

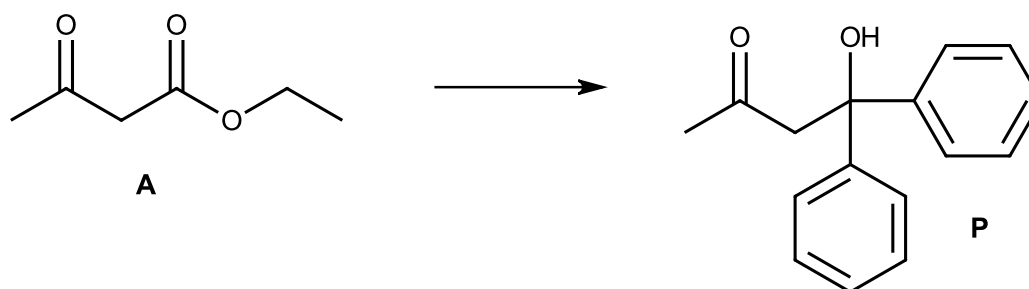
TP n°11

Synthèse organique

mettant en jeu une protection

Objectif :

L'objectif de cette expérience est de construire une molécule cible **P** avec un squelette carboné élaboré, en greffant deux groupes phényle à un endroit bien ciblé d'une molécule de départ **A** :



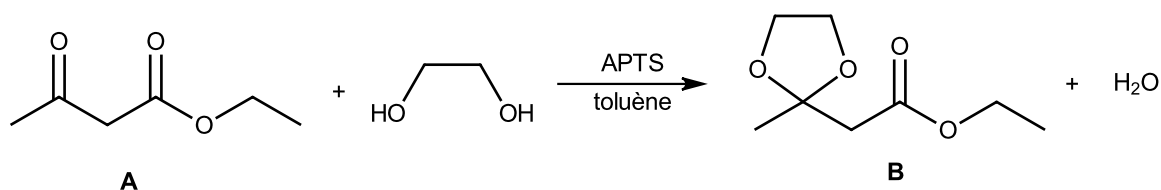
objectif général de la synthèse

Schéma de la synthèse :

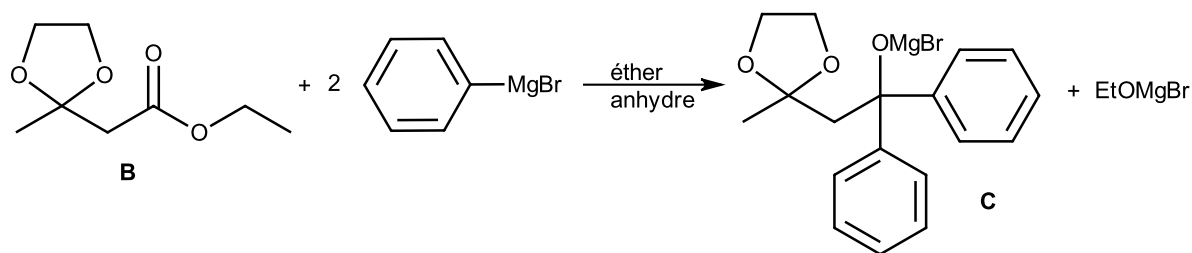
On souhaite greffer deux groupes phényle sur la fonction ester de **A**. On va utiliser pour cela le bromure de phénylmagnésium $\text{Ph} - \text{MgBr}$. Mais **A** possède également une fonction cétone, que l'on veut laisser intacte. Les cétones étant plus électrophiles que les esters, il est nécessaire de **protéger la fonction cétone** avant d'ajouter l'organomagnésien.

On utilise pour cela la méthode classique de formation d'un dioxolane, par acétalisation avec l'éthane-1,2-diol.

