

EXPÉRIENCES

TRAVAUX PRATIQUES DE CHIMIE

ORGANIQUE ET INORGANIQUE

CHM-302

Hiver 2013

Dates et sujets des expériences

Cours : heures à confirmer avec Jean Marc Chapuzet

Date	Heure	Sujet	Local
Lundi 14 janvier	14h30-16h20	cours de préparation	D7-3021
Vendredi 18 janvier	13h30-17h00	cours de préparation	D7-3021
Lundi 21 janvier	14h30-16h20	cours de préparation	D7-3021
Vendredi 25 janvier	13h30-17h00	cours de préparation	D7-3021
Lundi 28 janvier	14h30-16h20		D7-3021
Lundi 4 février	14h30-16h20		D7-3021
Lundi 11 février	14h30-16h20		D7-3021
Lundi 18 février	14h30-16h20		D7-3021
Lundi 25 février	14h30-16h20		D7-3021
Lundi 11 mars	14h30-16h20		D7-3021
Lundi 18 mars	14h30-16h20		D7-3021
Lundi 25 mars	14h30-16h20		D7-3021
Lundi 08 avril	14h30-16h20	Séance de révision	D7-3021

Laboratoires (les jeudis et vendredis):

Groupe 1 (chimie) je. de 8h30 à 16h20

Groupe 2 (biochimie) ve. de 8h30 à 16h20

Semaine	Expérience	Sujet	Locaux
28 janvier	1	RMN, IR et autres	D1-3013/D1-3016
04 février	2	Recristallisation	D1-3013/D1-3016
11 février	3	Distillation	D1-3013/D1-3016
18 février	4	Séparation	D1-3013/D1-3016
25 février	4 suite	Séparation	D1-3013/D1-3016
11 mars	5	Estérification	D1-3013/D1-3016
18 mars	6	Synthèse	D1-3013/D1-3016
25 mars		Lavage de vaisselle	D1-3013/D1-3016

Expérience 1

Découverte du laboratoire ; analyses IR, RMN et CCM

Durée: 6 heures

Objectifs : Rencontrer les intervenants (démonstrateurs, Michel Trottier et Alain Despots); se familiariser avec les laboratoires (éléments de sécurité, liste de matériel, balances...); se servir des appareils d'analyse à disposition (point de fusion...); analyse d'un spectre IR et RMN.

Introduction :

- 1) Présentation des intervenants
 - a. Michel Trottier (commande des produits, CPV, HPLC)
 - b. Alain Despots (matériel de laboratoire, IR)
 - c. Démonstrateurs
 - i. Samuel Aubert-Nicol (Labo Spino, local D1-2121, tél.: poste #63877 ; Samuel.Aubert-Nicol@USherbrooke.ca).
 - ii. Nicolas Dalmasso (Labo Bélanger, local D2-2076, tél.: poste #63700 Nicolas.Dalmasso@USherbrooke.ca).
 - iii. Loïc Donato (Labo Zysman-Colman, local D1-2111, tél.: poste #62006; Loic.Donato@USherbrooke.ca).
 - iv. Alain Ménard (Labo Legault, local D2-2076, tél.: poste #63700; Alain.Menard@USherbrooke.ca).
 - v. Clarisse Tourbillon (Labo Zysman-Colman, local D1-2111, tél.: poste #62006; Clarisse.Tourbillon@USherbrooke.ca).
 - vi. Sloane Évariste (Labo Zysman-Colman, local D1-2111, tél.: poste #62006; Sloane.Evariste@USherbrooke.ca).
- 2) Rappel des éléments de sécurité dans un labo :
 - a. On marche! (pas de course, saut, etc.)
 - b. Pas de boisson ou nourriture à l'intérieur du laboratoire!
 - c. Port d'un sarrau, d'un pantalon, de lunettes de sécurité et de souliers fermés (pas de sandales).
 - d. Port de gants (nitriles ou néoprène).
 - e. Le port du sarrau et des gants n'est pas autorisé dans les endroits communs (ex : toilettes, cafétérias, salle de classe, salle d'ordinateur).
 - f. Travail sous la hotte le plus possible.
 - g. Connaître les emplacements des douches oculaires et corporelles, extincteurs, trousse de premiers soins et connaître le SIMDUT sur les produits utilisés.

