



Travaux Pratiques
Chimie Préparative I (Bachelor, semestre 5)

Prof. Nicolai Cramer

Année académique 2024 – 2025
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

Travaux Pratiques

Chimie Préparative I

Manuel destiné aux étudiants chimistes et ingénieurs chimistes de l'EPFL (3ème année).

Enseignants

Prof. Nicolai Cramer
Nicolai.Cramer@epfl.ch
<https://www.epfl.ch/labs/lcsa/>

Institut des Sciences et Ingénierie Chimiques
Laboratoire de Catalyse et Synthèse Asymétrique
EPFL – BCH
1015 Lausanne

Présentation du programme



I- Programme

Le programme se veut progressif, avec des difficultés pratiques et théoriques croissantes, de manière à ce que l'étudiant acquière un niveau satisfaisant lui permettant d'aborder au mieux les travaux pratiques avancés ayant lieu en 4^{ème} année ainsi que son futur métier de chimiste. L'objectif de cette formation pratique est d'être capable de réaliser une réaction de chimie organique, d'isoler, de purifier et d'identifier le(s) produit(s) de cette réaction.

Le programme se divise en quatre parties principales :

- Synthèse monostade
- Synthèse multistade
- Initiation aux méthodes d'analyse de produits de synthèse (RMN, IR, masse)

II- Présentation des expériences à réaliser

II.3- Synthèse monostade et Synthèse multistade (Chimie Préparative I)

Les réactions de base étudiées lors du semestre 3 (Chimie Organique, TP) sont complétées par des synthèses monostades. Une synthèse multistade comportant 3 étapes est proposée à chaque étudiant. Cet exercice représente la dernière phase d'apprentissage et doit permettre à l'étudiant de mettre en pratique les connaissances acquises précédemment. Il doit rendre un échantillon de chaque intermédiaire (analysé par l'étudiant puis contrôlé par l'assistant), le produit final de la synthèse ainsi qu'un rapport écrit.

II.4- Méthodes d'analyse (Chimie Préparative I)

Un instrument de RMN est à la disposition des étudiants dans les locaux de travaux pratiques pour permettre de vérifier la structure chimique des produits obtenus et d'évaluer leur pureté. Les étudiants recevront une formation pour utiliser l'instrument au début du semestre.

Une caractérisation plus complète est effectuée sur un produit de synthèse monostade ou un intermédiaire de la synthèse multistade. Les assistants définissent le produit qui sera analysé par:

- RMN ^1H et ^{13}C
- Spectroscopie IR
- Spectrométrie de masse

Ces techniques d'analyse seront présentées brièvement aux étudiants par les responsables des services d'analyse et les spectres seront enregistrés avec l'aide des assistants.

La sécurité au laboratoire de chimie préparative



I- Introduction

Lorsque vous travaillez dans un laboratoire de chimie préparative, votre première préoccupation doit être de repérer les dispositifs de sécurité du local (extincteurs, issues de secours, couverture anti-feu, douchettes rince-œil, sable) et de vous munir du matériel de protection individuel.

Matériel de protection individuelle :

- chaussures fermées
- blouse en coton
- lunettes de protection
- gants
- pantalons longs

Dispositifs de sécurité

- Issues de secours : portes donnant sur le couloir et portes donnant sur le balcon. Ne jamais entreposer de matériel devant ces issues.
- Extincteurs à CO₂ : à l'entrée des labos, près de la porte
- Bacs à sable : à l'entrée des labos, près de la porte et à proximité des chapelles
- Couvertures anti-feu : au dessus des évier se trouvant à l'entrée des labos
- Rince-œil : dispositif spécial installé sur les robinets des évier

Prendre connaissance de l'expérience à réaliser

Rappelez vous que vous travaillerez avec du matériel et des produits qui peuvent être dangereux. Avant de commencer n'importe quelle expérience, lisez soigneusement le mode opératoire ainsi que les introductions générales qui se trouvent dans les livres de travaux pratiques. Si nécessaire, consultez les livres indiqués ou votre assistant pour connaître la toxicité de substances utilisées.

Quelques bons réflexes importants

Ne mettez jamais vos mains dans aucun produit ou solution, mais utilisez des gants. S'il vous arrive de recevoir un produit sur la peau ou même les habits, lavez immédiatement avec beaucoup d'eau et du savon. Notez quand et avec quoi vous vous êtes souillés et avertissez votre assistant. Il vous donnera éventuellement des indications supplémentaires. Si nécessaire, consultez un médecin. Si c'est l'œil qui est atteint, lavez à l'eau froide abondamment. Une consultation à l'hôpital ophtalmologique est obligatoire. **Les verres de contact sont interdits.**

Gestion des substances chimiques

Faites dans **la chapelle** toute réaction ou réaction mettant en jeu des composés chimiques : réactifs, solvants, catalyseurs. Les déchets ne doivent en aucun cas être éliminés dans **les éviers**. Les solides sont récupérés dans des récipients spéciaux après destruction des substances très réactives. Les solvants, huiles, sont récupérés dans les bidons prévus à cet usage : bidon bleu pour les solvants halogénés (sauf iodés), bidon jaune pour les solvants non halogéné, bidon spécial pour la récupération des acides forts. Les résidus métalliques en poudre et plus particulièrement les catalyseurs d'hydrogénation seront conditionnés dans un flacon spécial contenant de l'eau.

Incidents pouvant se produire

En cas d'incendie, réfléchissez avant d'agir. Ne jetez pas d'eau sur de l'huile enflammée mais étouffez en couvrant le récipient ou bien utilisez l'extincteur à CO_2 . En revanche, n'employez pas de CO_2 ni d'eau sur un feu de métal : Na, Li, Mg etc... , mais étouffez par du sable. **Si un de vos camarades venait à renverser sur lui un solvant enflammé, empêchez-le de courir en tous sens et passez-le sous la douche ou enrobez-le d'une couverture**. Signalez au spécialiste technique chaque fois que vous avez utilisé un **extincteur ou autre matériel de sécurité** afin qu'il puisse le **remplacer**. Soyez toujours prêts à faire face à un incident/un accident en sachant où se trouvent les extincteurs, les douches, les sorties de secours et l'ensemble du matériel de sécurité.

