

Synthèse d'une coumarine

Julien Lalande et Arnaud Parenty

Summary

Coumarin synthesis

A quick and efficient synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin was designed. This practical task was done by first year of « classes préparatoires aux grandes écoles » students, during the french preparation of 33rd international chemistry Olympiad.

Mots-clés

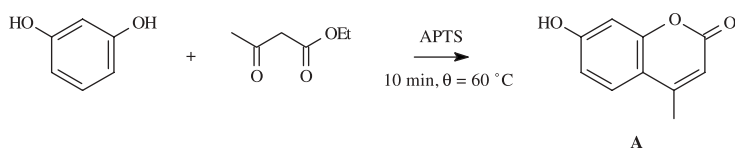
Coumarine, réaction de Pechmann, cristallisation.

Key-words

Coumarin, Pechmann reaction, cristallisation.

Objet de la manipulation

Les dérivés de la coumarine sont des composés ayant des propriétés anticoagulantes [1]. La réaction de *Pechmann* [2] permet d'accéder à de nombreux composés possédant cette structure. Ainsi, le traitement du benzène-1,3-diol (ou résorcinol) par le 3-oxobutanoate d'éthyle (ou acétylacétate d'éthyle) en présence d'acide 4-méthylbenzène-sulfonique (ou acide paratoluènesulfonique, APTS) conduit à la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine **A** :



Cette méthode qui n'utilise pas de solvant a été mise au point très récemment par deux chercheurs japonais [3]. Elle a l'avantage sur les méthodes précédemment utilisées d'être très rapide et de donner d'excellents rendements. Les conditions usuelles, très dures – usage de l'acide sulfurique pur comme catalyseur acide – imposaient une durée de réaction comprise entre 12 et 24 h [2]). Une autre méthode a été proposée [4], utilisant comme catalyseur une résine cationique solide (Amberlyst).

L'objet de la manipulation est donc la synthèse et la purification par recristallisation de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine **A**.

La manipulation a été réalisée par 18 étudiants lors de la semaine de sélection des représentants français pour la 33^e Olympiade internationale de la chimie [5]. Ces étudiants sont des élèves de première année de classes préparatoires aux grandes écoles (CPGE), issus principalement de la filière PCSI, venant de lycées de toute la France.

L'épreuve étant essentiellement axée sur l'aspect expérimental, les questions théoriques posées étaient peu nombreuses. Il est bien entendu possible d'adapter la manipulation à tout autre public, en ne fournissant par exemple que des données spectrales et en posant plus de questions théoriques.

La réaction de *Pechmann* peut être introduite en fin de cours de chimie organique (niveau licence ou seconde année de CPGE, filière PC). Elle illustre le cours sur les substitutions électrophiles aromatiques, les déshydratations d'alcool et les réactions d'estérification. Une discussion sur l'aspect

cinétique et thermodynamique de la cyclisation peut être également abordée.

Données sur les réactifs mis en jeu

Sécurité

Attention !

Les dérivés coumariniques ayant des propriétés anticoagulantes, sont toxiques par ingestion et contact. Le port des gants au cours de la manipulation est fortement recommandé et le port des lunettes de protection est obligatoire pendant toute la présence au laboratoire.

- Benzène-1,3-diol (résorcinol) : R 22 ; 37-38 ; 41 (nocif en cas d'ingestion ; irritant pour les voies respiratoires et la peau ; risque de lésions oculaires graves).
- 3-oxobutanoate d'éthyle (acétylacétate d'éthyle) : R 36-37-38 ; 41 (irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau ; risque de lésions oculaires graves).
- Acide 4-méthylbenzènesulfonique (acide paratoluènesulfonique, APTS) : R 36-37-38 (irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau).
- Composé **A** : R 36-37-38 (irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau).
- Éthanol : inflammable, non toxique en usage normal.
- Acétone : inflammable, narcotique.

