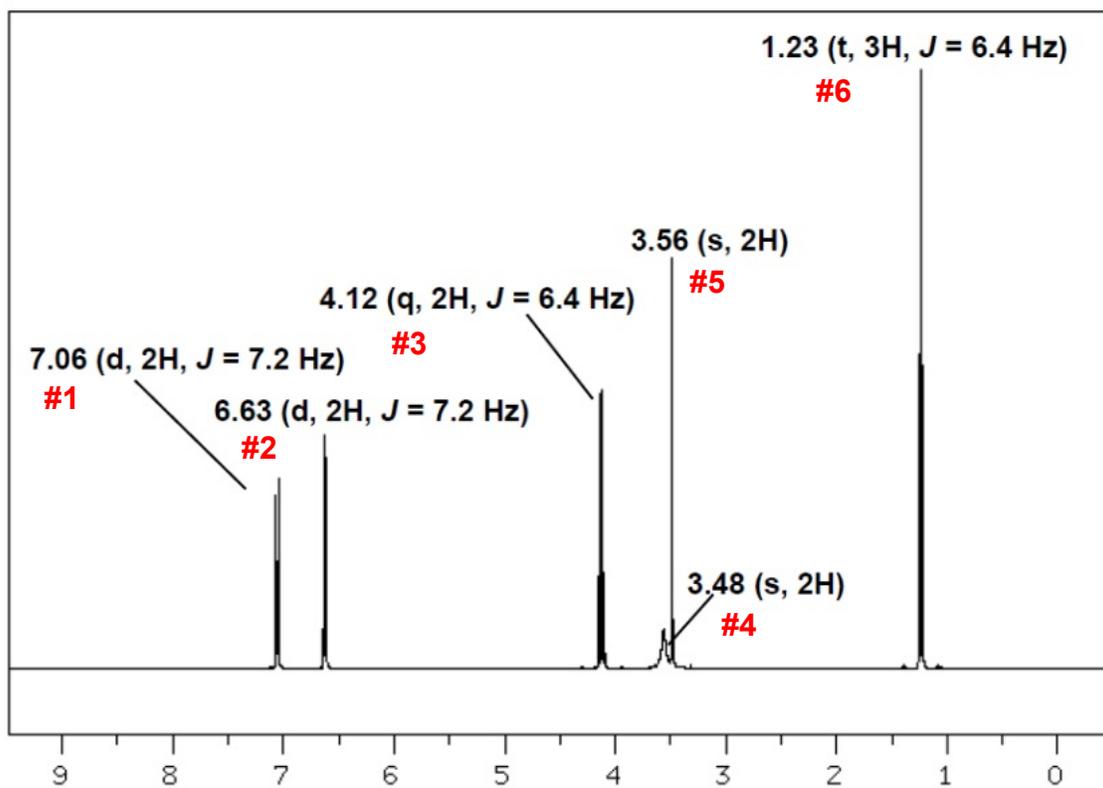
QUESTION 3 (30 points)

Votre superviseur vous a remis un flacon d'un composé non identifié, et vous a demandé d'en trouver la structure. Une analyse par spectrométrie de masse vous donne la formule brute $C_{10}H_{13}NO_2$.

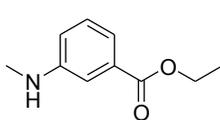
3.1 Déterminez le degré d'insaturation de la molécule (1 pt)

DI = 4

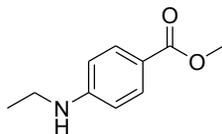
Vous prenez ensuite un spectre RMN 1H de l'inconnu et cela vous donne le résultat suivant :



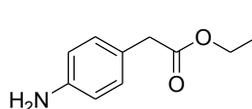
Des collègues vous suggèrent les structures suivantes :



