

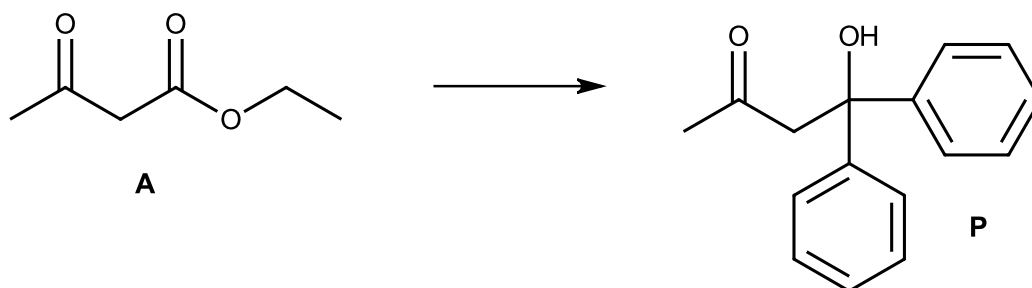
TP n°9

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

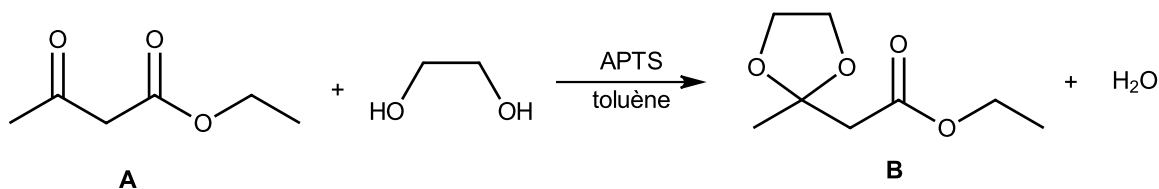
Étapes de la synthèse :

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 donc nécessaire de **protéger la fonction cétone** avant d'ajouter l'organomagnésien.

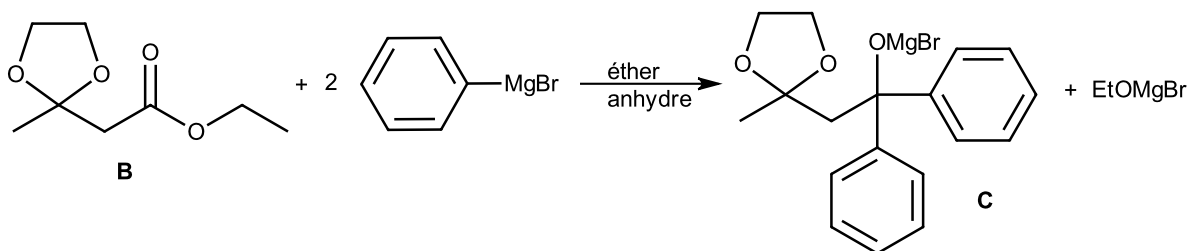
On utilise pour cela la méthode classique de formation d'un dioxolane, par acétalisation avec l'éthane-1,2-diol. La synthèse comportera donc trois étapes (sans compter la récupération/purification du produit) :

- protection de la fonction cétone par acétalisation ;
- addition nucléophile de l'organomagnésien (préalablement préparé) sur la fonction ester ;
- hydrolyse acide du produit et déprotection de la fonction cétone.