Comportement au laboratoire

Témoigner toujours dans votre travail du sens des responsabilités envers ceux qui vous entourent. Travailler proprement. Si vous avez renversé quelque chose, liquide ou solide, ramassez-le soigneusement aussitôt que possible, en respectant les consignes de sécurité. En faisant preuve de prudence et de bon sens, vous éviterez même les petits accidents inutiles.

II- Substances ou mélanges explosifs ou potentiellement explosifs

- peroxydes
- nitrates
- perchlorates
- composés diazo

- Toute réaction ou opération mettant en jeu des réactifs qui peuvent polymériser rapidement. Par exemple : distillation du produit obtenu par une condensation de Michael sur l'acroléine.

- Tout oxydant (CrO_3 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, KClO_4 , KMnO_4 , HNO_3 etc...) mis en contact avec une substance organique pure.

Sont incompatibles et ne doivent pas être mis en contact :

- **métaux alcalins** avec de l'eau, du CO_2 , du tetrachlorure de carbone et autres hydrocarbures chlorés
- **acide acétique** avec l'acide chromique, l'acide nitrique, l'acide perchlorique, les peroxydes et permanganates, l'éthylène et autres composés hydroxylés
- **acétone** avec mélange sulfonitrique concentré
- **acétylène** avec du cuivre, les halogènes, l'argent, le mercure et leurs composés
- **ammoniaque anhydre** avec le mercure, les halogènes, l'hypochlorite de calcium, HF
- **nitrate d'ammonium** avec les acides, les poudres métalliques, les liquides inflammables les chlorates et nitrates, le soufre et toutes les matières organiques ou combustibles finement divisées
- **aniline** avec l'acide nitrique et l'eau oxygénée
- **chlore brome et iode** avec l'ammoniac, l'acétylène, le butadiène, le butane, l'hydrogène, le carbure de calcium, la térébenthine et les métaux finement divisés
- **chlorates** avec les sels d'ammonium, les acides, les poudres métalliques, le soufre, les substances organiques ou combustibles finement divisées, le charbon
- **acide chromique** avec l'acide acétique, la naphthaline, le camphre, l'alcool, la glycérine, la térébenthine et autres liquides inflammables
- **cyanures** avec les acides
- **eau oxygénée** avec le cuivre, le chrome, le fer et la plupart des métaux et leurs sels, les liquides inflammables et autres matériaux combustibles, l'aniline et le nitrométhane
- **sulfure d'hydrogène** avec l'acide nitrique et les gaz oxydants
- **hydrocarbures** avec le fluore, le chlore, le brome, l'acide chromique et le peroxyde de sodium
- **iode** avec l'acétylène, l'ammoniac etc...

- **mercure** avec l'acétylène, l'acide fulminique l'hydrogène
- **acide nitrique** avec les acides acétiques, chromiques et cyanhydriques, l'aniline, le charbon, le sulfure d'hydrogène, le méthanol, l'éthanol, les matériaux inflammables et tous les matériaux qui se nitrent facilement
- **oxygène** avec les huiles et graisses, l'hydrogène, les liquides, les solides et gaz inflammables
- **acide oxalique** avec l'argent et le mercure
- **acide perchlorique** avec l'anhydride acétique, le bismuth et ses alliages, l'alcool, le papier, le bois et autres matériaux organiques
- **pentoxide de phosphore** avec l'eau
- **permanganate de potassium** avec la glycérine, l'éthylène glycol, le benzaldéhyde et l'acide sulfurique
- **peroxyde de sodium** avec n'importe quelle substance oxydable comme par exemple le méthanol, l'acide acétique glacial, l'anhydride acétique, le benzaldéhyde, le sulfure de carbone, la glycérine l'éthylène glycol, l'acétate d'éthyle, le furfural etc...

III- Substances toxiques ou irritantes

**NE PAS RESPIRER LES VAPEURS - TRAVAILLER DANS LA CHAPELLE
NE JAMAIS ABANDONNER UN FLACON OUVERT**

- halogénures d'alcanes
- **benzène**
- sulfure de carbone
- **sulfate de diméthyle**
- aniline et autres amines aromatiques
- **diazomethane** et autres diazoalcanes
- chlorures et anhydrides d'acides
- acroléine
- cyanures et la plupart des nitriles
- halogénures et oxyhalogénures de phosphore
- phosphines et arsines
- diborane
- oléum et acide chlorosulfonique
- AlCl_3 , SbCl_3 , HCl , HBr , HF , H_2S , HCN , Br_2 , Cl_2

Substances fortement caustiques pour les muqueuses et les yeux

acides et bases organiques et minéraux (même Na_2CO_3)

Br_2

H_2O_2

composés nitroso

uréthanes

phénol

Attention avec le **diméthylsulfoxyde** (DMSO): n'est pas toxique en soi, mais pénètre à travers la peau en entraînant les produits dissous (effet de seringue)

IV- Références

Cette liste ne prétend pas être exhaustive. Elle ne donne que les cas les plus courants. Pour avoir plus de renseignements, consultez:

- A. Keith Furr - Handbook of Laboratory Safety, 5^e éd. 2000, CRC Press

ISBN 9780849325236

- SAX'S - Dangerous Properties of Industrial Materials, John Wiley and Sons

Online ISBN: 9780471701347; DOI: 10.1002/0471701343

V- Destruction des substances très réactives

On ne met jamais à la poubelle ou dans l'évier des substances très réactives sans les avoir auparavant rendues inoffensives par les méthodes suivantes :

Potassium (K) : à jeter par petites pièces dans l'alcool tertibutylique; entre chaque addition, attendre la dissolution; ajouter de l'éthanol; verser dans de l'eau glacée puis neutraliser.