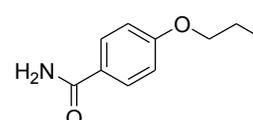
A



B



C



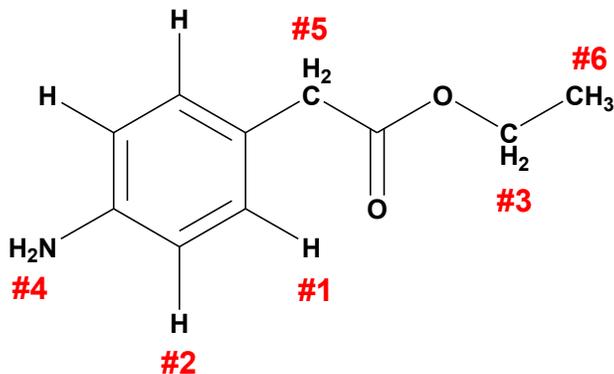
D

3.2 À quelle molécule (**A**, **B**, **C** ou **D** ?) appartient le spectre ci-dessus ? (2 pts)

C

3.3 Attribuez chaque signal aux protons de la molécule choisie. Dessinez la molécule avec tous ses protons et attribuez les numéros du spectre à des protons de la molécule choisie. (6 pts)

1 pt par bonne assignation



3.4 Pour chacune des molécules non choisies, expliquez en une ligne pourquoi le spectre ne lui correspond pas. (3 pts)

1 pt par molécule, 1 raison valable suffit

A : noyau aromatique substitué méta, ne donne pas 2 doublets ; pas de CH₃ (s) ou NH dans spectre

B : pas de CH₃ (s) ou NH dans spectre

D : il manque un CH₂ (quintuplet ou multiplet) dans spectre

3.5 Si vous aviez pu faire un spectre IR, quelle bande caractéristique (non présente dans les autres molécules) auriez-vous attendue :

- pour **A** ?

Déformation d'un noyau aromatique disubstitué méta, bande vers 750 et 800 cm⁻¹ (2 pts)

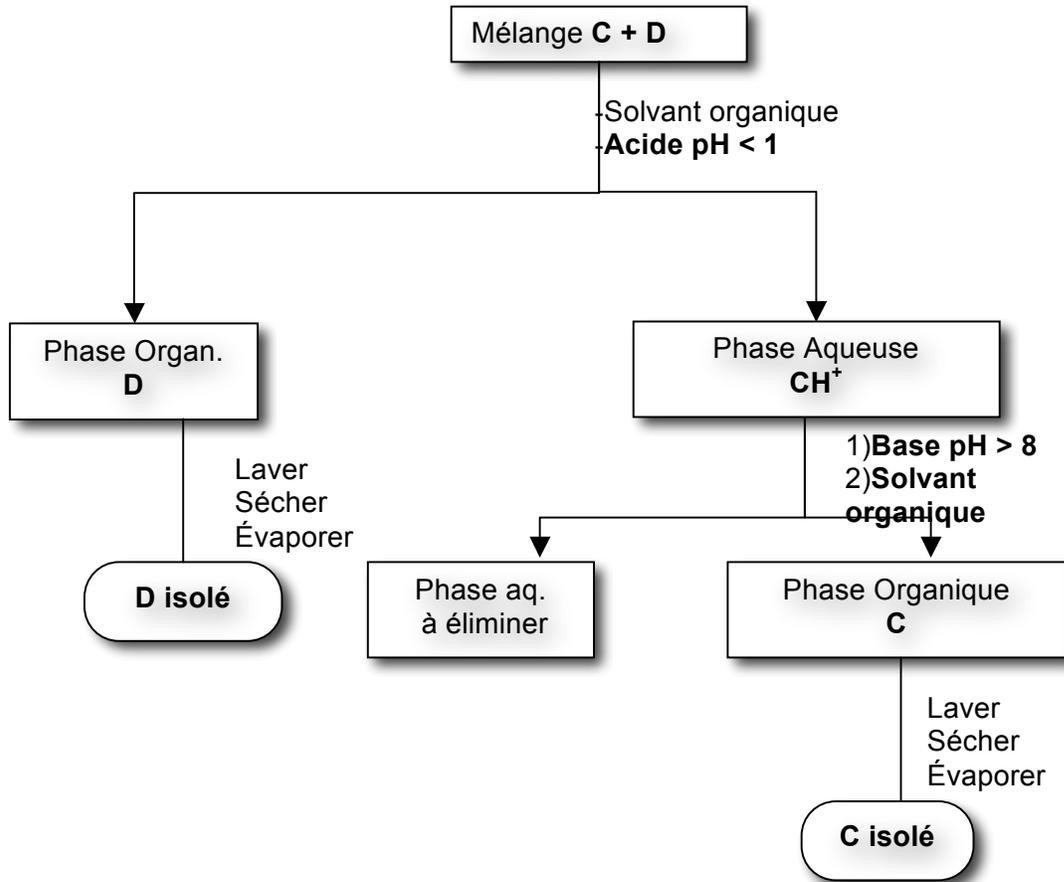
- pour **D** ?