Première étape : protection de la fonction cétone par acétalisation

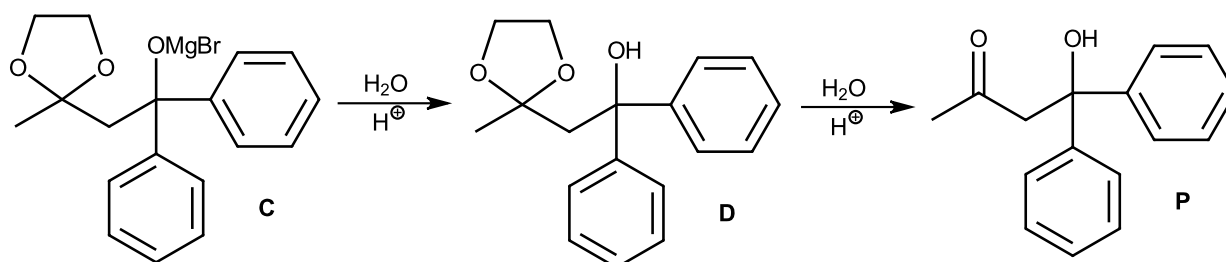


Deuxième étape : construction du squelette carboné par synthèse magnésienne

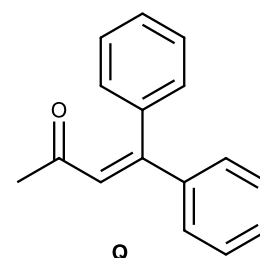


Troisième étape : hydrolyse acide et déprotection

Lorsqu'on soumet **C** à l'hydrolyse acide, on obtient très rapidement la reprotonation de la fonction alcoolate, ce qui donne **D**. 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'alcool 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 20% en plus de la quantité stœchiométrique) et une pointe de spatule d'APTS. Placer une olive aimantée dans le ballon.
- Construire un montage de Dean-Stark (voir fiche 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 grâce à un chauffe-ballon avec agitation magnétique.

Pendant la durée de l'acétalisation, réaliser la préparation du bromure de phénylmagnésium dans un autre montage (cf. deuxième phase, partie a).

- Maintenir l'ébullition tant que l'on voit des gouttes d'eau tomber dans le tube décanteur. Calculer le volume d'eau que l'on s'attendait à récupérer au maximum à la fin de l'acétalisation et comparer à la quantité effectivement obtenue.
- Refroidir le mélange au moyen d'un cristalliseur d'eau froide.
- En ampoule à décanter, laver la solution organique avec 15 mL d'une solution de soude molaire (*attention, solution corrosive !*) puis deux fois avec 20 mL d'eau distillée.
- Sécher la phase organique sur MgSO_4 anhydre.
- Filtrer dans un ballon Büchi, propre et sec et préalablement taré.
- Évaporer le toluène à l'évaporateur rotatif (le produit **B** restant dans le ballon Büchi après évaporation est *liquide* à température ambiante).
- Peser le ballon Büchi, en déduire la masse de produit **B**.
- Prendre le spectre IR du produit **B** et l'analyser.

Deuxième phase : Synthèse magnésienne

a) Préparation 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 apportée de **B** dans cette étape, 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.

Remarque : en raison du temps limité dont on dispose, on doit réaliser la préparation de l'organomagnésien alors que la synthèse de **B** est encore en cours dans le montage de Dean-Stark... On ne sait donc pas encore quelle quantité de **B** on va obtenir !

Toutefois, il a été constaté lors d'expériences antérieures que la quantité de **B** obtenue à l'issue de l'acétalisation est toujours supérieure à 5 g : on va donc convenir que l'on **utilisera exactement 5,0 g de B pour cette synthèse magnésienne** (on n'utilisera pas l'éventuel surplus).

- Mettre en œuvre ce protocole de synthèse de PhMgBr.

b) Formation de C

- Dissoudre 5,0 g du produit **B** obtenu dans la première étape dans 30 mL d'éther anhydre, et placer cette solution dans l'ampoule de coulée du montage précédent.
- Verser goutte à goutte cette solution, tout en agitant.
- Continuer à agiter pendant une dizaine de 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 (rétroacétalisation), dont le but est de déprotéger la fonction cétone.

Conditions d'hydrolyse proposées pour obtenir P :

La rétroacétalisation (passage de **D** à **P**) étant une réaction beaucoup plus lente que la reprotonation de **C** en **D**, il est nécessaire de laisser l'hydrolyse se dérouler pendant une durée assez longue. On ne peut pas accélérer cette réaction en portant le mélange au reflux ou en concentration trop élevée d'acide, car **P** serait déshydraté en **Q** (voir remarque plus haut). On propose donc de procéder ainsi :

- Introduire dans un becher une solution d'acide sulfurique à 10%, de volume à peu près équivalent à celui du contenu du tricol. Placer ce becher dans un cristalliseur contenant un mélange eau-glace.
- Verser *doucement* le contenu du tricol dans ce bécher, tout en agitant jusqu'à obtention de deux phases limpides.
- Transvaser dans un erlenmeyer, le boucher, 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.
Remarque : après évaporation de l'éther, on obtient souvent une pâte qui cristallise difficilement. Placer le ballon dans un cristalliseur contenant de la glace (voire un mélange réfrigérant glace + sel NaCl) jusqu'à ce que la cristallisation se produise.
- Analyser le produit brut : masse, point de fusion, spectre IR.
- 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**.