Sodium (Na) : à jeter par petites pièces dans l'éthanol ou l'isopropanol; attendre entre chaque addition que la réaction soit terminée, verser dans de l'eau glacée puis neutraliser.

Sodium en dispersion, NaH , NaNH_2 , organolithiens : à mettre en suspension dans le dioxane ou le tétrahydrofurane; ajouter prudemment de l'éthanol ou de l'isopropanol jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène soit terminé puis verser la solution claire dans de l'eau.

LiAlH_4 : en solution ou en suspension dans l'éther, le tétrahydrofurane ou le dioxane; ajouter lentement l'acétate d'éthyle ou l'acétone puis verser dans de l'eau.

NaBH_4 : à jeter par petites quantités dans de l'eau acidulée.

Alcoolates : à verser dans de l'eau.

Catalyseurs d'hydrogénation à base de platine et palladium : à récupérer séparément, humides dans une bouteille réservée (inflammable à l'état sec).

Autres catalyseurs d'hydrogénation (Nickel de Raney) et poudres métalliques : à conserver sous l'eau dans une bouteille à détrit (inflammable à l'état sec; ce qui peut arriver dans les poubelles).

Cyanures: à oxyder en milieu neutre ou alcalin par KMnO_4 aqueux, par exemple.

Br_2 : additionner goutte à goutte dans une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2M).

VI- Dangers du feu

1. Si un réactif prend feu, éloignez les produits inflammables. Faire attention à ne pas disperser les flammes.
2. Si le feu prend dans un erlenmeyer ou un bécher, l'éteindre avec une plaque de verre ou un plus grand bécher.
3. Ne jamais utiliser un extincteur à CO_2 , pour des feux de métaux alcalins ou d'organométalliques, mais uniquement du sable.

Les brûlures par le feu ou les produits chimiques

1. Empêcher les personnes dont les habits sont en feu de courir, mettez-les sous la douche ou rouler l'accidenté par terre pour éteindre les flammes ou encore l'envelopper dans une couverture.
2. Si la zone brûlée est importante, enlever les habits contaminés.
3. Faire couler de l'eau froide sur l'endroit touché.
4. Si les yeux sont atteints, laver abondamment avec de l'eau. Si nécessaire, couvrir la personne et verser de l'eau sur ses yeux ouverts.
5. Toujours avertir un assistant au moment de l'accident qui décidera alors si les soins médicaux s'avèrent nécessaires.

VII-Règles du laboratoire de chimie préparative

1. Portez **toujours** les lunettes de protection. Ne portez pas de verres de contact dans le labo.
2. Connaissez la place de l'extincteur, du sable, de la douche, de la couverture et de la sortie de secours la plus proche.
3. Dans le laboratoire ne portez que des chaussures qui protègent entièrement les pieds, pas de sandales.
4. Ne mangez pas, ne buvez pas, ne fumez pas dans le labo.
5. Tous les produits chimiques pouvant être dangereux, prenez connaissance des propriétés des réactifs et des solvants (toxicité, inflammabilité, manière de les détruire, etc.) **avant** de les employer. Manipulez tous les produits chimiques dans les chapelles. Ne jamais inhaler les solvants (p. ex. le benzène est cancérigène). Ne jamais mélanger des substances qui forment des mélanges explosifs (p. ex. acide nitrique avec les alcools, les hydrocarbures chlorés avec les métaux alcalins, les oxydants avec les substances organiques, etc.).
6. Ne jamais chauffer de mélange organique en laissant les vapeurs s'échapper. La présence d'un **réfrigérant** est obligatoire.
7. Pour le chauffage d'un mélange organique, il faut utiliser un bain d'huile. La température est contrôlée par un **thermomètre de contact**.
8. Avant de chauffer un système, vérifier si une sortie reste ouverte pour permettre l'expansion de gaz.
9. Avant de verser ou filtrer un solvant organique inflammable, vérifier qu'il n'y a pas de flamme ou d'appareils de chauffage électriques (plaque chauffante, calotte chauffante, etc.) dans le voisinage. L'éther et l'éther de pétrole sont particulièrement inflammables. Travaillez donc avec eux dans une chapelle exempte de dangers d'amorçage. Tout appareil électrique est déconnecté dès qu'on ne l'utilise plus.
10. Avant de porter une solution à ébullition, mettez-y des pierres à distiller ou un agitateur. Si l'ébullition s'arrête, il faut laisser refroidir le mélange avant d'ajouter à nouveau des pierres à distiller. Si, au cours d'une recristallisation, on ajoute un agent adsorbant (p. ex. charbon actif) dans une solution surchauffée on va provoquer un jaillissement de liquide en raison du retard à l'ébullition.

11. N'exposez pas des éthers à l'action conjointe de l'atmosphère et de la lumière. Ils risquent de former des peroxydes, fortement explosifs.

12. Avant de chauffer un bain d'huile à plus de 100°C il faut s'assurer qu'il n'y ait pas d'eau ou d'autres substances dans l'huile. Il faut enlever l'eau en chauffant le bain un peu au-dessus de 100°C et en agitant prudemment avec une baguette en verre. Lorsque le bain est contaminé par des produits chimiques il faut changer l'huile.

13. Les récipients à fond plat sont peu résistants sous vide (p. ex. Erlenmeyer). Mettre sous vide uniquement des récipients appropriés (p. ex. ballons, tubes de Schlenk, fioles à vide) en parfait état. Les brèches, raies et étoiles peuvent provoquer des implosions.

14. Travailler avec les appareillages sous vide dans la chapelle. Protégez-vous en baissant l'écran (la vitre) de la chapelle. Un dessicateur peut se briser (avec comme résultat un dangereux éclatement si on le place trop brusquement sur la table ou si l'on a oublié de nettoyer soigneusement ses parties rodées). Il faut le refermer immédiatement après l'avoir regraissé.