Première étape : protection de la fonction cétone par acétalisation

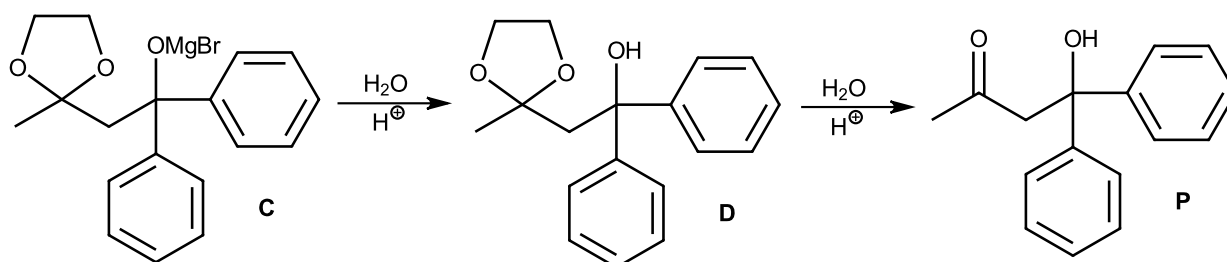


Deuxième étape : construction du squelette carboné par synthèse magnésienne

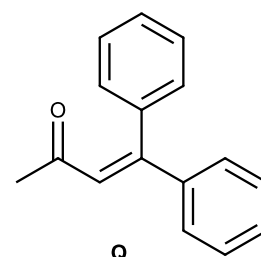


Troisième étape : hydrolyse acide et déprotection

Lorsqu'on soumet **C** à l'hydrolyse acide, on obtient très rapidement la reprotonation de la fonction alcoolate. Mais la présence prolongée d'une solution aqueuse acide entraîne également l'hydrolyse du dioxolane par rétroacétalisation acido-catalysée. Cela permet la déprotection de la fonction cétone initiale et l'obtention du produit **P** souhaité.



Remarque : des conditions d'hydrolyse acide plus dures (acide plus concentré, chauffage prolongé à reflux...) conduiraient à la déshydratation de l'acool et à l'obtention du produit **Q** ci-contre, ce que l'on souhaite éviter. D'où l'importance de mettre au point avec soin les conditions d'hydrolyse lorsqu'on élabore un protocole de synthèse.



Travail à réaliser :

Le réactif de départ est l'acétoacétate d'éthyle, ou 3-oxobutanoate d'éthyle, noté **A**.

Première phase : formation du dioxolane **B**

- Introduire dans un ballon de 100 mL : 10 g d'acétoacétate d'éthyle **A**, de l'éthylèneglycol en excès (environ 10% en plus de la quantité stœchiométrique), une pointe de spatule d'APTS et trois grains de pierre ponce.
- Construire un appareillage de Dean-Stark (voir schéma en annexe).
- Verser du toluène par le haut du réfrigérant, de manière à remplir le tube décanteur et à laisser déborder environ 20 mL de toluène dans le ballon.
- Porter à ébullition.
- Calculer la quantité théorique d'eau que l'on espère récolter dans le tube décanteur. Maintenir l'ébullition jusqu'à obtenir approximativement cette quantité.
- Refroidir le mélange au moyen d'un cristalliseur d'eau froide.
- En ampoule à décanter, laver la solution organique avec une solution aqueuse de NaHCO_3 à 10%.
- Laver la phase organique à l'eau distillée.
- La sécher sur MgSO_4 anhydre.
- Filtrer dans un ballon buchi, propre et sec et préalablement taré.
- Évaporer le toluène à l'évaporateur rotatif (le produit **B** restant dans le ballon buchi après évaporation est *liquide* à température ambiante).
- Peser le ballon buchi, en déduire la masse de produit **B**.
- Prendre le spectre IR du produit **B** et l'analyser.

Deuxième phase : Synthèse magnésienne

a) Synthèse du bromure de phénylmagnésium

- Élaborer le protocole pour réaliser la synthèse du bromure de phénylmagnésium dans l'éther anhydre. La quantité de PhMgBr à synthétiser doit être le double de la quantité de **B** dont on dispose, en raison de la stœchiométrie de la réaction de formation de **C** (deux groupes phényle se greffent sur la fonction ester). On en déduira la quantité de bromobenzène (et donc de magnésium) à introduire.
- Mettre en œuvre le protocole de synthèse de PhMgBr .

b) Formation de C

- Dissoudre le produit **B** de la première étape dans 15 mL d'éther anhydre, et la placer dans l'ampoule de coulée du montage précédent.
- Verser goutte à goutte cette solution, tout en agitant.
- Continuer à agiter pendant 15 minutes après l'addition, en maintenant au reflux avec un bain marie, afin de parfaire la formation de **C**.