Lien amide donne plusieurs bandes particulières : C=O vers 1680-1660 cm⁻¹ ou déformation NH₂ vers 1650-1610 cm⁻¹ ou élongation C-N vers 1420-1400 cm⁻¹ (2 pts pour une de ces réponses).

Précisez bien la ou les liaisons qui vibrent et le nombre d'ondes attendu. (4 pts)

3.6 Imaginons que vous vous retrouviez avec un mélange des produits **C** et **D**. Quelle méthode peu coûteuse vous permettrait de les séparer ? Vous avez à votre disposition le matériel habituel de laboratoire, et tous les solvants et phases aqueuses que vous souhaitez. Décrivez toutes les étapes en partant du mélange des produits, jusqu'aux produits isolés, sans solvant. Précisez la nature et le pH des phases aqueuses que vous utiliseriez. (7 pts)

Séparation par extraction acido-basique (0.5 pt):



- Dissoudre le mélange dans un solvant organique (0.5 pt)
- Laver la phase organique avec une phase aqueuse acide dont le $\text{pH} \leq 1$ (0.5 + 1 pt)
- **C** va être dans la phase aqueuse sous forme protonée **CH⁺**, alors que **D** reste sous forme neutre dans la phase organique (2 x 0.5 pt)
- Laver, sécher et évaporer la phase organique donne **D isolé** (3 x 0.5 pt pour les 2 extractions)
- Neutraliser **C** dans la phase aqueuse avec une solution basique dont le $\text{pH} \geq 8$ (0.5 + 1 pt)

- Extraire **C** avec un solvant organique (0.5 pt), **C** est sous forme neutre en phase organique
- Laver, sécher et évaporer la phase organique donne **1** isolé.

Si séparation par distillation : 0 pt (produits solides)

3.7 Si vous aviez besoin de préparer 500 mL d'une solution de HCl 0.1M, et que vous aviez à votre disposition une solution d'acide chlorhydrique concentré (37% p/p, densité 1.2 et masse molaire 36.50 g/mol), quel volume de cette solution concentrée vous faudrait-il ? Allez-vous verser l'eau sur l'acide, ou l'acide dans l'eau ? (2 pts)

4.11 mL (1 pt)

Verser l'acide sur l'eau (1pt)

3.8 Vous avez trouvé dans la littérature les informations suivantes pour **C** et **D** :

C : R_f de 0.5 (Hex / AcOEt 1 : 1)

D : R_f de 0.4 (Hex / AcOEt 7 : 3)

Quel composé semble le moins polaire?

C (0.5 pt)

Si vous deviez les séparer par chromatographie éclair, lequel sortirait en premier?

D (0.5 pt); mettre les points si opposé de réponse ci-dessus

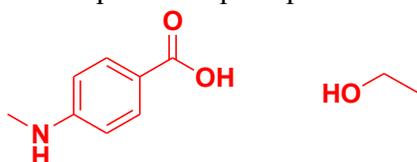
Par quel éluant est-ce que vous commenceriez la chromatographie éclair?