Données numériques

Masses atomiques

	H	O	C	S
$M/\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	1,01	16,0	12,0	32,1

Solubilité (à $T = 298\text{ K}$)

	benzène-1,3-diol	3-oxobutanoate d'éthyle	APTS	composé A
eau	insoluble	insoluble	soluble	insoluble
éthanol	soluble	soluble	soluble	peu soluble à froid soluble à chaud

Matériel

Par poste

Bécher 250 mL	1
Erlen 50 mL	2
Agitateur magnétique chauffant	1
Barreau aimanté	1
Matériel de filtration sous vide : fiole à vide, buchner (diamètre 3 cm), cône, filtre rond, tapon	
Éprouvette graduée 25 mL	1
Pissette 500 mL	1
Pipettes jetables	2
Baguette de verre	1
Pilulier	1
Boîte de Pétri	1
Spatule	1
Entonnoir diamètre 5 cm	1

Matériel commun

Banc Kofler
Balances au 1/100^e de gramme
Filtres plissés
Coton de verre
Glace, eau distillée

Produits, quantité par poste (flaconnés)

Prix estimés (catalogue Aldrich 2003-2004) :
- résorcinol : 500 g - 49 ;
- 3-oxobutanoate d'éthyle : 1 kg - 33,69 ;
- APTS : 100 g - 18,30 .

	quantité par poste
Benzène-1,3-diol (résorcinol)	2,20 g
3-oxobutanoate d'éthyle (acétylacétate d'éthyle)	2,60 g
Acide paratoluènesulfonique (APTS)	0,18 g
Éthanol à 70 % en volume	100 mL

Mode opératoire (distribué aux étudiants)

Note : Les réactifs sont flaconnés, pour éviter la perte de temps lors de l'attente aux balances, conformément aux règles adoptées aux épreuves internationales.

- Préparer un bain-marie d'eau tiède dans un bécher de 250 mL, dont la température doit être au voisinage de 60-70 °C. Ajuster un thermomètre.
- Dans un erlenmeyer de 50 mL, introduire un barreau aimanté, puis, quantitativement :
 - 2,20 g de 1,3-diphénol (résorcinol), quantité pré-pesée,
 - 2,60 g de 3-oxobutanoate d'éthyle (acétylacétate d'éthyle), quantité pré-pesée,
 - 0,18 g d'APTS, quantité pré-pesée.
- Bien mélanger avec une baguette de verre.

- Placer l'erlenmeyer dans le bain-marie et, pendant une durée de 10 minutes, y maintenir, sous agitation magnétique, une température voisine de 60 °C. Observer l'évolution de l'aspect du contenu de l'erlenmeyer.

Note : Le milieu devient liquide, homogène.

- Une fois la réaction achevée, refroidir la plaque chauffante avec le bécher de 250 mL rempli de glace. Laisser refroidir à l'air libre l'erlenmeyer contenant le mélange réactionnel.

- Sous agitation magnétique, y ajouter progressivement 15 mL d'eau distillée. Un solide cristallise. Refroidir pour achever la cristallisation.

Note : la cristallisation peut être difficile. En général, il suffit de gratter les parois avec une baguette de verre pour amorcer la formation des cristaux (il se forme des micro-aspérités sur la paroi du récipient, qui jouent le rôle de germes de cristallisation). S'il se forme une pâte, la triturer avec une baguette de verre dans l'erlenmeyer, pour essayer de faire apparaître les cristaux. En cas de difficulté, appeler un examinateur.

- Sous pression réduite, collecter le solide dans un entonnoir buchner garni d'un filtre rond (ou un entonnoir en verre fritté). Essorer les cristaux à l'aide d'un tapon.

- Rincer le solide à l'aide de 3 × 5 mL d'eau froide. Essorer les cristaux.

- Recueillir les cristaux dans une boîte de Pétri préalablement tarée. Présenter les cristaux à un examinateur. Mesurer leur masse.

- Mesurer la température de fusion des cristaux bruts ($\theta_{fus} = 185-186^{\circ}\text{C}$ [6]).

- Recristalliser le produit dans un mélange éthanol-eau (proportion d'éthanol : 70 % en volume) (une très faible quantité de solvant doit être utilisée).

- Collecter les cristaux purifiés. Les recueillir dans le pilulier taré. Mesurer leur masse et leur température de fusion. Les présenter à un examinateur.

Compte rendu (texte fourni aux étudiants, réponse typique)

Note : le formatage du compte rendu respecte la présentation adoptée aux épreuves internationales.