15. Pour enfiler un tube de verre ou un thermomètre dans un bouchon, ne forcez jamais sur la verrerie. Protégez-vous les mains lorsque vous manipulez des tubes ou tiges de verre. Tenir ces tubes le plus près possible du tube caoutchouc (ou du bouchon) pour éviter les coupures profondes en cas de bris.

16. Il est interdit d'éliminer des produits chimiques ou tout matériel contaminé par des produits chimiques dans les éviers ou les poubelles ordinaires.

VIII- Ou trouver les informations sur les propriétés d'une substance chimique?

La fiche de données de sécurité (Safety Data Sheet, SDS; Material Safety Data Sheet, MSDS) contient les données relatives aux propriétés d'une substance chimique: propriétés physiques, toxicité, effets sur la santé, réactivité, recommandations pour le stockage et l'élimination, équipement de protection nécessaire lors de l'utilisation, mesures d'aide d'urgence. Ces fiches constituent un élément important de la santé et sécurité au travail, pour les utilisateurs de produits chimiques et pour ceux qui traitent les déchets issus de ces produits. Elles permettent également, en amont, d'adapter le protocole opératoire en fonction des risques.

Ces fiches sont délivrées par les fournisseurs de produits chimiques (ex: Sigma-Aldrich, <http://www.sigmaaldrich.com/safety-center.html>).

IX- Fiche de toxicité pour les travaux pratiques

Elle a pour but de s'assurer:

- 1) que tout le monde sache quelle réaction est en cours dans une chapelle, afin de pouvoir intervenir efficacement en cas de danger.
- 2) que l'étudiant a calculé correctement le nombre d'équivalents de chaque réactif.
- 3) que l'étudiant a pris conscience des dangers inhérents à la manipulation qu'il entreprend.
- 4) que l'étudiant a compris les protocoles opératoires et les mesures de sécurité adaptées aux propriétés des produits chimiques utilisés dans l'expérience

La fiche de toxicité est une feuille polycopiée que l'étudiant doit remplir complètement et faire signer par l'assistant **avant de pouvoir commencer la réaction**. Cette fiche sera normalement fixée sur la vitre de la chapelle, à côté de la réaction, de manière très apparente. Elle sera ensuite rendue à l'assistant avec le rapport. Toutes les rubriques doivent être remplies, y compris pour les solvants.

Fiche de toxicité

Nom, prénom :

Date :

Reaction (indiquer les réactifs, les produits, les solvants et les conditions)

Nomenclature					
Quantités (m ou v)					
Nombre de mmol					
Nombre d'éq.					
Inflammabilité					
Toxicité					
Irritation de la peau					
Danger inhalation					
Cancérigène					

Signature de l'assistant :

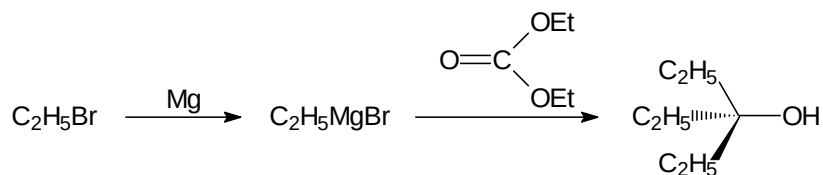
EXEMPLE :

FICHE DE TOXICITE

NOM : _____

DATE : _____

REACTION : (indiquer tous les produits, y compris solvant, catalyseur, etc)



solvant: éther

NOMENCLATURE :	bromoéthane	Mg	EtMgBr	carbonate de diéthyle	3-éthyl-3-pentanol	éther
QUANTITES :	16 g (11 ml)	3.6 g		5.2 g (5.3 ml)	(5.1 g)	
NOMBRE DE MILLIMOLÉES :	147	150	(147)	44	(44)	
INFLAMMABILITE :	-	+	+	++	+	+++
TOXICITE :	++	-	+	+		+
IRRITATION DE LA PEAU :	++	-	++	+		-
DANGER PAR INHALATION :	++	-		+		+
CANCERIGENE :	++	-		-		-

Signature de l'assistant :

X- Fiche pour prélever les produits

Le produit de départ des synthèses monostades et de la synthèse multistade est préparé par les collaborateurs de l'Amphipôle et vous sera remis par votre assistant dans un flacon fermé et étiqueté. Pour chaque protocole, vous devrez calculer la quantité des autres réactifs nécessaires à la manipulation. Avant de pouvoir vous procurer ces réactifs, vous devrez remplir la fiche ci-dessous et la remettre à votre assistant pour contrôle et signature.

Numéro de place :	Date :	Visa assistant :					
Nom IUPAC :							
Localisation : CP464 - ____ - ____							
Quantité (en g) :							
							
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Lorsque vous prélevez des réactifs dans les bouteilles commerciales:

- Utiliser une spatule ou une pipette propre
- Ne jamais remettre un réactif prélevé dans la bouteille commerciale
- Placer le réactif prélevé dans un flacon fermé et étiqueté
- Nettoyer soigneusement la balance après utilisation

Le cahier de laboratoire et le rapport scientifique



I- Le cahier de laboratoire

On n'utilise pas de feuilles détachées dans un laboratoire, car elles ont une grande tendance à s'égarer avec les informations qu'elles contiennent.

NE FAITES JAMAIS CONFIANCE A VOTRE MEMOIRE, ECRIVEZ!!

Le but est de pouvoir répéter l'expérience uniquement avec les notes prises dans le cahier de laboratoire. Il faut donc être précis et noter des observations telles que : apparition d'un précipité jaune, décoloration de la solution, produit renversé sur la paillasse....On note toutes les informations utiles, les poids bruts et tares des produits utilisés et obtenus en relevant **la date et l'heure de chaque opération ou observation**.