Troisième phase : Hydrolyse acide/déprotection

Le passage de **C** à **P** consiste à réaliser deux opérations :

- l'hydrolyse acide classique qui suit toujours une synthèse magnésienne, dont le but est de reprotonner la fonction alcoolate (obtention de l'alcool **D**), détruire les copeaux de magnésium en excès et dissoudre tous les ions dans la phase aqueuse acide en évitant toute précipitation d'hydroxyde de magnésium ;
- l'hydrolyse acide de la fonction acétal, dont le but est de déprotéger la fonction cétone.

Selon les conditions expérimentales choisies, il est possible de ne réaliser que la reprotonation de l'alcoolate sans hydrolyser l'acétal (on obtient alors **D**), ou bien de réaliser les deux opérations simultanément.

Il est même possible de pousser jusqu'à la déshydratation de l'alcool (obtention de **Q**, voir remarque plus haut).

Conditions d'hydrolyse proposées :

- Dans un bécher, préparer une solution d'acide sulfurique à 20%, de volume à peu près équivalent au contenu du tricol. Pour cela, peser une quantité de glace pilée puis, toujours sur la balance et en agitant constamment, verser *doucement* la quantité nécessaire d'acide sulfurique concentré (quasi pur).
- Verser *doucement* le contenu du tricol dans ce bécher, tout en agitant jusqu'à obtention de deux phases limpides. Ajouter un peu d'éther si nécessaire.
- Boucher l'ernlemeyer, y inscrire vos initiales et laisser l'hydrolyse se dérouler à température ambiante jusqu'à la prochaine séance de TP.

Quatrième phase : Séparation, purification et analyse des produits obtenus

- Élaborer le protocole pour récupérer le maximum de produit organique et pour l'isoler (la dernière étape étant l'évaporation de l'éther dans l'évaporateur rotatif), puis mettre en œuvre ce protocole.
- Analyser le produit brut qui se trouve dans le ballon buchi après évaporation du solvant : masse, point de fusion si c'est un solide, spectre IR, analyse CCM (dissoudre dans un peu de toluène et éluer avec du toluène).
- Purifier par recristallisation dans l'éther de pétrole et procéder à une nouvelle analyse.

Données : La littérature indique $T_{fus} = 90 \pm 1^\circ\text{C}$ pour **D** et $T_{fus} = 85 \pm 1^\circ\text{C}$ pour **P**.