- h. Récupération des solvants organiques (halogénés et non-halogénés), phases aqueuses, déchets solides, silice, pipettes, CCM, verre brisé, etc.
 - i. Propreté des lieux (balances, hottes, «bench»).
 - j. En cas d'accident : demandez l'aide du professeur, du démonstrateur ou d'un collègue (**811 si c'est majeur...**)
- 3) Visite rapide du labo
- a. Lavabos, étuves, mantes chauffantes, solvants, chariot, balances, pompes mécaniques, appareils de points de fusion, IR, RMN, UV (pour CCM).
 - b. Machine à glace (grand labo : D7-3013)
 - c. Hotte (tuyaux pour l'eau, air, rhéostats)
 - d. Flacons laveurs (Acétate d'éthyle, Hexane, H₂O, Acétone, Éther diéthylique)
- 4) Système de rangement de la vaisselle (pinces technico, rodage 14 (feuille verte))
- 5) Début de l'expérience et des ateliers avec votre démonstrateur

Ateliers avec votre démonstrateur :

- 1) Comment chercher dans le catalogue Aldrich (CAS, formule, nom, #).
- 2) Comment utiliser les balances (nacelles) et comment les nettoyer.
- 3) Comment utiliser les évaporateurs rotatifs (rodages de ballons, adaptateurs, bulle rotavap, nettoyage, attention au vide!!!) et comment utiliser la pompe à vide :
 - Attacher son ballon avec une clip, si nécessaire attacher l'adaptateur avec une clip aussi.
 - Fermer le robinet sur le rotavap.
 - Partir la rotation du ballon.
 - Ouvrir l'eau du réfrigérant.
 - Ouvrir le vide à côté de la hotte.
 - Quand il ne semble plus rester de liquide, arrêter le rotavap en faisant les mêmes étapes en ordre inverse! Ne pas laisser le vide sur un rotavap ouvert, cela prive les collègues de vide !
- 4) Comment faire des capillaires et comment faire une CCM (préparation de la chambre à élution, plaque chauffante, révélateurs chimiques).
- 5) Comment prendre un point de fusion.
- 6) Comment préparer votre échantillon pour l'IR et prendre un IR.

- 7) Comment interpréter en détails (δ , calcul de J, multiplicité) des spectres RMN ^1H
- 8) Comment manipuler l'appareil de spectroscopie infra rouge et à lire les spectres infra rouges
- 9) Visite du RMN.

Expérience :

Sécurité :

4-hydroxybenzoate de méthyle : irritant ([MSDS-anglais](#))
éther diéthylique ([MSDS-anglais](#)), *hexanes* ([MSDS-anglais](#)) et *acétate d'éthyle* ([MSDS-anglais](#)) : volatils, inflammables et toxiques

Matières premières : 100 mg de 4-hydroxybenzoate de méthyle
20 mL de éther diéthylique

Matériel :

- Spatule (dans votre kit)
- Ballon de 50 mL ou autre (dans une des tables)
- Adapteur...seulement au besoin (dans une des tables)
- Clip de sécurité (dans une des tables)
- Cylindre gradué de 10 mL (dans une des tables)
- Pipettes pasteurs (sur les tables)
- Poires (dans votre kit)
- Vial (dans votre kit)
- Pour la CCM :
 - Capillaires (votre propre fabrication)
 - Bécher de 250 mL (dans une des tables)
 - Verre de montre (dans une des tables)
 - Papier filtre (la table de devant)
 - CCM (chariot)
 - Cylindre gradué de 10 mL pour faire le mélange des solvants (dans une des tables)

Protocole expérimental :

- Dans un ballon **taré**, peser environ 100 mg de 4-hydroxybenzoate de méthyle. Noter la masse exacte.
- Ajouter 10 mL d'éther diéthylique (ou un peu plus), solubiliser le solide.
- Évaporer le solvant à l'évaporateur rotatif
- Sécher le produit à la pompe à vide.
- Peser le résidu et comparer avec la masse de départ. Expliquer la différence s'il y en a une.

- Prendre quelques mg du produit afin de faire l'analyse par CCM (trouver le système de solvant adéquat (mélange AcOEt/Hex) pour avoir un R_f de 0.3 environ)
- Prendre le point de fusion du 4-hydroxybenzoate de méthyle et le comparer avec la valeur théorique trouvée dans le catalogue Aldrich.
- Analyser le spectre IR et RMN ^1H du 4-hydroxybenzoate de méthyle.