Il faut indiquer les volumes de solvants utilisés pour les cristallisations et extractions (éventuellement pour les lavages) et noter les poids obtenus avant et après purification (distillation ou cristallisation), le rendement du produit purifié (en grammes et en pourcent du théorique), et ses propriétés physiques finales (celles que vous avez mesurées, pas les valeurs de la littérature). Ces dernières doivent être indiquées pour comparaison, entre parenthèses, avec la référence. Pour un solide, on indique le point de fusion (Pf) et pour un liquide, l'indice de réfraction (à une température spécifiée) et la TEMPERATURE D'EBULLITION (à une pression spécifiée) OBSERVEE LORS DE LA DISTILLATION DU PRODUIT.

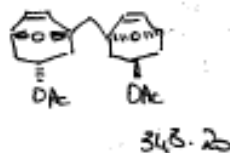
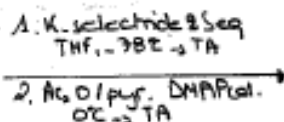
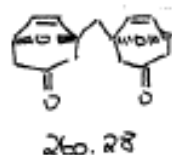
Exemple : On a obtenu par distillation sous 25 mmHg 12 g de cétone à $T = 85-92^{\circ}\text{C}$ (Litt¹: $T_{b11} = 71-73^{\circ}\text{C}$). On a mesuré $n_D^{25} = 1,4078$ (Litt¹: $n_D^{25} = 1,4090$). Les fractions de $T_{b25} = 75-85^{\circ}\text{C}$ et de $T_{b25} = 92-100^{\circ}\text{C}$ sont mélangées (5 g), puis redistillées sous 23 mmHg. On obtient une fraction de 1,6 g à $T = 83-88^{\circ}\text{C}$ et de $n_D^{25} = 1,4070$.

Ces données vous permettront de rédiger le rapport de l'expérience.

Exemple de cahier de laboratoire

ESSAI: SLA 2028

date: 26.06.2006

Principe de la réactionEngagement

produit	M(g/mol)	d	mauv	N(moles)
dicétone	260.28		25g	$9.605 \cdot 10^{-2}$
K-selectride	1M de THF		240ml	0.240
THF			500ml	
Ac ₂ O / pyr.			150ml / 150ml	
DMAP			500mg	

Mode opératoire

12h45 La dicétone est mise en solution dans du THF anh. (150 ml) dans 1 tricol de 1L. T₉ -78°C. Addition de K-selectride goutte à goutte via ampoule à addition (250 ml).

13h20 fin addition. T₇ TA

14h40 OCM → react° terminée



On verse ds NthfP sol. de MeOH (400ml). Agitate à TA-pdt 30 minutes.

Le mélange est filtré sur silice (eluant: C₆H₆ / MeOH 50/50, 130ml) et concentré sous pression réduite → huile jaune

18h45 Le produit brut est mis en solut° ds Ac₂O / pyridine (150 ml / 150 ml) et T₁₀ 0°C. On ajoute 500 mg de DMAP. Après 10 min., T₇ TA

⇒ chapelle de nuit BCH 5438

Le 27.06.2006

8h00 CCM $\Rightarrow$ réaction terminée

Le mélange est évaporé à la pompe à palettes.

11h30 Le résidu est repris ds AcOEt (400ml) puis lavé par HCl 1N (80 ml), NaHCO_3 sat. (80 ml). Séchage sur MgSO_4 et concentration sous pression réduite

$\rightarrow$ huile jaune.

Chromato sur silice flash $\phi = 8.5\text{cm}$ $h = 25\text{cm}$
DCM / MeOH 98/2

$\rightarrow$ huile jaune pâle qui solidifie

$m = 27\text{g}$
 $\eta = 81\% (2\text{steps})$

RMN¹H OK

II- Le rapport scientifique

Un rapport, en chimie organique, se compose de 5 parties:

1. La réaction
2. La référence principale
3. La description du déroulement de la réaction
4. La description des produits obtenus
5. La discussion des résultats

1. **La réaction** peut être écrite en forme schématique (voir exemple ci-joint), mais doit contenir les informations suivantes :

- a) les structures des réactifs (tous) et leurs poids moléculaires CORRECTS.
- b) les quantités utilisées de chaque réactif, en grammes et en moles (ou millimoles)
- c) le(s) solvant(s)
- d) la température
- e) les structures des produits attendus (tous) et leurs poids moléculaires
- f) les quantités théoriques des produits en grammes et en moles (ou millimoles), c'est-à-dire les quantités de produit obtenues si le rendement était de 100%.
- g) la toxicité de tous les produits connus

2. **La référence principale** est la publication (livre ou périodique) qui contient le mode opératoire suivi.

S'il s'agit d'un périodique, il faut indiquer:

- a) les noms de tous les auteurs
- b) le nom du périodique (italique)
- c) l'année (en gras)
- d) le volume (s'il existe, italique)
- e) la page

Exemple: Corey, E. J.; Beames, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7210.

S'il s'agit d'un livre, il faut indiquer:

- a) les noms des auteurs
- b) le titre du livre
- c) l'édition, s'il y en a plusieurs (lère, IIème Ed., etc.)
- d) l'éditeur
- e) l'année de publication
- f) la page

Exemple: Dewar, M. J. S. "Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", McGraw-Hill, New York, **1969**, p.115

3. Dans **la description du déroulement de la réaction**, il ne faut pas copier le mode opératoire. Il faut décrire la procédure que vous avez réellement suivie et ce que vous avez observé (couleurs, apparition de précipité, etc...), ainsi que les conditions d'expérience utilisées (appareillage, température, temps de réaction, etc...).

4. **La description des produits obtenus**

Il faut indiquer les volumes de solvants utilisés pour les cristallisations et extractions (éventuellement pour les lavages) et noter les poids obtenus avant et après purification (distillation ou cristallisation), le rendement du produit purifié (en grammes et en pourcent du théorique), et ses propriétés physiques finales (celles que vous avez mesurées, pas les valeurs de la littérature). Ces dernières doivent être indiquées pour comparaison, entre parenthèses, avec la référence). Vous reprenez ici les valeurs notées dans le cahier de laboratoire.