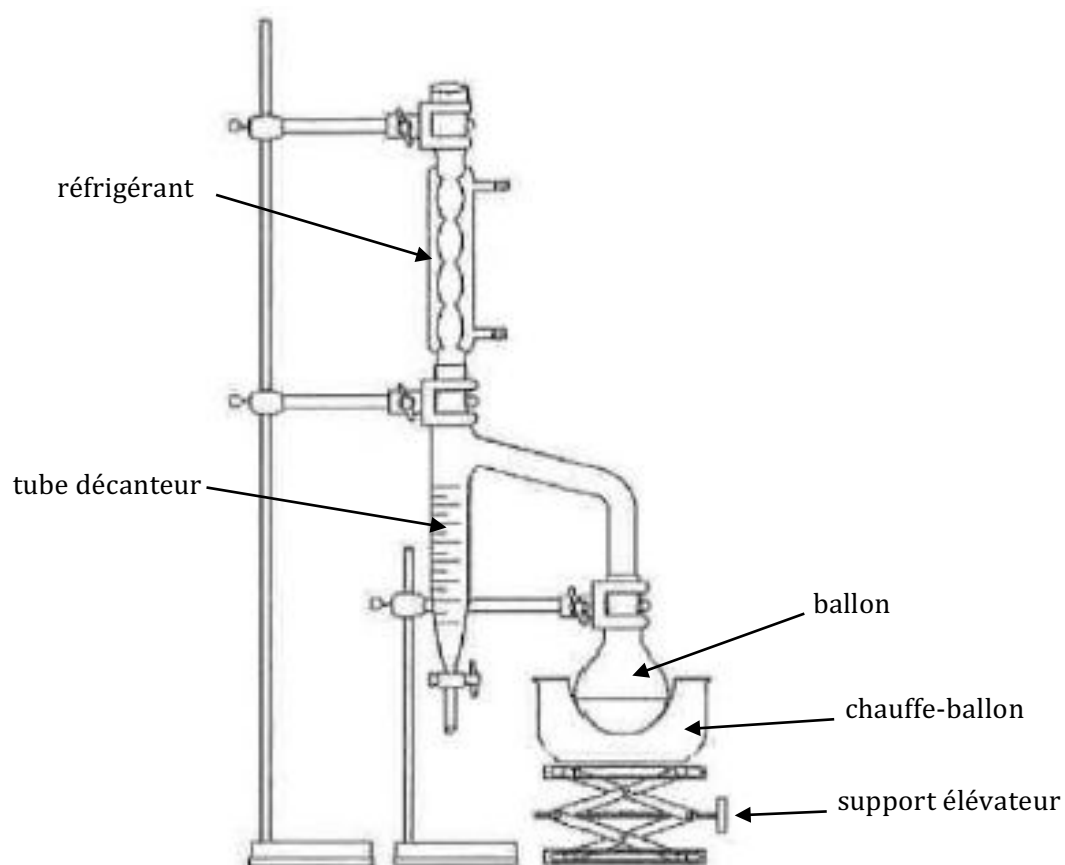
Conclusions, compte-rendu

On rédigera un compte-rendu par groupe, qui contiendra (bien séparer les parties) :

- une introduction, avec un résumé du principe de la synthèse, expliquant notamment la raison du passage par le dioxolane **B**. Qu'aurait-on obtenu en faisant réagir directement l'organomagnésien sur l'acétoacétate d'éthyle **A** ?
- un bilan rapide de la réaction de synthèse de B : raison de l'utilisation du montage de Dean-Stark, quantité d'eau prévue et récupérée, durée de l'expérience, analyse du spectre IR de **B** (comparer à ceux de **A** et de l'éthylèneglycol), estimation du rendement ;
- un bilan rapide de la synthèse magnésienne de C : équation globale de chaque étape, quantités mises en jeu, mécanisme réactionnel de la réaction entre PhMgBr et **B**.
Indication : ce mécanisme comporte trois actes élémentaires : une addition nucléophile ; une étape où la liaison double $\text{C}=\text{O}$ se reconstitue et où le groupe EtO^- est expulsé, donnant lieu à la formation d'une cétone ; une nouvelle addition nucléophile.

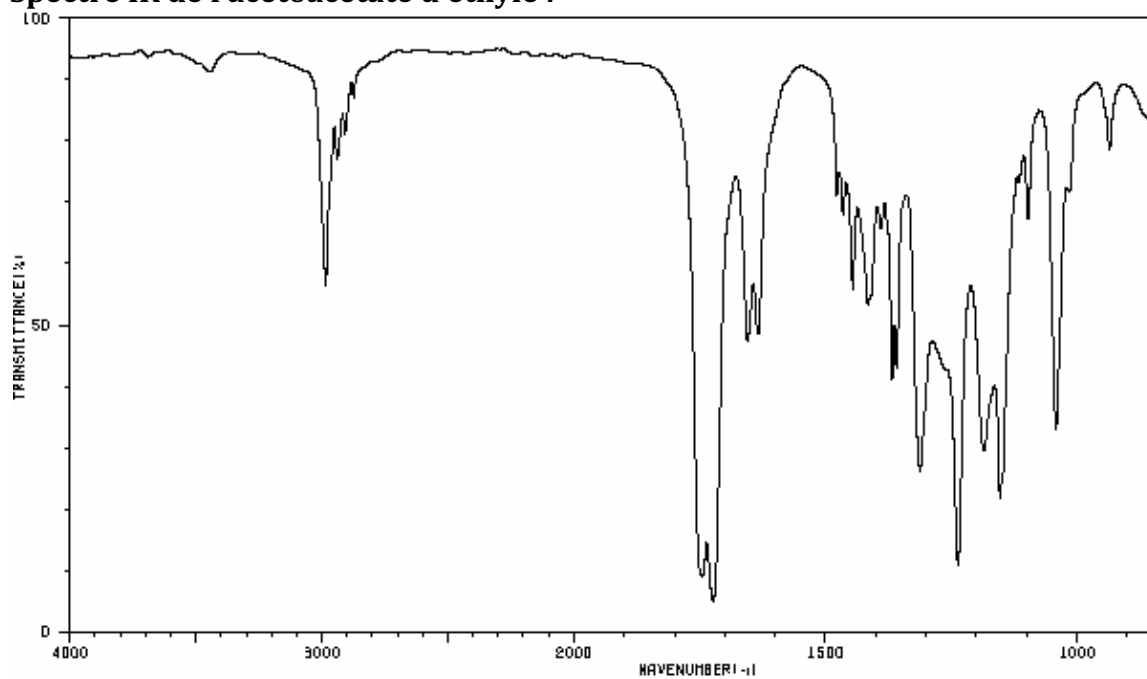
- la présentation des résultats de toutes les analyses du produit final, avant et après recristallisation ;
- une conclusion d'ensemble : résumé de ce qu'on obtient majoritairement dans ces conditions, confrontation aux hypothèses, commentaires sur les rendements, propositions pour les améliorer...