Dans le cahier de laboratoire #1 :

Pour ce premier laboratoire d'introduction, les informations suivantes devraient être contenues dans le cahier que vous allez remettre à votre démonstrateur au début de la période suivante:

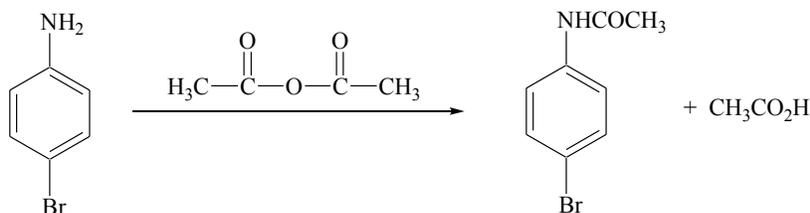
- Protocole
- Masse et variation de masse après évaporation (s'il y a lieu), analyses CCM, point de fusion (litt. et exp.), IR (exp.), RMN (exp.).

Expérience 2

Synthèse d'un amide : le 4-bromoacétanilide. Cristallisation et Recristallisation

Durée: 6 heures

Réaction:



Objectifs : Se familiariser avec les techniques de recristallisation en testant les paramètres importants.

Sécurité:

4-Bromoaniline: toxique, irritant pour la peau et les yeux.

Anhydride acétique: toxique, corrosif, irritant, inflammable.

NaOAc.3H₂O: toxique, irritant

Éthanol: toxique

HCl conc.: très corrosif, très irritant

Charbon activé: inflammable

Note: Travailler sous la hotte !

Matières premières:

4-Bromoaniline: 2.5 g

Anhydride acétique: 2.5 mL

NaOAc.3H₂O: 2.2 g

HCl conc.: 1.3 mL

Éthanol: 50 mL

Charbon activé: une pointe de spatule

Protocole expérimental :

Mesurer une quantité de 2.5 g de 4-bromoaniline avec précision (balance analytique) et déposer la dans un erlenmeyer de 125 mL. Ajouter environ 50 mL d'eau distillée, puis 1.3 mL d'acide chlorhydrique concentré. A l'aide d'un barreau magnétique, compléter la dissolution de l'amine. Réchauffer légèrement au besoin et ajouter encore quelques gouttes d'acide chlorhydrique s'il le faut. Réfléchir aux conséquences d'ajouter trop d'acide chlorhydrique.

Traiter la solution avec du charbon activé (environ une pointe de spatule). Agiter ce mélange hétérogène durant 5 à 10 minutes. Filtrer le tout dans un erlenmeyer de 250 mL en utilisant 2 papiers-filtres flûtés enchâssés l'un dans l'autre et un entonnoir. Si la solution présente encore une forte coloration, répéter le traitement au charbon activé (consulter votre démonstrateur).

Peser 2.2 g d'acétate de sodium et le placer dans un erlenmeyer de 125 mL avec 20 mL d'eau distillée et garder cette solution pour la prochaine opération.

A la solution d'hydrochlorure de 4-bromoanilinium dans un erlenmeyer de 250 mL, sous la hotte, ajouter 2.5 mL d'anhydride acétique, à l'aide d'un cylindre gradué de 10 mL (ou une pipette graduée). Agiter (plaque agitatrice et barreau magnétique) quelques secondes et ajouter rapidement la solution d'acétate de sodium tout en agitant fortement. La réaction étant rapide, on peut observer la précipitation du produit de la réaction.

Agiter la solution durant 10 minutes et placer l'erlenmeyer dans un bain de glace durant 10 minutes pour compléter la précipitation de l'amide formé.

Filtrer le solide sous vide à l'aide d'un entonnoir Büchner (filtre de papier) et d'une fiole à succion fixée avec une pince. Laver le solide sur le filtre avec quelques mL d'eau froide (environ 10-15 mL). Laisser sécher le solide sur le filtre environ 5 minutes. Calculer le rendement en produit brut de la réaction.

Recristallisation: Recristalliser le produit dans l'éthanol ou dans un mélange éthanol-eau. Le produit est plus soluble dans l'éthanol que dans l'eau.

Suggestions: Dans un erlenmeyer (125 mL), dissoudre le produit dans un volume minimum d'éthanol chaud (5 à 10 mL ?). Ajouter lentement de l'eau chaude jusqu'à ce que la solution devienne légèrement trouble. Ajouter alors une ou deux gouttes d'éthanol chaud pour clarifier la solution: cette solution est alors saturée. Laisser cette solution reposer à la température de la pièce durant quelques minutes (formation de cristaux) puis placer l'erlenmeyer dans un bain de glace pour compléter la recristallisation du 4-bromoacétanilide (environ 15 minutes). Observer la formation des cristaux.