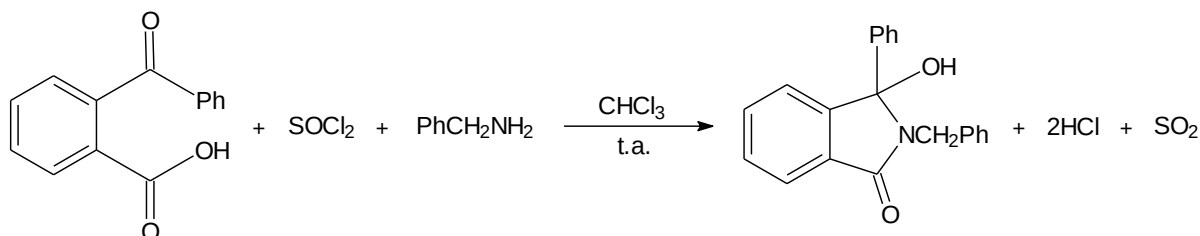
5. Dans la **discussion**, on doit commenter les différences observées par rapport à la littérature et éventuellement faire part des difficultés rencontrées. On doit aussi discuter le mécanisme de la réaction (brièvement et sans copier servilement les livres). Eventuellement, on peut suggérer des changements au mode opératoire si l'on a des raisons valables (produit de départ encore présent à la fin, apparition de goudrons, etc...). Il est utile de relier le mécanisme et les conditions expérimentales chaque fois que c'est possible (exemple: substitution électrophile aromatique réalisée dans des conditions douces en l'absence d'acide de Lewis, car le cycle est très riche en électrons grâce à tel ou tel substituant).

Exemple de rapport

Date

Nom.....

Assistant.....



Réactif	PM	d	V(mL)	m(g)	n(mmol)	toxicité
ac. 2-benzoylbenzoïque	226			4.5	20	
chlorure de thionyle	118	1.635	10		139	corrosif
benzylamine	107			5.35	50	corrosif
chloroforme	119		20			cancérigène

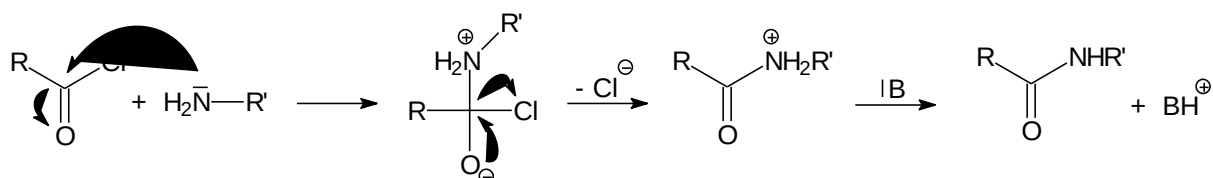
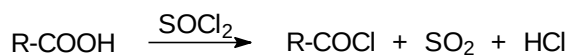
Réf : Gramain J.C., Lhomme M.F. *Bull. Soc. Chim. France*, **1981**, 144.

Dans un ballon unicol muni d'un réfrigérant avec tube à CaCl_2 et d'un agitateur magnétique, on introduit 4.5 g (20 mmol) d'acide o-benzoyl benzoïque et 10 ml de chlorure de thionyle, on chauffe à reflux (79°C) pendant 15 minutes. On évapore sous vide l'excès de chlorure de thionyle et on dissout le résidu dans 10 ml de CHCl_3 anhydre. Après avoir refroidi la solution à 0°C , on ajoute goutte à goutte une solution de 5.35 g (50 mmol) de benzylamine dans 10 ml CHCl_3 anhydre et on agite 1 heure à 0°C . On verse la solution jaune dans un mélange eau-glace (50 ml au total) dans un bécher de 100 ml. Au système biphasique, on ajoute lentement une solution de NaOH à 20% jusqu'à pH 12. On sépare alors les phases et on extrait la phase aqueuse avec du CHCl_3 (trois fois 20 ml). On lave les phases organiques combinées avec de l'eau (trois fois 100 ml), on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore le solvant sous vide.

Le résidu (8.5 g) est dissous dans un petit volume de benzène (3 ml) et chromatographié sur colonne de silice (250 g, benzène). On obtient 5.5 g de produit blanc (Pf = $144\text{--}146^\circ\text{C}$), qui est cristallisé dans l'éther (220 ml). On obtient 5.1 g (81%), Pf = $145\text{--}146^\circ\text{C}$ (litt: 147°C^1).

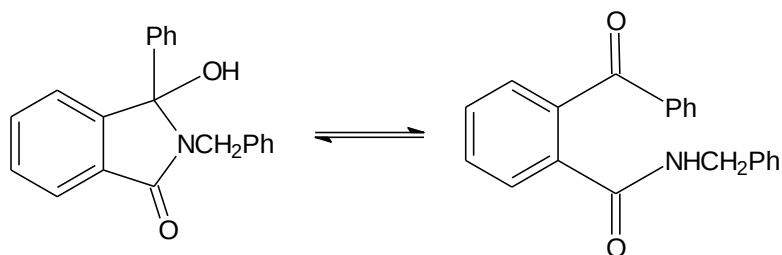
Discussion des résultats

Cette réaction se déroule en deux étapes, d'abord la formation du chlorure de l'acide o-benzoyl benzoïque, et ensuite la substitution de l'halogène par le groupe benzylamino. Il s'agit d'une réaction générale pour la préparation des amides, le mécanisme général étant²:

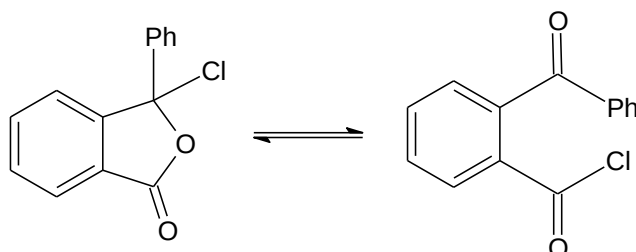


(Réaction d'addition/élimination au groupe carbonyle, mécanisme tétraédrique). Dans le cas spécifique, la base est l'amine même qui est en fait utilisée en excès.