ANNEXE 1 : montage de Dean-Stark

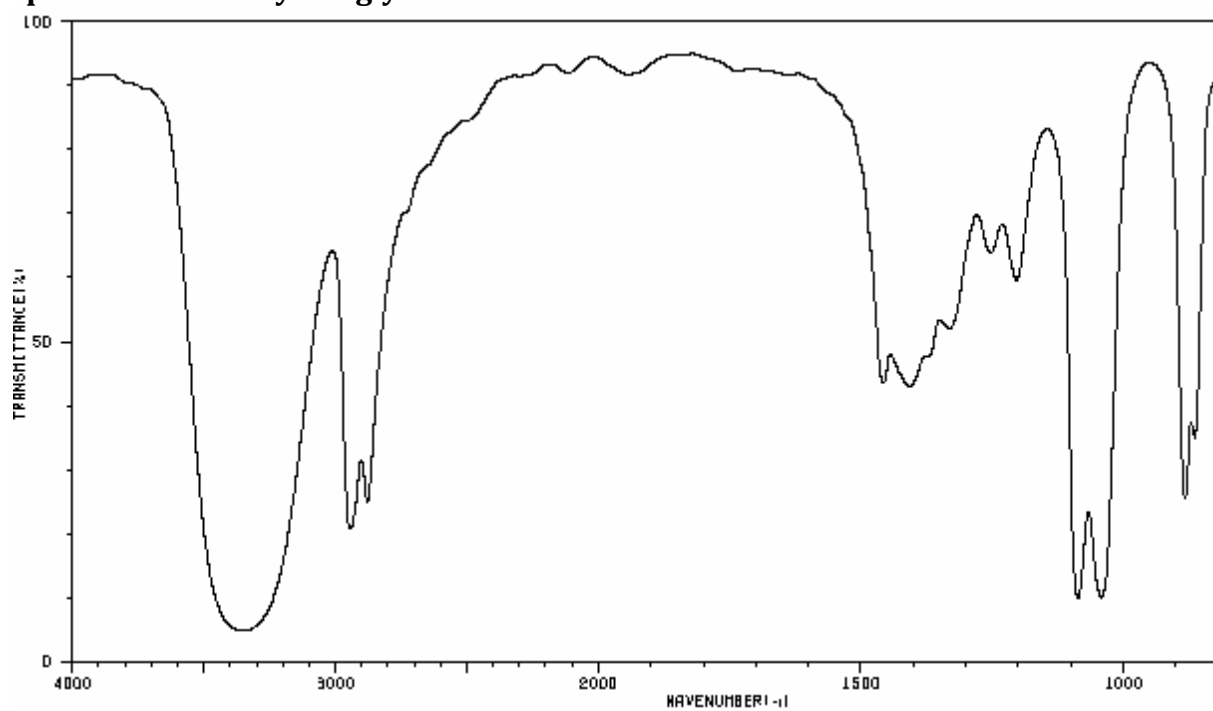


ANNEXE 2 : spectres IR des réactifs A et B

Spectre IR de l'acétoacétate d'éthyle :



Spectre IR de l'éthylèneglycol



ANNEXE 3 : La chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie, définition générale

La chromatographie est une technique de **séparation** des constituants d'un mélange, basée sur leurs affinités respectives pour une **phase stationnaire** et une **phase mobile**.