Hex / AcOEt 7 : 3 (1 pt)

3.9 Vous avez également découvert dans une publication que le point d'ébullition de **C** est de 120-122° sous 2 mmHg. Si vous vouliez le distiller sous le vide la trompe à eau (environ 20 mmHg), quelle température d'ébullition attendriez-vous ? (1 pt)

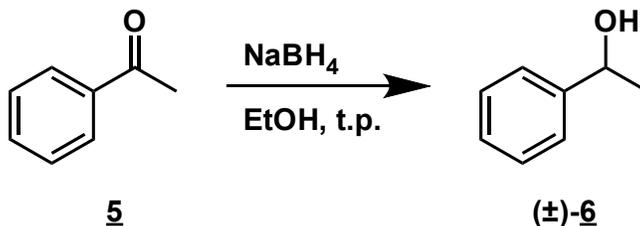
165 °C ± 5 °C

3.10 À partir de quels produits de départ pourriez-vous synthétiser l'ester **A** ? (2 pts)



QUESTION 4 (28 points)

La réduction de l'acétophénone 5 par le borohydrure de sodium permet de générer le mélange racémique du 1-phényléthanol 6. Les spectres RMN ^1H (CDCl_3) et IR (NaCl) de 6 ont été placés à la fin du présent document:



4.1 Pourquoi faut-il évaporer l'éthanol à la fin de la réaction, avant de pouvoir faire l'extraction liquide-liquide ? (0.5 pt)

Éthanol **miscible** avec l'eau

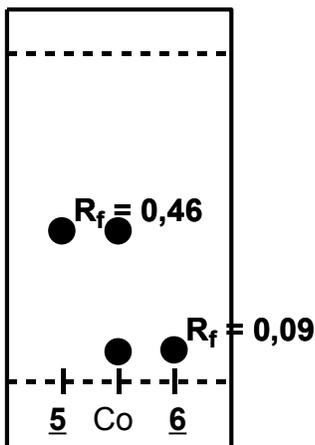
4.2 Vous utilisez du dichlorométhane pour extraire l'alcool. La phase organique se trouvera-t-elle au-dessus ou en-dessous de la phase aqueuse ? (0.5 pt)

En-dessous

4.3 Vous obtenez la CCM suivante à la fin de l'extraction. Déterminez la rétention frontale (R_f) de chaque produit. (2 pts)

2 x 1 pt ; précision de ± 0.05 acceptée

Hexane / AcOEt 1:1
 KMnO_4



4.4 Vous voulez purifier 6 par chromatographie éclair sur silice. Comment allez-vous choisir votre éluant ? Pensez-vous qu'il contiendra plus d'acétate d'éthyle que d'hexane ? Justifiez. (4 pts)

Choix de l'éluant (3 x 1pt) : sur **CCM**, trouver un éluant qui donne un **$R_f \sim 0.3$** pour le **produit le moins polaire**

R_f de 6 trop bas ci-dessus : mettre **plus d'AcOEt** (1 pt)

Si séparation de 5 et 6 : Rf de 5 trop élevée ci-dessus : mettre **plus d'hexanes** (0.5 pt)

4.5 Attribuez les pics IR suivants à des vibrations de liaison de 6: 3363, 3029, 2973, 1461, 1099 et 761 cm⁻¹. (6 pts)

6 x 1pt, pas la peine de préciser élongation ou déformation

3363 : élongation O-H

3029 : élongation C_{sp2}-H

2973 : élongation C_{sp3}-H

1461 : élongation C=C (cycle aromatique) ou déformation antisym. CH₃

1099 : élongation C-OH

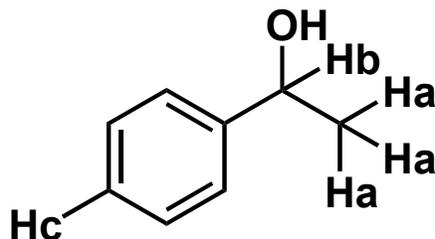
761 : déformation aromatique monosubstitué / déformation CH cycle arom.