Le produit obtenu possède la propriété de se présenter en solution sous sa forme fermée, et sous sa forme ouverte, normale, à l'état solide¹:



Il s'agit d'une réaction réversible de cyclisation intramoléculaire. D'après la référence principale et une autre précédente³, le chlorure d'acyle présente aussi les deux formes, ouverte et fermée:



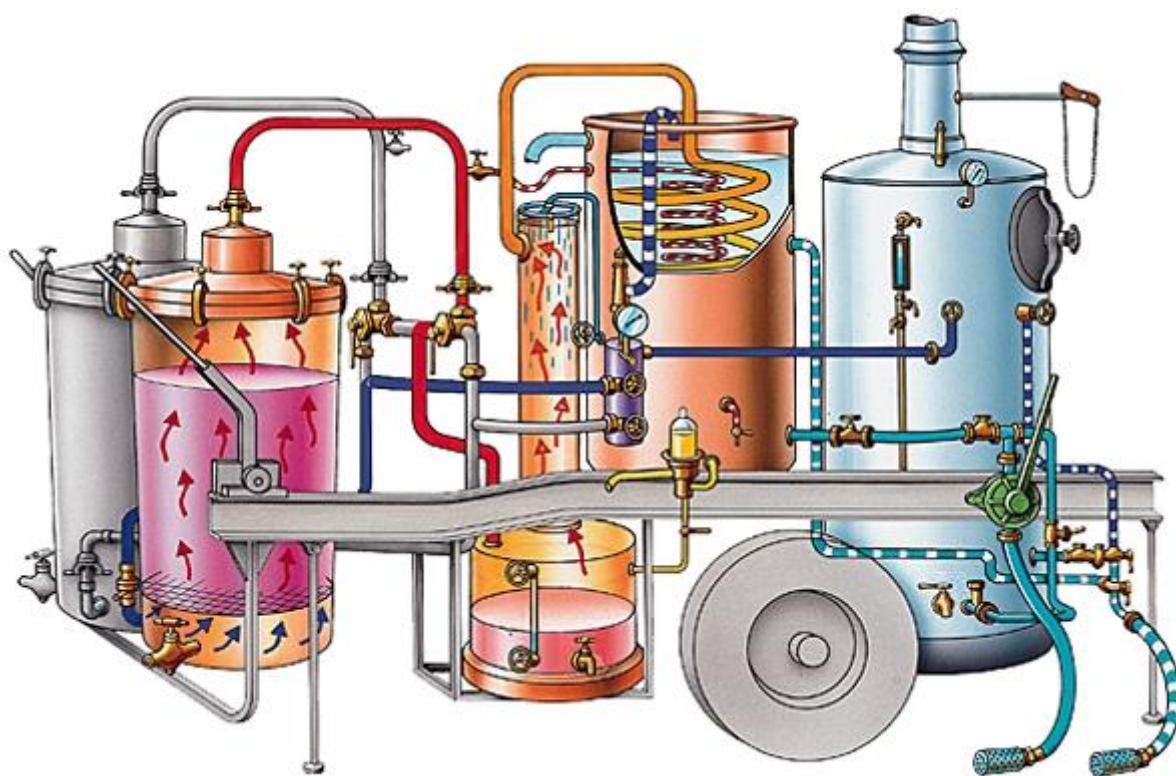
Du point de vue expérimental, il faut noter que le chlorure d'acyle est utilisé sans purification étant donné sa réactivité envers l'eau et son instabilité lors de la distillation. On a suivi le mode opératoire, mais on pourrait envisager de laver la phase organique avec HCl

dilué pour éliminer l'amine en excès (qui se trouve dans la phase organique, car la phase aqueuse était à pH 12 lors de l'extraction). On éviterait peut être ainsi la chromatographie sur colonne. En effet, la perte de 3 g sur la colonne (mélange brut introduit 8,5 g, produit obtenu 5,5 g) est vraisemblablement due, au moins pour partie, à l'amine en excès (qui est fortement adsorbée sur gel de silice).

Références

- 1) Référence principale
- 2) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2ème Ed., McGraw Hill, Tokyo, 1977, p. 382
- 3) M.W. Bhatt, K.M. Kamath; et M. Ravindranathan *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1772.

Techniques de séparation et de purification



Extrait du dictionnaire Larousse : Fonctionnement d'un alambic

I- Cristallisation et point de fusion

II.1- Cristallisation

Un produit obtenu par une réaction chimique contient toujours des "impuretés", c'est-à-dire des molécules de solvants, des traces de produits de départ ou de décomposition, des produits secondaires, etc. Plusieurs techniques ont été développées pour éliminer ces impuretés. La plus importante est certainement la cristallisation, qui est donc une *technique de purification de produits solides*. Elle se base sur deux faits fondamentaux :

1. Dans un solvant approprié, la solubilité d'un produit X augmente en augmentant la température et diminue en la diminuant (fig. A, ligne a).

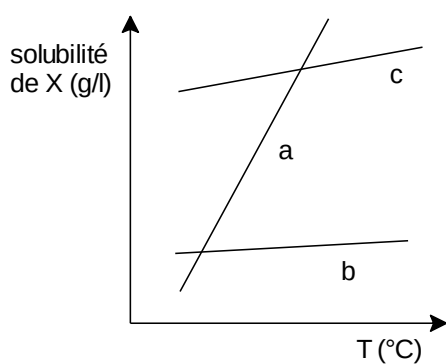


Figure A

2. La formation (et la croissance) de cristaux du produit X, si effectuée lentement, est un processus sélectif, les molécules de X étant incorporées dans le cristal, les molécules différentes de X (impuretés) étant exclues.