Filtrer sous vide le solide blanc cristallin (Büchner, papier filtre, fiole à succion fixée avec une pince). Sécher le produit à l'étuve (~60°C, 30 min): le séchage sera plus rapide si le produit est étalé sur un verre de montre. Mesurer le point de fusion, le poids, les spectres IR et RMN ^1H 400 MHz du produit. Si le point de fusion est plus bas que celui de la littérature, répéter le séchage avant de prendre les spectres. Calculer le rendement de la réaction.

Questions:

- À partir de 10 g de 4-bromoaniline, combien peut-on obtenir de 4-bromoacétanilide si le rendement de la réaction est de 53% ?

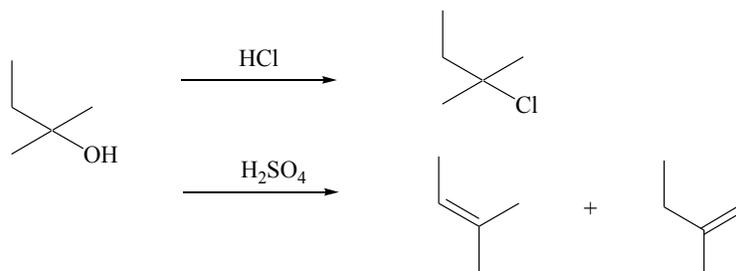
- Pourquoi ajouter de l'acide chlorhydrique lors de la purification de l'amine de départ?
- Pourquoi ajouter du charbon activé ?
- Pourquoi ajouter de l'acétate de sodium ?
- Quelle conclusion peut-on tirer si le point de fusion mesuré est plus faible que celui de la littérature ?
- Expliquer le principe par lequel un solide peut être purifié par recristallisation à un solvant.
- Pourquoi a-t-on parfois recours à la recristallisation à deux solvants.
- Discuter du nombre d'équivalents d'amine, d'acide chlorhydrique, d'acétate de sodium, d'anhydride acétique.

Expérience 3

Synthèse du 2-chloro-2-méthylbutane. Synthèse du 2-méthyl-1-butène et du 2-méthyl-2-butène. Distillation fractionnée et chromatographie en phase gazeuse

Durée: 6 heures

Réaction:



Objectifs :

- Se familiariser avec les techniques de distillation en testant les paramètres importants.
- Effectuer des analyses par chromatographie phase vapeur.
- Déterminer le ratio d'un mélange par RMN ¹H.

Sécurité:

2-Méthylbutan-2-ol : rien à signaler

2-Chloro-2-méthylbutane : narcotique à concentration élevée, irritant

Acide chlorhydrique concentré : très corrosif, très irritant

Acide sulfurique 6M : corrosif

2-Méthyl-2-butène : irritant, liquide inflammable

2-Méthyl-1-butène : liquide inflammable

Note: Travailler sous la hotte !

Matières premières:

Expérience 1

2-Méthylbutan-2-ol : 15 mL

Acide chlorhydrique concentré : 40 mL

Bicarbonate de sodium 10 % : 25 mL

Chlorure de calcium anhydre

Pierres à ébullition

Expérience 2

2-Méthylbutan-2-ol : 9 mL

Acide sulfurique 6 M : 14 mL

Protocole expérimental de l'expérience 1:

Placer 40 mL d'acide chlorhydrique concentré et 15 mL de 2-méthylbutan-2-ol dans une fiole de 125 mL. Ajouter un agitateur magnétique et agiter pendant 15 minutes SOUS LA HOTTE. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Lorsqu'elle est terminée, transférer le mélange réactionnel dans une ampoule à décantation et rincer la fiole avec un peu d'eau. Laisser reposer et retirer la phase aqueuse. Laver la phase organique avec deux portions de 10 mL de bicarbonate de sodium à 10% (attention à la pression!). Placer la solution organique dans un erlenmeyer, sécher sur chlorure de calcium anhydre; agiter de temps en temps. Filtrer par (entonnoir + papier filtre) gravité de façon à ce que le liquide s'écoule dans un ballon taré et sec de 50 mL; ne pas rincer avec un solvant. Peser. Calculer le rendement en produit brut de la réaction. Le produit brut est analysé par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Enregistrer les spectres IR de l'alcool de départ et du produit final. Enregistrer le spectre RMN ^1H 400 MHz du produit final.

Questions:

- Quel est le type de la réaction (mécanisme) réalisée ?
- Aucune extraction n'est réalisée en fin de réaction : pourquoi ?
- Quel l'ordre de sortie des produits sur une colonne non polaire en CPG ?
- Quelle est l'influence de la température du four, de la longueur de la colonne, de la température de l'injecteur sur la qualité de la séparation en CPG ?
- Comment savoir que la réaction est terminée après 15 minutes ?
- Deux sous produits possédant des temps de rétention faibles sont visibles sur le chromatogramme du produit brut. De quels produits s'agit il ? Comment sont ils formés ?