4.6 Vous pensez que le pic large à 1.99 ppm sur votre spectre RMN ¹H correspond au proton de l'hydroxyle. Quelle expérience vous permet de prouver cela ? Quelle réaction chimique se produit alors ? (2 pts)

Ajouter du D₂O dans le tube RMN et voir si **l'intégration du pic diminue ou si le pic disparaît**, ou encore faire l'analyse dans du CD₃OD (1 pt et 1 pt pour la réaction)



4.7 Faites le calcul du déplacement chimique théorique pour les protons identifiés Ha, Hb et Hc de **6**. Notez le calcul et la valeur trouvée. (3 pts)



$$\delta_{\text{Ha}} = 0.87 + 0.33 + 0.35 = 1.55$$

$$\delta_{\text{Hb}} = 1.55 + 2.20 + 1.33 = 5.08$$

$$\delta_{\text{Hc}} = 7.26 - 0.07 = 7.19$$

4.8 Faites l'interprétation complète du spectre RMN ^1H fourni (assignation, déplacement chimique, multiplicité, intégration, constante de couplage le cas échéant) directement sur le spectre. Vous pouvez considérer tous les protons aromatiques comme un groupement. Détachez la feuille clairement identifiée (nom + matricule) et insérez-la dans votre cahier de réponses. (7 pts)

0.5 pt pour δ , 0.25 pt pour mult., 0.25 pt pour intégr., 0.5 pt pour J , 0.5 pt pour attribution
7.39-7.26 (m, 5H) H_{ar}

4.89 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz) Hb OK pour J moyen : 6.2 Hz

1.99 (s, 1H) OH

1.49 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz) Ha OK pour J à 6.6 Hz

4.9 Le produit **5** a un point d'ébullition de 202°C, alors que **6** a un point d'ébullition de 210°C. Si vous injectiez ce mélange dans un CPV muni d'une colonne polaire, quel produit sortirait en premier ? Justifiez. (1 pt)

Colonne polaire retient plus les produits polaires : **5** sort en premier (2 x 0.5 pt)

0.5 pt si **5** car point d'ébullition plus bas.

4.10 Les deux énantiomères de **6** peuvent-ils être séparés sur une colonne de silice normale ? Quelle méthode permet de séparer des énantiomères en petite quantité ? (2 pts)

Non (1 pt)

HPLC ou CPV colonne chirale (1 pt)

Annexes :