1) Consigner les observations relatives à l'évolution de l'aspect du contenu de l'erlenmeyer pendant la formation de **A**. *Le milieu devient homogène, liquide, jaune.*

2) Indiquer :

- la masse de cristaux bruts obtenus :	3,4 g
- la température de fusion des cristaux bruts :	175 °C
- la couleur des cristaux bruts :	jaune
- la masse de cristaux obtenus après recristallisation :	2,0 g
- la température de fusion des cristaux recristallisés :	185-186 °C

3) Description de la couleur et de l'aspect des cristaux du produit recristallisé :

3.1) Couleur : votre produit est plutôt (cocher la case correspondante) :

- jaune
- brun
- gris
- incolore (blanc)

3.2) Aspect : votre produit recristallisé a-t-il plutôt la forme (cocher la case correspondante) :

- d'aiguilles
 d'une poudre
 d'amas irréguliers
 de prismes
 de flocons
 d'une huile

4) Compléter le tableau suivant :

	quantité mesurée	masse molaire $M/g \cdot mol^{-1}$	quantité (mmol)
3-oxobutanoate d'éthyle	2,60 g	130	20,0
Benzène-1,3-diol	2,20 g	110	20,0
APTS	0,18 g	173	1
Produit A recristallisé	2,0 g	176	11,3

5) Déterminer la valeur du rendement de la préparation.

$$\rho = n(\text{produit})/n(\text{réactif limitant}) = 0,56$$

6) Quel(s) rôle(s) joue l'APTS ?

Activation électrophile du groupe carbonyle, activation du groupe hydroxyle dans la déshydratation de l'alcool, catalyseur de la transestérification.

7) En examinant les liaisons créées lors de la synthèse de **A**, indiquer le type de réactions qui ont conduit à la formation de **A**.

Substitution électrophile aromatique, élimination d'eau et transestérification.

Le mécanisme proposé est représenté figure 5.

Compléments

La manipulation ne pose aucun problème particulier. La cristallisation n'est que rarement difficile à amorcer. Le rendement en produit brut est bon, celui en produit recristallisé un peu moindre. On atteint plus de 50 %, compte tenu de la difficulté d'ajuster le volume de solvant de recristallisation (il faut utiliser un réfrigérant à air). Les auteurs de la publication annoncent 98 % de rendement...

Une chromatographie sur couche mince (plaque de silice avec indicateur de fluorescence, éluant : heptane/acétate d'éthyle 1/1 en fractions volumiques) donne les résultats suivants (révélation sous UV ou avec l'acide phosphomolybdique) :

coumarine : $R_f = 0,28$ benzène-1,3-diol : $R_f = 0,40$

Spectroscopie

Résonance magnétique nucléaire

Le spectre de RMN 1H de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine, enregistré à une fréquence de 400 MHz en solution dans

δ/ppm	intégration	allure du signal	constantes de couplage	attribution
9,50	1 H	singulet très large		H phénolique
7,59	1 H	doublet	$^3J_{5,6} = 8,6 \text{ Hz}$	H(5)
6,84	1 H	doublet de doublets	$^3J_{5,6} = 8,6 \text{ Hz}$; $^3J_{6,8} = 2,3 \text{ Hz}$	H(6)
6,72	1 H	doublet	$^3J_{6,8} = 2,3 \text{ Hz}$	H(8)
6,06	1 H	singulet		H(3)
2,41	3 H	singulet		$-CH_3$

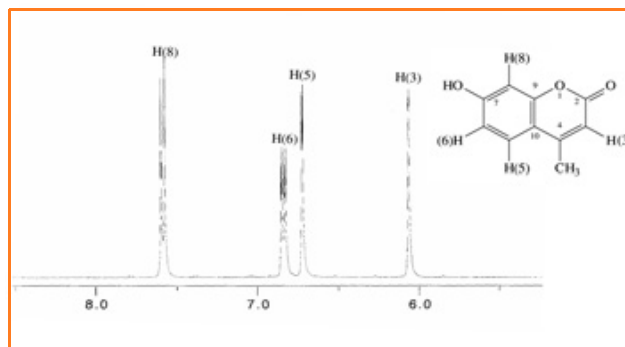


Figure 1 - Partie du spectre de RMN 1H de **A**.