Protocole expérimental de l'expérience 2:



Dans un ballon de 50 mL surmonté d'une colonne à distiller de type Vigreux (montage mono pièce) et placé dans un mélange eau-glace, verser 14 mL d'acide sulfurique 6 M puis ajouter lentement 9 mL de 2-méthylbutan-2-ol sous agitation. Compléter le montage à distillation (mante chauffante,

réfrigérant etc..) en plaçant un vial récepteur dans la glace (voir photo ci-dessous).

Procéder à la distillation des hydrocarbures (30-43 °C). Le rendement en produit est calculé. Le mélange d'hydrocarbures obtenu est analysé par chromatographie en phase gazeuse dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment. Le spectre IR et RMN ^1H 400 MHz du mélange sont enregistrés.

Questions:

- Quel est le type de la réaction (mécanisme) réalisée ?
- Aucune extraction n'est réalisée en fin de réaction : pourquoi ?
- Discuter de la proportion des deux hydrocarbures obtenus.
- Discuter de l'ordre de sortie des deux hydrocarbures en CPG.
- Pourquoi le vial récepteur est-il placé dans la glace ?
- À la lumière des résultats de l'expérience 2, analyser de nouveau le chromatogramme obtenu à la fin de l'expérience 1.

Expérience 4

Séparation d'un mélange de deux inconnus par extraction liquide-liquide-Chromatographie éclair sur gel de silice

Durée: 2x 6 heures

Les mélanges d'inconnus sont constitués de deux produits organiques (2 x 750 mg) qui sont soit:

- deux produits neutres
- un produit acide et un produit neutre
- un produit basique et un produit neutre

Objectifs :

Se familiariser avec les techniques d'extraction liquide-liquide, d'extraction acide-base, de chromatographie sur colonne et de caractérisation (IR, RMN, CCM, point de fusion si c'est un solide).

Sécurité:

Éther diéthylique, hexanes et acétate d'éthyle: très volatils, très inflammables et toxiques

Acide chlorhydrique 1 M et 25 %: corrosifs

Hydroxyde de sodium 1 M et 25 %: corrosifs

Plusieurs inconnus sont toxiques

Travailler sous la hotte !

Matières premières:

<i>Mélange d'inconnus</i>	1.5 g	<i>Hexanes</i>	500 mL
<i>Éther diéthylique</i>	400 mL	<i>Acétate d'éthyle</i>	200 mL
<i>Acide chlorhydrique 1 M</i>	100 mL	<i>Acide chlorhydrique 25 %</i>	50 mL
<i>Hydroxyde de sodium 1 M</i>	100 mL	<i>Hydroxyde de sodium 25 %</i>	50 mL

Protocole expérimental :

1. Séparation des constituants du mélange

Dissoudre le mélange contenant 750 mg de chacun des deux inconnus dans environ 100 mL d'éther diéthylique. Si la dissolution est difficile ou incomplète, ajouter de l'éther diéthylique jusqu'au passage complet des produits en solution.

Placer cette solution dans une ampoule à décantation. Procéder à l'extraction avec 50 mL de la solution d'acide chlorhydrique 1 M. Séparer la phase acide et faire une deuxième extraction avec 50 mL de la solution d'acide chlorhydrique 1 M. Réunir les deux phases acides et les conserver pour procéder plus tard à la neutralisation du produit basique (**si présent**).

Extraire la phase organique deux fois (2 x 50 mL) avec une solution aqueuse basique d'hydroxyde de sodium 1 M. Réunir les deux phases aqueuses basiques et les conserver pour procéder plus tard à la neutralisation du produit acide (**si présent**).

2. Isolation du ou des produits neutres

Dans l'ampoule à décantation, laver la phase organique avec 50 mL d'eau puis verser dans un erlenmeyer. Sécher sur du sulfate de magnésium anhydre et filtrer. Évaporer la solution sur l'évaporateur rotatif. Après évaporation, prendre le poids du résidu et faire une CCM. Si cette phase contient deux produits, les séparer par chromatographie éclair sur gel de silice. Pour éviter toute méprise, conserver vos deux phases aqueuses (acide et basique). **En laboratoire on ne jette rien avant d'avoir fini.** Si après évaporation, la phase étherée ne contient qu'un seul produit, celui-ci est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice. Après purification, prendre le spectre IR et RMN ^1H 400 MHz pour identification. Le point de fusion est mesuré lorsque cela est possible.