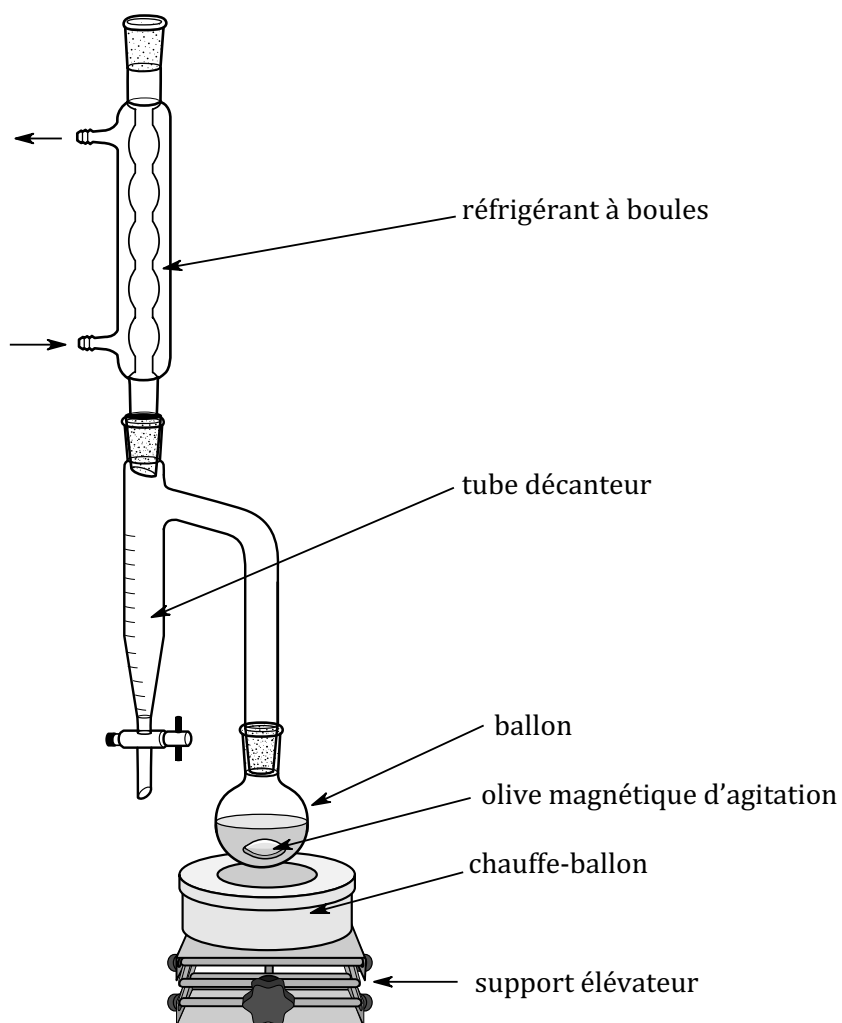
Conclusions, compte-rendu

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** ?

- on résumera également les informations de sécurité obtenues sur les différents réactifs ou solvants utilisés, et les précautions à prendre qui en découlent ;
- 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**, de l'éthylèneglycol et du toluène, fournis en annexe), estimation du rendement ;
 - un bilan rapide de la synthèse magnésienne de C : équation globale de chaque étape, quantités mises en jeu, observations expérimentales...
 - un résumé des étapes du protocole mis en œuvre pour isoler le produit **P**, en précisant bien le but de chaque opération ;
 - la présentation des résultats des analyses du produit final, avant et après recristallisation ;
 - une conclusion d'ensemble : commentaires sur la qualité du produit obtenu et les rendements, comparaison aux autres binômes...

FICHE : Montage de Dean-Stark



But du montage : permet de retirer l'eau (ou éventuellement une autre espèce volatile) d'un mélange en ébullition

Choix du solvant :

Le solvant du milieu réactionnel contenu dans le ballon est le toluène, ou un autre solvant organique, qui possède les propriétés suivantes :

- il est non miscible à l'eau ;
- il entraîne efficacement l'eau en phase vapeur lors de son ébullition (il forme avec l'eau un *hétéroazéotrope*, cf. programme de 2^{ème} année) ;
- il est moins dense que l'eau.