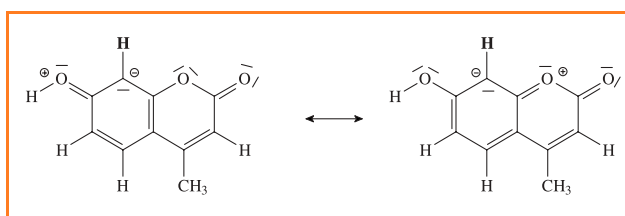


Figure 2 - Blindage en position 8.

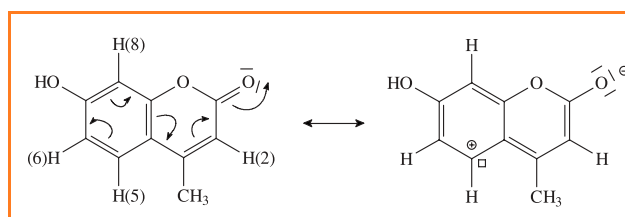


Figure 3 - Déblindage en position 5.

l'hexadéutéroacétone (référence acétone), est présenté dans le *tableau 1*.

La partie intéressante (région des noyaux d'hydrogène portés par les cycles) du spectre de RMN est présentée *figure 1*.

Les attributions sont aisées, à l'aide de la multiplicité des signaux, sachant que les valeurs des constantes 3J (couplage « ortho ») sont plus grandes que celles des constantes 4J (couplage « méta »). Les constantes 5J (couplage « para ») ont des valeurs négligeables et ne sont en général pas observables.

Le noyau H(3) donne par conséquent un singulet, le noyau H(5) un doublet, comme le noyau H(8). Enfin le noyau H(6) donne un doublet de doublets.

Il est possible de compléter l'étude par une discussion sur les valeurs relatives des déplacements chimiques, en discutant du blindage et du déblindage des divers noyaux, compte tenu des effets électroniques exercés par les différents groupes : le groupe OH (tout comme l'atome d'oxygène intracyclique) est donneur d'électrons et a donc tendance à blinder les noyaux en positions 6 et 8, ce dont rendent compte des formules mésomères (*figure 2*), alors que les noyaux en position 3 et 5 subissent un effet attracteur de la part du groupe carbonyle en position 1 (*figure 3*) et, par conséquent, sont fortement déblindés.

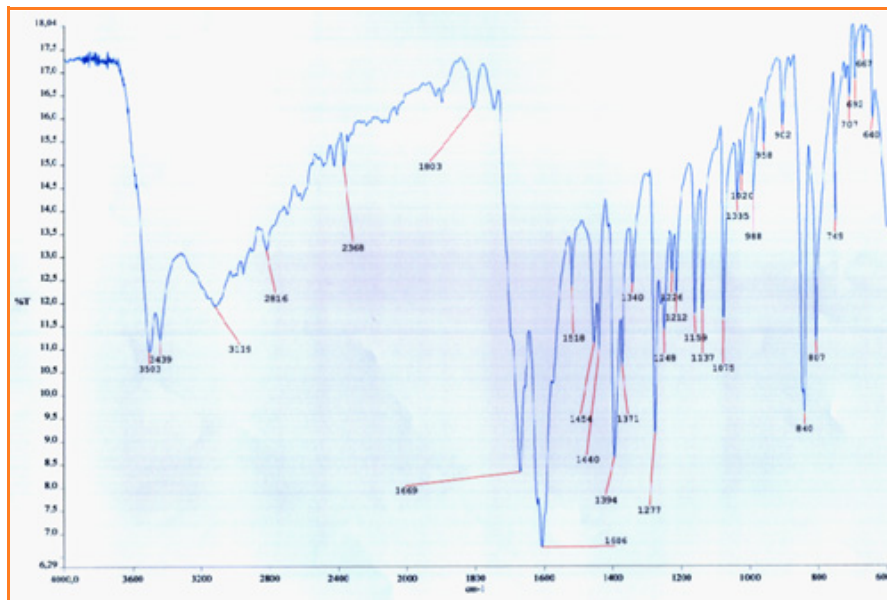


Figure 4 - Spectre IR de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine.