3. Isolation du produit basique

À la phase aqueuse acide, ajouter une solution d'hydroxyde de sodium 25 % jusqu'à obtention d'une solution résultante nettement basique (pH \approx 12 à 14). Si le produit précipite sous forme solide, s'assurer de le dissoudre avec de l'éther avant de le placer dans l'ampoule à décantation. Transférer le tout dans une ampoule à décantation en n'omettant pas de bien rincer l'erien avec de l'eau et de l'éther. Ajouter ces liquides de rinçage dans l'ampoule. Ajouter alors 100 mL d'éther et séparer les phases. La phase aqueuse est remise dans l'ampoule et l'extraction est réalisée une seconde fois avec 50 mL d'éther supplémentaires. La phase étherée après traitement avec 50 mL d'eau dans l'ampoule à décantation, est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée pour isoler le produit basique. Vérifier la qualité du produit par CCM, le peser et prendre les spectres IR et RMN ^1H 400 MHz pour identification. Le point de fusion est mesuré lorsque cela est possible.

4. Isolation du produit acide

La solution aqueuse basique est traitée avec de l'acide chlorhydrique 25 % jusqu'à obtention d'un milieu nettement acide (pH \approx 1). Si le produit acide précipite dans l'erienmeyer, le dissoudre dans ce même récipient en ajoutant de l'éther. S'assurer de la dissolution complète et transférer le tout dans une ampoule à décantation. Ajouter 100 mL d'éther et séparer les deux phases. La phase aqueuse est extraite avec 50 mL d'éther supplémentaires. Les phases étherées sont réunies et sont traitées avec 50 mL d'eau dans l'ampoule à décantation. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée. Vérifier la qualité du produit obtenu par

CCM, le peser et prendre les spectres IR et RMN ^1H 400 MHz pour identification. Le point de fusion est mesuré lorsque cela est possible.

Questions:

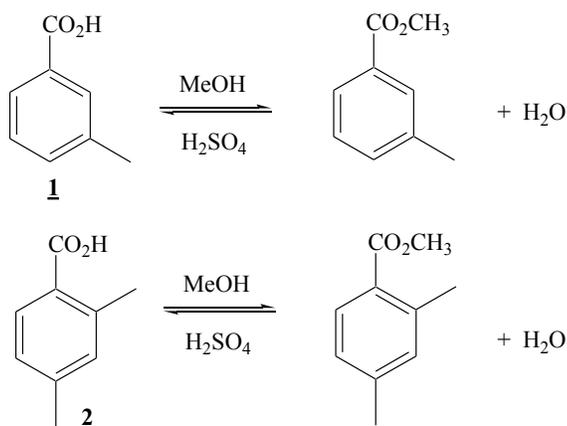
- Quel est le Pka des couples acide-base suivants : $\text{RNH}_3^+ / \text{RNH}_2$, $\text{RCO}_2\text{H} / \text{RCO}_2^-$, $\text{H}_3\text{O}^+ / \text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_2\text{O} / \text{OH}^-$, $\text{ROH}_2^+ / \text{ROH}$, ROH / RO^-
- Classez les produits suivants par ordre de polarité croissante :
n-hexane, éthanol, éther diéthylique, acétone, acide acétique
- Pourquoi utiliser un minimum de solvant pour dissoudre le produit et l'introduire sur la colonne de chromatographie ?
- La qualité de la séparation est-elle reliée à la hauteur de la colonne d'adsorbant ?
- La qualité de la séparation est-elle reliée au rapport adsorbant / poids de produit brut à séparer ?
- Le produit qui migre le moins rapidement sur une CCM sortira-t-il en premier lors d'une chromatographie sur colonne avec le même solvant ?
- Peut-on séparer de grandes quantités (mg, g, kg ?) de produits par la méthode de chromatographie sur colonne ?

Expérience 5

Estérification de Fischer: synthèse du 3-méthyl benzoate de méthyle ou du 2,4-diméthyle benzoate de méthyle- Distillation sous pression réduite

Durée: 6 heures

Réaction:



Objectifs : Se familiariser avec les techniques de distillation sous pression réduite, d'extraction acide-base et de caractérisation (CCM, HPLC, IR, RMN).