Principe de fonctionnement :

Avant d'allumer le chauffage, le tube décanteur est rempli de toluène, introduit par le haut du réfrigérant, jusqu'à débordement d'un peu de toluène dans le ballon.

On porte le mélange à ébullition : la phase vapeur constituée de toluène et d'eau monte dans la colonne jusqu'à atteindre le réfrigérant où elle est liquéfiée.

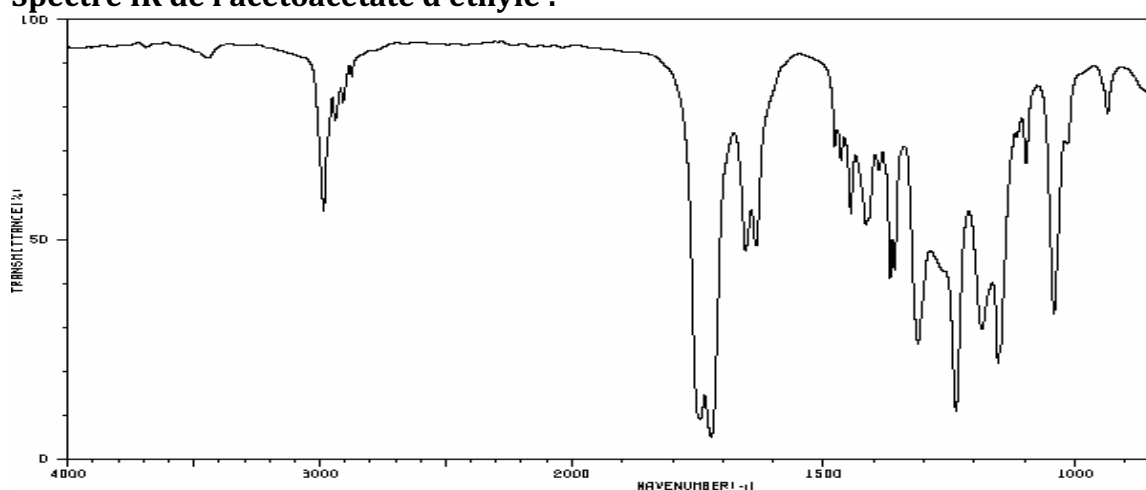
À l'état liquide, l'eau, non miscible au toluène et plus dense que lui, tombe alors progressivement au fond du tube décanteur. Le toluène déborde du tube décanteur et est ainsi recyclé dans le ballon.

Les graduations du tube décanteur permettent de mesurer en temps réel la quantité d'eau récupérée.

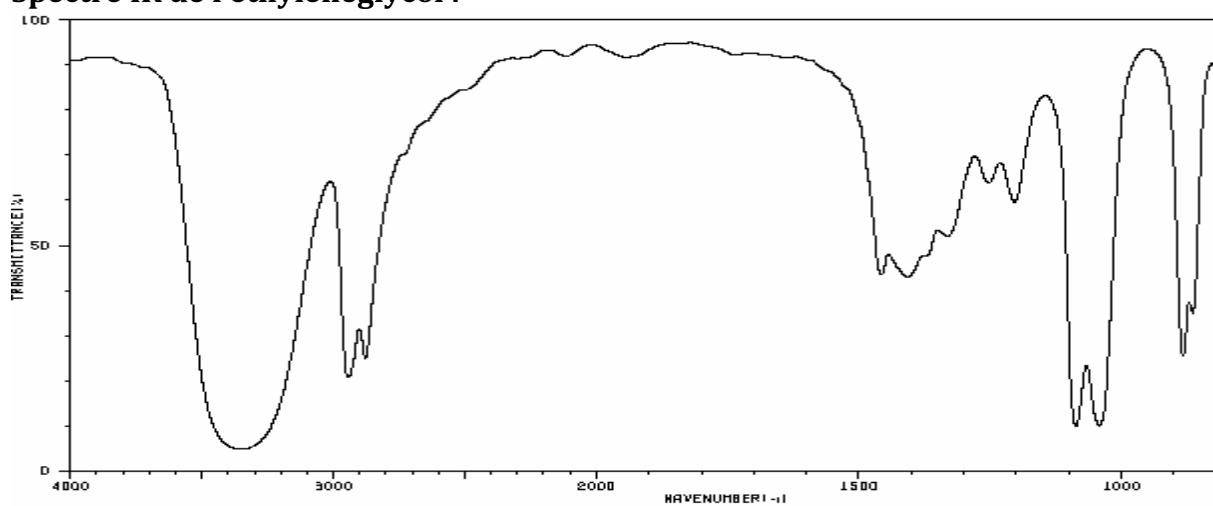
Dans le cas où le tube décanteur serait plein, on peut ouvrir le robinet et soutirer une certaine quantité d'eau afin de poursuivre le processus.