Il existe de nombreux types de chromatographies, selon la nature des phases en présence :

- chromatographie de partage liquide/liquide (par exemple sur papier Whatman ayant fixé de l'eau) ;
- chromatographie sur couche mince (CCM) ;
- chromatographie en phase vapeur (CPV) ;
- chromatographie sur colonne ;
- chromatographie liquide haute performance (HPLC)...

La chromatographie peut avoir :

- un but **préparatif**, par exemple pour purifier un produit en le séparant de ses impuretés ;
- un but **analytique** : la séparation des constituants d'un mélange est alors la première étape pour déterminer la composition de ce mélange.

La **Chromatographie sur Couche Mince (CCM)** est l'une des chromatographies les plus faciles à mettre en œuvre. Elle est utilisée en général dans un but **analytique qualitatif**.

Les phases en présence en CCM

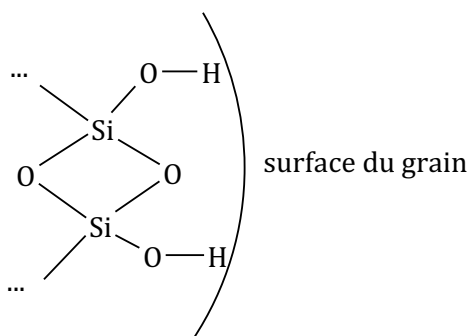
a) La phase stationnaire

La phase stationnaire est une fine couche de **gel de silice**, poudre blanche déposée sur un support plastique.

Remarques : la silice est la surface la plus utilisée, mais on rencontre également parfois des plaques recouvertes d'alumine Al_2O_3 .

La silice contient également une petite quantité d'un additif : le sulfure de zinc ZnS , qui a la propriété d'être fluorescent dans l'UV, ce qui est utile pour l'étape de révélation (voir plus loin). Elle contient également un liant pour assurer sa cohésion et une bonne adhérence sur la plaque.

Le gel de silice est de la silice (SiO_2) **amorphe** (non cristallisée). C'est une variété de silice (préparée industriellement par acidification de silicates) que l'on utilise en chromatographie en raison de sa grande **porosité**. Au niveau microscopique, elle est constituée de micrograins de formule SiO_2 , présentant en surface des liaisons $Si - O$ et $O - H$:



En raison de l'électronégativité plus grande de l'oxygène par rapport au silicium ou à l'hydrogène, les liaisons $Si - O$ et $O - H$ présentes en surface sont polarisées : le gel de silice fait partie des phases stationnaires de **polarité élevée**.

b) La phase mobile

Il s'agit d'un solvant qui migre sur la plaque de silice. Un solvant qui se déplace est appelé en chromatographie un **éluant**.

De nombreux éluants peuvent être utilisés, selon la polarité souhaitée.

Solvants apolaires : hexane, éther de pétrole (mélange d'alcane à 5 à 7 atomes de carbone)...

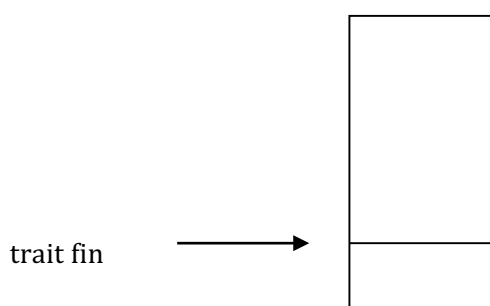
Solvants polaires : éther, éthanol...

Le choix de l'éluant est le point crucial pour réussir une bonne séparation en CCM. Il dépend de la polarité des constituants que l'on a à séparer. Lors de la mise au point, on essaie couramment divers éluants, purs ou en mélange.