Sécurité:

Acide sulfurique concentré: très corrosif

Acide sulfurique 10N: corrosif

Acétate d'éthyle: volatil, inflammable

Méthanol : inflammable, toxique

Matières premières:

Acide 3-méthyl benzoïque : 2.3 g **ou** *acide 2,4-diméthyl benzoïque :* 2.5 g

Méthanol: 50 mL

Acide sulfurique conc.: 3.0 mL

Acide sulfurique 10 N: 5-10 mL

Carbonate de sodium, 5%: ~ 60 mL

Acétate d'éthyle : 175 mL

Sulfate de magnésium anhydre :

Protocole expérimental :

Dans un ballon de 250 mL muni d'un barreau magnétique, on place 50 mL de méthanol et 2.3 g d'acide 3-méthyl benzoïque (biochimistes) ou 2.5 g d'acide 2,4-diméthyl benzoïque (BES et chimistes). L'acide sulfurique concentré (3.0 mL) est ajouté lentement sous agitation, avec une pipette Pasteur. Le ballon réactionnel est surmonté d'un réfrigérant et le mélange est porté au reflux pendant 1h30 (suivi par CCM).

Lorsque la réaction est terminée ou après un maximum de 1h30 de reflux, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif et le solide obtenu est dissout dans environ 75 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 portions (20 mL) de Na₂CO₃ 5%, une portion (20 mL) d'eau puis est mise de côté. La phase aqueuse basique de lavage est extraite avec 2 portions (25 mL) d'acétate d'éthyle. Les phases aqueuses basiques sont conservées pour un traitement ultérieur*. Les phases organiques (acétate d'éthyle) sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrées sous vide (évaporateur rotatif) dans un ballon préalablement pesé. Le rendement en produit brut est calculé.

Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite (P = 20 mm Hg) en regroupant le produit de plusieurs étudiants. N'oubliez pas de noter la température d'ébullition ! Le produit purifié est pesé et le rendement en produit isolé est calculé. Le spectre IR et le spectre RMN ¹H 400 MHz sont enregistrés.

** La phase aqueuse basique est acidifiée (H₂SO₄ 10 N, 5 à 10 mL, pH~2, dégagement important de CO₂) et extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 25 mL). Après lavage, séchage avec du sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant, on détermine le poids du produit brut récupéré et on analyse par CCM en comparant avec l'acide carboxylique de départ.*

Questions:

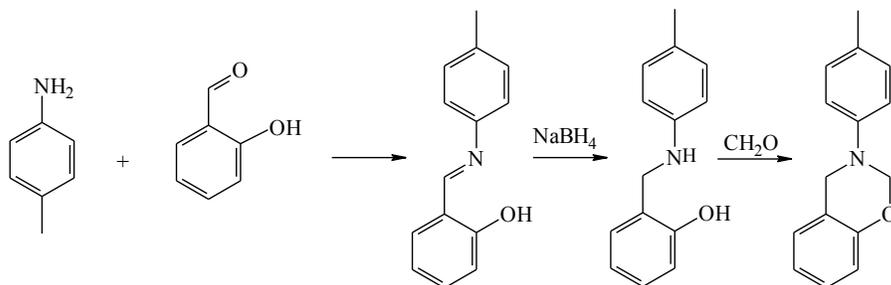
- Pourquoi ajouter de l'acide sulfurique ? Est il un catalyseur dans cette réaction ?
- Quel est le réactif en excès ? Pourquoi cet excès ?
- Pourquoi chauffer le mélange réactionnel à reflux ?
- Pourquoi laver la phase organique avec la solution aqueuse de carbonate de sodium?
- La température d'ébullition du 3-méthyl benzoate de méthyle est de 220°C à la pression atmosphérique, évaluer, à l'aide du nomogramme T/P, la température d'ébullition sous une pression de 20 mm Hg..
- Comment distinguer en IR l'alcool de départ et l'ester formé ?
- Comment distinguer en IR l'acide de départ et l'ester formé ?
- Écrire un protocole expérimental débutant par la basification du milieu réactionnel lorsque la réaction est terminée et prévoyant également la récupération des acides non réagit.
- Calculer le rendement corrigé de la réaction, c'est-à-dire en tenant compte de la quantité d'acide carboxylique récupéré (si la réaction est incomplète).

Expérience 6

Synthèse de la 1,4-dihydrobenzoxazine

Durée: 5 heures

Réaction:



Objectifs :

- Réaliser une synthèse multi étape en version semi micro d'un composé présentant des activités biologiques;
- Préparer une imine;
- Réaliser une réduction avec NaBH_4 de l'imine préparée;
- Réaliser une réaction de Mannich.

Références:

A. Novelli, P. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59, 2259. DOI: 10.1021/ja01290a043.
M.N. Iskander; P.R. Andrews, *J. Chem. Educ.*, **1985**, 62, 913. DOI: 10.1021/ed062p913.