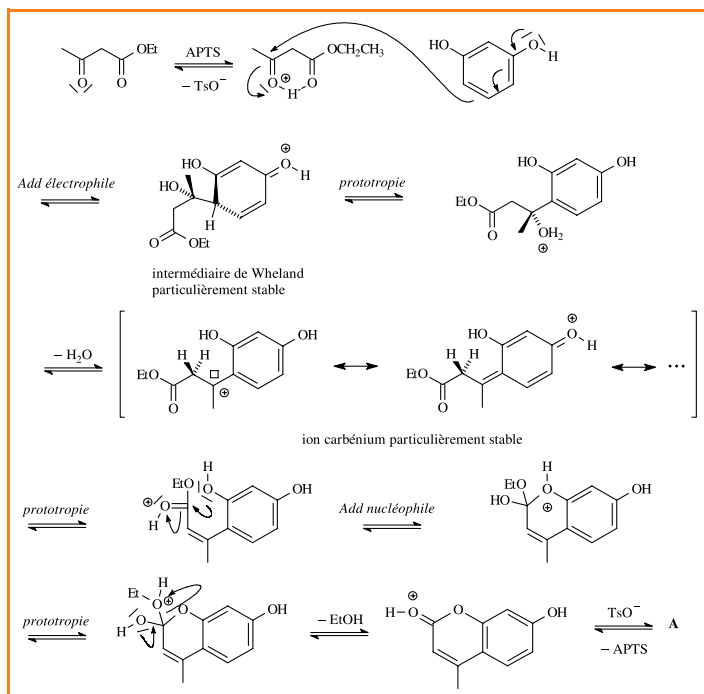


Figure 5 - Mécanisme possible pour la réaction de Pechmann.

Infra-rouge

Le spectre est présenté figure 4.

On y retrouve les bandes caractéristiques de l'élongation :
des liaisons O – H vers $3\,500\text{ cm}^{-1}$,
de la liaison C = O vers $1\,670\text{ cm}^{-1}$.

Mécanisme de la réaction

Le mécanisme représenté figure 5 peut être proposé, sachant que l'ordre des réactions peut être différent. Lorsqu'un atome de carbone asymétrique est présent, une seule configuration est représentée, sachant que les deux configurations sont présentes et que le caractère asymétrique disparaît dans une étape ultérieure.

Seuls les intermédiaires « utiles » ont été représentés. Tous les équilibres chimiques de transfert de protons sont établis dans le milieu, ce qui est traduit par le mot « prototropie ». La formation de **A**, produit thermodynamiquement stable (à électrons délocalisés sur un grand volume) issu d'une cyclisation, déplace tous les équilibres.

Conclusion

La synthèse de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine permet, sur l'exemple un peu complexe de la réaction de Pechmann, de mettre en œuvre les techniques classiques de chimie organique : filtration sous pression réduite, recristallisation. L'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire prolonge cette manipulation.

Références

- [1] Abernethy J.L., The historical and current interest in coumarin, *J. Chem. Educ.*, **1969**, *46*, p. 561 et 856.
- [2] Sethna S., Phadke R., *Organic Reactions*, R. Adams, Ed. Wiley, New York, 1953, vol. VII, p. 1.
- [3] Sugino T., Tanaka K., *Chemistry Letters*, **2001**, p. 110.
- [4] Holden M.S.; Crouch R.D., The Pechmann Reaction, *J. Chem. Educ.*, **1998**, *75*, p 631.
- [5] Eastes R.-E., Lalande J., Lavergne D., Serani A., *L'Actualité Chimique*, **2000**, 7-8, p. 36.
- [6] John E.V.O., Israelstam S.S., *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, p. 240.



J. Lalande

Julien Lalande

est professeur de chimie en classes préparatoires au lycée Saint-Louis, à Paris*.



A. Parenty

Arnaud Parenty

est ingénieur ENSCM, doctorant à l'ICSN**.

* 44 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris.
E-mail : jlalande@nordnet.fr

** Équipe J.-M. Campagne, ICSN CNRS,
avenue de la terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette.
E-mail : Arnaud.Parenty@icsn.cnrs-gif.fr



Visitez le site des Olympiades Internationales de chimie !

www.olympiades-de-chimie.org