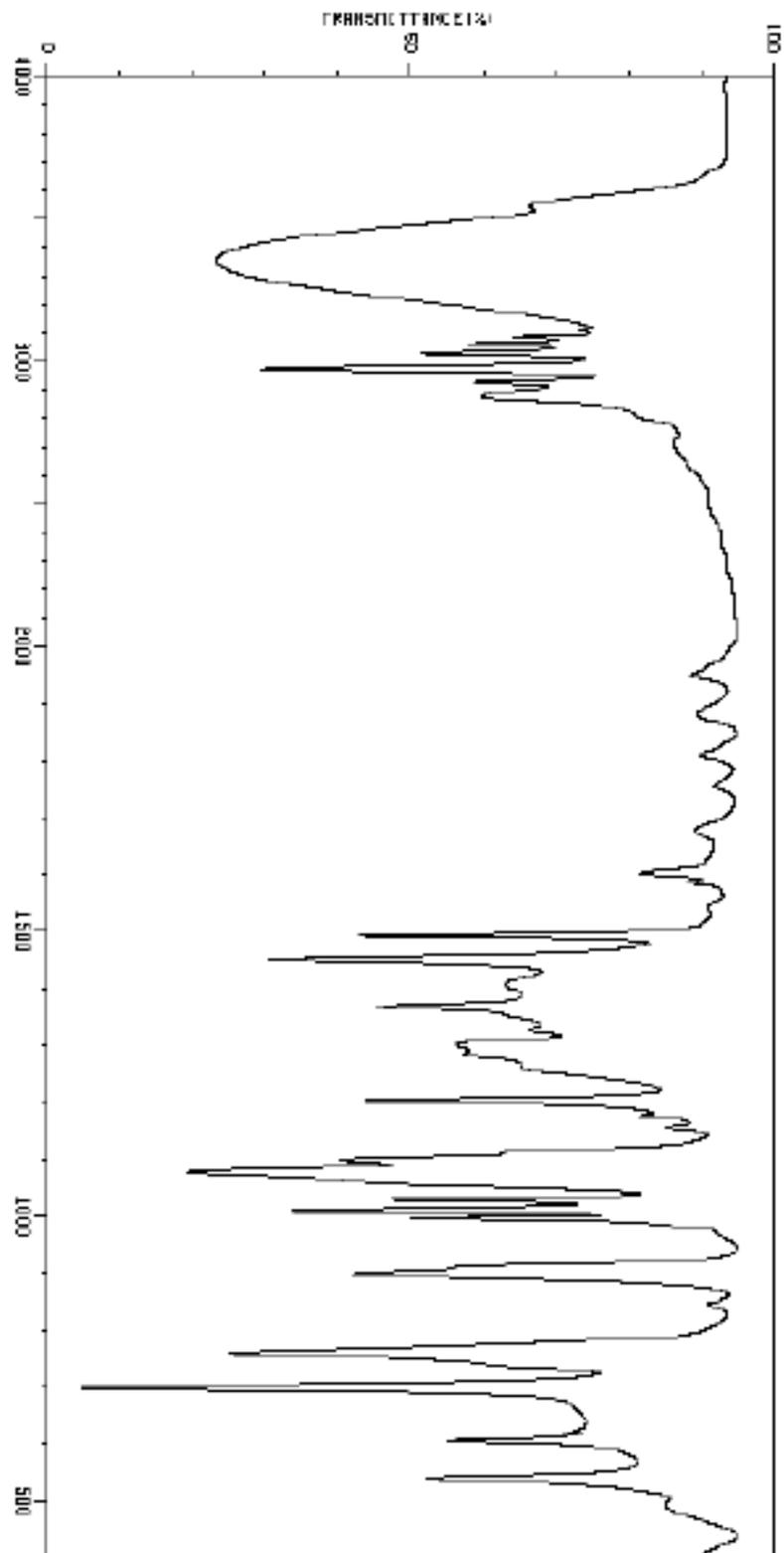
Liste des pics du spectre RMN ¹H :

Index	ppm	Hertz	Height
Manual	7.393	2960.473	3.363
Manual	7.388	2958.265	7.463
Manual	7.371	2951.795	74.665
Manual	7.371	2951.795	74.665
Manual	7.355	2945.185	31.109
Manual	7.335	2937.062	8.093
Manual	7.300	2923.193	5.475
Manual	7.294	2921.014	9.221
Manual	7.286	2917.789	5.906
Manual	7.278	2914.327	9.438
Manual	7.271	2911.465	2.793
Manual	7.266	2909.799	2.802
Manual	7.261	2907.600	5.014
Manual	7.258	2906.282	7.128
Manual	4.916	1968.431	3.304
Manual	4.901	1962.503	10.405
Manual	4.885	1956.070	10.005
Manual	4.869	1949.594	2.932
Manual	1.988	796.235	17.658
Manual	1.505	602.729	126.023
Manual	1.489	596.087	124.963

Liste des pics du spectre IR (nombre d'onde en cm⁻¹ et transmittance en %):

3363	22	2877	67	1408	60	1177	79	911	63
3108	70	1949	84	1369	43	1157	81	899	41
3086	82	1808	86	1327	84	1099	38	761	23
3063	66	1602	79	1304	63	1078	18	699	4
3029	49	1586	84	1292	55	1029	46	621	68
2973	28	1493	41	1285	55	1011	32	607	53
2928	67	1461	28	1204	42	997	47	641	60

Spectre IR :



Spectre RMN ^1H :

Nom :

Matricule :

1-Phényléthanol