Sécurité:

1-amino-4-méthylbenzène: agent cancérogène, volatil, toxique

2-hydroxybenzaldéhyde: toxique, irritant

Paraformaldéhyde: agent cancérogène

Borohydrure de sodium: corrosif, inflammable

Hydroxyde de potassium: corrosif

Méthanol anhydre: liquide toxique, inflammable

Matières premières:

1-amino-4-méthylbenzène: 440 mg

2-hydroxybenzaldéhyde: 500 mg (0.45 mL)

Méthanol anhydre: 30 mL

Paraformaldéhyde: 84 mg

Hydroxyde de potassium: 50 mg

Borohydrure de sodium: 60 mg

Protocole expérimental :

1. Étape 1: Formation de l'imine

Dans un ballon rodé de 10 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un septum, introduire 440 mg (4.1 mmoles) de 1-amino-4-méthylbenzène et 5 mL de méthanol anhydre à l'aide d'une seringue. Additionner goutte à goutte 500 mg (0.45 mL; 4.1 mmoles) de 2-hydroxybenzaldéhyde à l'aide d'une seringue. Agiter le mélange à température ambiante pendant 10 minutes. Au bout de quelques minutes, il apparaît un solide de couleur jaune. Les cristaux sont récupérés par filtration de la solution sur un petit Büchner, puis lavés avec quelques gouttes de méthanol froid.

Note: Afin de récupérer la totalité du solide, il peut être nécessaire d'effectuer une seconde filtration. Le point de fusion est mesuré et le rendement est calculé. Un échantillon du produit est conservé pour le suivi de l'étape 2 et pour faire une CCM en fin de journée.

2. Étape 2: Réduction de l'imine en amine

Attention, utiliser la totalité de l'imine produite. Ajuster la quantité de NaBH_4 en fonction du protocole suivant. 600 mg (2.8 mmoles) d'imine dans 3 mL de méthanol anhydre sont agités dans un ballon de 10 mL (pas de septum), muni d'un barreau aimanté et placé dans un cristalliseur contenant un mélange eau-glace. On additionne alors 60 mg (1.6 mmoles) de borohydrure de sodium à l'aide d'une petite spatule. Après 5 minutes d'agitation, la couleur jaune disparaît et un précipité blanc se forme. Le solide est récupéré sur Büchner et lavé avec du méthanol froid. Le point de fusion est mesuré et le rendement est calculé. Un échantillon du produit est conservé pour le suivi de l'étape 3 et pour faire une CCM en fin de journée.

3. Étape 3: Réaction de Mannich

Attention, utiliser la totalité de l'amine produite. Ajuster la quantité de paraformaldéhyde en fonction du protocole suivant. Dans un erlenmeyer de 50 mL contenant 10 mL de méthanol, ajouter 50 mg d'hydroxyde de potassium et agiter.

Dans un ballon de 10 mL, introduire 84 mg de paraformaldéhyde et 2 mL de la solution d'hydroxyde de potassium dans le méthanol. Agiter quelques instants à température ambiante. Ajouter 350 mg (1.4 mmoles) d'amine. Surmonter le ballon d'un réfrigérant et porter le mélange au reflux pendant 15 minutes environ (il faut que tout le solide ait disparu et que la solution devienne limpide). Évaporer alors le solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif: un solide apparaît. Il s'agit de la 3-(*p*-méthylphényl)-1,3-dihydrobenzoxazine. Le produit peut être purifié par recristallisation dans de l'éthanol ou par chromatographie éclair. Après purification le point de fusion est mesuré, le rendement est calculé, les spectres IR et RMN ^1H 400 MHz sont enregistrés.

Questions de préparation:

Pour chacune des trois réactions :

- Mécanismes des réactions mises en jeu.

- Mettez au point le suivi de chacune des trois réactions effectuées.

Première partie :

- Pourquoi n'a-t-on pas besoin d'activer le carbonyle (par un acide de Brønsted ou de Lewis) pour qu'il réagisse avec l'amine ?
- La formation de l'imine est-elle à l'équilibre ? Pourquoi ?
- Comment peut-on déplacer un équilibre (avec formation d'eau) ?
- Pourquoi l'imine est-elle colorée?

Deuxième partie :

- Discuter du nombre d'équivalents de NaBH_4 utilisés.
- Comparer NaBH_4 et LiAlH_4 d'un point de vue expérimental.
- Discuter de la décoloration observée.

Troisième partie :

- Comment le paraformaldéhyde restitue-t-il le formaldéhyde dans la réaction effectuée?
- Discuter des deux possibilités pour la réaction de cyclisation.
- Laquelle favorisez vous ? Pourquoi ?