ANNEXE : spectres IR des réactifs A et B

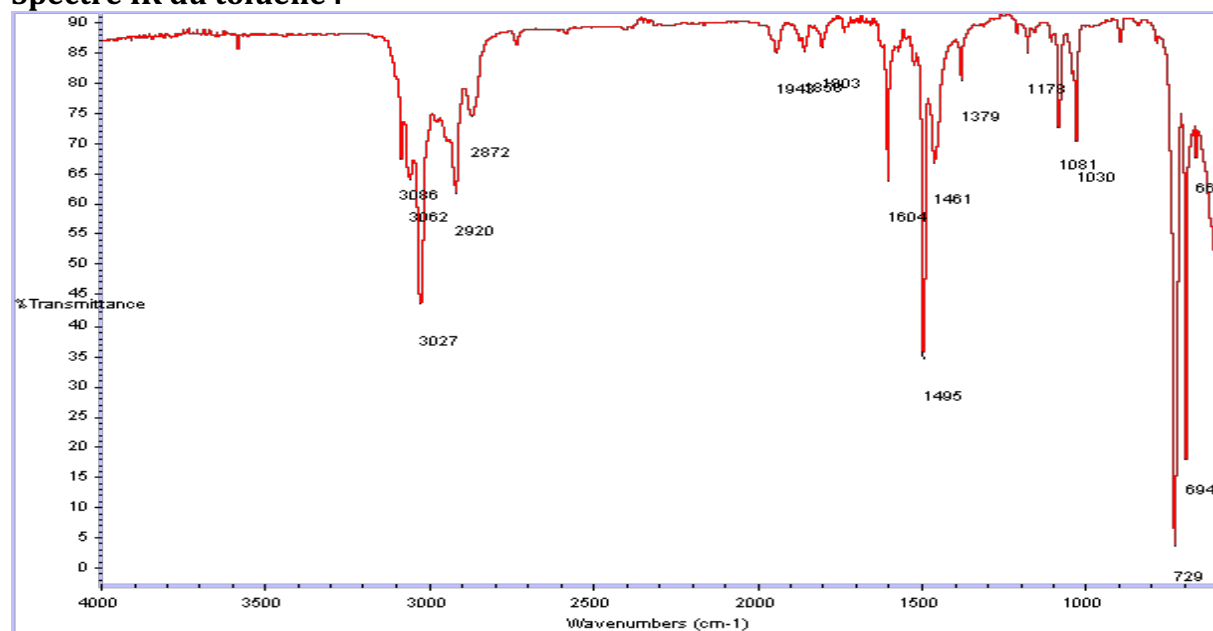
Spectre IR de l'acétoacétate d'éthyle :



Spectre IR de l'éthylèneglycol :



Spectre IR du toluène :



NOM :

Grille d'évaluation TP n°9

Compétences générales		A	B	C	D
S'approprier	Définir les objectifs et en déduire une problématique d'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 Faire ressortir les résultats les plus importants, par exemple en les encadrant Utiliser un vocabulaire scientifique précis				

Capacités spécifiques
Relever les indications sur le risque associé au prélèvement, à l'utilisation et au rejet des produits chimiques Développer une attitude autonome dans la prévention des risques Choisir des quantités de matière appropriées lors d'une synthèse en plusieurs étapes Mesurer des volumes avec le matériel adapté à la précision requise 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 Réaliser et réguler une addition au goutte à goutte Réaliser une hydrolyse acide en toute sécurité Réaliser une extraction liquide-liquide Identifier la nature des phases dans une ampoule à décanter 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 une filtration simple Réaliser une filtration sous pression réduite, avec lavage et essorage du solide Expliquer et mettre en œuvre la technique de la recristallisation Justifier le choix d'un solvant de recristallisation et la quantité mise en œuvre Mesurer une température de fusion avec un banc Kofler Réaliser une chromatographie sur couche mince (CCM) Déterminer le rendement d'une synthèse Utiliser une table de fréquences pour analyser un spectre IR

Note :	
---------------	--