Mode d'emploi

On fournit en général des plaques de dimension 5×10 cm.

1) Préparation de la plaque : tracer un trait fin au crayon à papier, à 1 cm d'un des bords et bien parallèle à celui-ci :



Attention !

- ne pas trop appuyer avec le crayon, pour ne pas endommager la surface de silice ;
- toujours tenir la plaque par le haut, ou, mieux, la tenir avec une pince, afin de ne pas laisser d'empreinte digitale sur la partie où migrera l'éluant.

2) Préparation de la cuve : dans un bocal avec couvercle, introduire une petite quantité d'éluant (hauteur environ 0,5 cm, afin que le trait tracé sur la plaque ne trempe pas dans l'éluant lorsqu'on introduira la plaque dans le bocal) puis fermer le couvercle et attendre quelques minutes : cela permet de **saturer l'atmosphère en vapeurs d'éluant, afin d'éviter que celui-ci ne s'évapore à partir de la plaque pendant l'éluion.**

On peut également placer un morceau de papier filtre imbibé d'éluant le long des parois internes du pot, afin d'accélérer la saturation de l'atmosphère en vapeurs d'éluant.

3) Dépôt de la goutte sur la plaque : avec un capillaire ou, à défaut, une pipette pasteur, déposer sur la ligne de base de la plaque une **petite** goutte du mélange à analyser ; pour éviter l'étalement de celle-ci, on peut la sécher rapidement avec un pistolet chauffant.

4) L'éluion : placer la plaque dans l'éluant (attention aux vagues, ne pas déplacer le bocal !) et refermer immédiatement le couvercle. L'éluant monte alors lentement, par capillarité. Attendre que l'éluant atteigne les 3/4 de la hauteur de la plaque environ, puis retirer cette dernière et marquer immédiatement, au crayon, la position du **front de l'éluant** (avant qu'il ne sèche !). On peut alors sécher la plaque au pistolet chauffant pour éviter tout étalement des taches.

5) Révélation : le plus souvent, les produits que l'on a séparés sont incolores, on ne voit alors aucune tache sur la plaque : il faut la **révéler**. Il existe pour cela deux méthodes :

- révélation avec une lampe UV : on rappelle que le sulfure de zinc additionné à la silice rend la plaque fluorescente lorsqu'on la place sous une lampe UV. Si les taches sont opaques à l'UV, la plaque ne sera pas fluorescente à ces endroits et on verra les taches ; les entourer au crayon ;
- révélation chimique : on pulvérise sur la plaque un réactif spécifique qui réagit avec les taches pour donner un produit coloré.

Principe de la CCM

Soit un constituant A déposé sur la ligne de base.

Lorsque l'éluant arrive sur la ligne de base, A est entraîné et migre avec lui le long des grains de silice.

Mais en général, A migre moins vite que l'éluant, ce qui est dû à deux facteurs en compétition :

- **attraction de A par la silice polaire** : forces de van der Waals dipôle/dipôle, liaisons hydrogène... Lorsqu'un corps est retenu par une surface, on dit qu'il est **adsorbé** sur cette surface ;
- **entraînement de A par l'éluant** : on choisit une polarité de l'éluant plus proche de celle de A si on veut que A migre davantage, plus éloignée dans le cas contraire.
Un éluant polaire a également pour effet d'être lui-même adsorbé par la silice, ce qui chasse les molécules de A et provoque sa migration par déplacement.

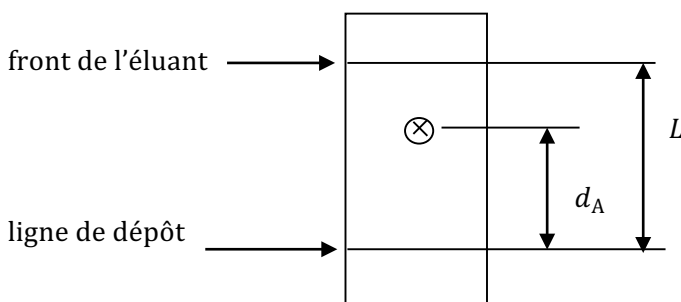
En général, avec un éluant peu polaire :

- si A est apolaire, il migre fortement avec l'éluant et est peu retenu par la silice : on le retrouve donc en haut de la plaque, proche du front de l'éluant, lors de la révélation ;
- si A est polaire, il migre plus ou moins selon sa polarité, selon sa capacité à faire des liaisons hydrogène... on le retrouve entre la ligne de base et le front de l'éluant ;
- si A est un ion, il reste sur la ligne de base, car les ions sont très fortement adsorbés sur la silice (interaction ion/dipôle).

Analyse des plaques

Comme on l'a dit précédemment, chaque constituant déposé sur la ligne de base (mélange A+B+C...) migre plus ou moins en fonction de ses affinités pour la silice et l'éluant.

Le paramètre caractérisant la migration d'un constituant A vis-à-vis d'un éluant donné est le **rapport frontal**, c'est-à-dire la distance parcouru par A rapportée à la distance parcourue par l'éluant :



Rapport frontal de A :

$$R_f(A) = \frac{d_A}{L}$$

Le rapport frontal étant reproductible d'une CCM à l'autre (bien entendu avec une plaque et un éluant identiques), il permet d'attribuer les taches issues d'un mélange si on a pris le soin de faire au préalable des CCM de référence (A ou B ou C seuls).

Remarque : la distance d_A est mesurée au centre de la tache ou, si celle-ci est de forme et d'intensité irrégulière, à la « moyenne de distribution de l'intensité ».

NOM :

Grille d'évaluation TP n°11

Compétences générales		A	B	C	D
S'approprier	Définir les objectifs et les grandes lignes de l'approche expérimentale Rechercher les informations sur les réactifs utilisés, adopter une attitude adaptée à la prévention des risques				
Analyser	Analyser une stratégie de synthèse mettant en jeu un groupe protecteur Concevoir un protocole de synthèse magnésienne Formuler des hypothèses quant aux produits attendus selon les conditions d'hydrolyse acide Concevoir un protocole pour isoler un produit organique à l'issue d'une hydrolyse acide Concevoir un protocole de recristallisation				
Réaliser	Mettre en œuvre un protocole de synthèse organique complet, y compris la séparation, purification et analyse des produits				
Valider	Déterminer la nature et la pureté d'un produit obtenu par analyse de spectres IR, de plaque CCM et de point de fusion Confirmer ou infirmer les hypothèses quant aux produits attendus selon les conditions d'hydrolyse acide Discuter de l'efficacité d'une synthèse				
Communiquer	Rédiger de manière synthétique, organisée, compréhensible Encadrer les résultats numériques essentiels ; souligner les mots les plus importants Utiliser un vocabulaire scientifique adapté				
Faire preuve d'initiative	S'impliquer, prendre des décisions, anticiper Solliciter une aide de manière pertinente				

Capacités spécifiques
<p>Mesurer une température de fusion avec un banc Kofler Réaliser un montage de distillation avec appareillage de Dean-Stark et en expliquer l'intérêt Réaliser un montage de synthèse magnésienne et en expliquer l'intérêt Juger du démarrage ou non de la réaction de synthèse d'un organomagnésien et la déclencher si nécessaire Réaliser et réguler une addition au goutte à goutte Réaliser une hydrolyse acide en toute sécurité Identifier la phase organique et la phase aqueuse et prévoir leur contenu Distinguer extraction et lavage d'une phase et les réaliser Utiliser un desséchant solide et estimer correctement par l'observation la quantité à utiliser Expliquer l'intérêt de l'évaporateur rotatif Réaliser et mettre en œuvre une filtration simple Réaliser et mettre en œuvre une filtration sous pression réduite Réaliser et justifier les différentes étapes du lavage d'un solide : ajout d'un solvant de lavage froid ou saturé, trituration, essorage Expliquer et mettre en œuvre une recristallisation Justifier le choix d'un solvant de recristallisation et la quantité mise en œuvre Réaliser une chromatographie sur couche mince (CCM) Choisir des quantités de matière appropriées lors d'une synthèse en plusieurs étapes À partir d'une mesure appropriée, déterminer le rendement d'une synthèse À partir d'une méthode appropriée, estimer la pureté d'un produit</p>

Note :