Ces deux faits sont exploités dans la cristallisation de la façon suivante :

a) on dissout le solide impur dans le volume minimal du "solvant approprié" à la température d'ébullition du solvant (autrement dit, on forme une solution saturée de X dans le solvant à ébullition).

b) on laisse refroidir lentement cette solution. La diminution de solubilité cause la séparation de cristaux du produit X, qui, grâce à la sélectivité du phénomène, contiennent moins de molécules d'impuretés.

En effet, l'exclusion des impuretés n'est pas totale. Certaines d'entre elles sont encore incorporées dans le cristal, leur concentration étant une fonction de leur quantité initiale, de leur nature chimique, de la vitesse de refroidissement et du solvant. Si le degré de pureté atteint par une cristallisation n'est pas jugé suffisant, il peut être amélioré par une deuxième (ou même une troisième) cristallisation. Dans la pratique courante, une pureté de 98-99 % est acceptable pour la plupart des applications.

II.2-Point de fusion

Le point de fusion (Pf) est la température à laquelle une substance solide passe à l'état liquide. Pour une substance pure et cristalline le point de fusion est une propriété physique caractéristique de la substance. On peut donc l'utiliser pour identifier une substance. Toutes les impuretés diminuent le point de fusion dans une mesure proportionnelle à leur quantité. Le point de fusion peut donc être utilisé aussi comme mesure de pureté.

Il y a plusieurs méthodes et appareils pour mesurer le Pf d'un solide. Dans la méthode la plus courante, on introduit une petite quantité de solide dans un tube capillaire en verre. Celui-ci, installé dans un "appareil pour point de fusion", est chauffé lentement dans un bain d'huile

(ou corps de chauffe) jusqu'à la fusion du solide, la température étant mesurée par un thermomètre.

En pratique, on observe deux températures: la température à laquelle le liquide commence à apparaître (température de début de fusion) et celle de disparition de la dernière trace de solide (température de fin de fusion). Elles délimitent donc un intervalle de fusion. En chimie organique on rapporte toujours l'intervalle de fusion, et non une seule température: par exemple $P_f = 122-124^\circ\text{C}$ indique que la fusion a commencé à 122°C et s'est achevée à 124°C . L'importance de noter les deux températures provient du fait que les impuretés augmentent l'intervalle de fusion. Ceci constitue donc un autre paramètre pour l'évaluation du degré de pureté du solide.

II.3-Point de fusion mixte

Chaque substance cristalline et pure a un point de fusion spécifique, mais plusieurs substances peuvent avoir le même point de fusion (par exemple, tant l'urée que l'acide cinnamique fondent à $132,5-133^\circ\text{C}$). Une identification d'une substance basée seulement sur le point de fusion doit donc être confirmée par d'autres méthodes, parmi elles le point de fusion mixte.

Si deux échantillons A et B ont le même P_f , on peut déterminer s'il s'agit du même produit en les mélangeant intimement dans un mortier (quelques milligrammes de chaque sont suffisants), et en mesurant le P_f du mélange. Si le P_f est inchangé par rapport à A et B purs, on peut conclure que A et B sont la même substance. Si le P_f diminue et/ou si l'intervalle de fusion augmente sensiblement, on peut conclure que l'un des deux agit comme impureté par rapport à l'autre, donc que A et B sont deux substances différentes.

II.4-Solvants simples et solvants mixtes

Un solvant idéal dissout très peu de substance à froid et beaucoup à chaud. Souvent ces propriétés ne sont pas remarquées en utilisant un seul solvant (solvant simple, par exemple dans le cas où la solubilité du produit change peu avec la température, fig. 1, lignes b et c). On doit utiliser alors un mélange de solvants (en général deux) appelé solvant mixte. On choisit un solvant dans lequel le produit soit soluble, et on fait une solution concentrée à ébullition. Une filtration à chaud éventuelle peut être réalisée à ce stade. On ajoute alors goutte à goutte un deuxième solvant, miscible avec le premier, et dans lequel le produit soit peu soluble. On continue l'addition jusqu'à ce que la solution (toujours à ébullition) devienne légèrement trouble (signe de précipitation). La turbidité est redissoute avec un minimum du premier solvant, et on laisse refroidir la solution limpide.

Vous trouverez ci-dessous des exemples de solvants mixtes, les plus courants étant soulignés:

- méthanol / eau
- éthanol / eau
- acétone / eau
- acide acétique / eau
- éther / méthanol
- éther / acétone
- éther / éther de pétrole
- toluène / ligroïne
- toluène / acétonitrile
- dichlorométhane / méthanol
- acétate d'éthyle / éther de pétrole

II.5- La cristallisation pas à pas

1. *Trouver un solvant approprié.* Si possible, le solvant ne doit pas avoir un point d'ébullition supérieur au point de fusion du produit. Dans une petite éprouvette placer 2-3 mg de produit et 2-3 gouttes du solvant. Chauffer à ébullition et frotter avec une baguette. Si le produit se solubilise, refroidir dans l'eau froide ou dans la glace, et contrôler la formation de cristaux. Sinon essayer l'addition d'un co-solvant (solvant mixte).

2. *Dissolution.* Pour un solvant simple, ajouter une petite quantité de solvant au solide que l'on a placé dans un ballon surmonté d'un réfrigérant: on évitera ainsi les pertes de vapeur à l'ébullition. On chauffe ensuite à ébullition et on ajoute du solvant par petites portions (en prenant soin de porter à ébullition après chaque addition) jusqu'à dissolution totale du produit. Il est évidemment fâcheux à ce moment, d'ajouter un excès de solvant qui ne dissoudra que des impuretés. Il est alors préférable de filtrer à chaud et d'essayer ensuite de dissoudre le résidu de filtration dans un nouveau volume de solvant. Pour toute cristallisation, le montage avec réfrigérant est OBLIGATOIRE.

3. *Filtration à chaud, charbon actif.* Souvent les solides bruts de réaction contiennent des corps insolubles (poussière, polymères, impuretés...). Encore plus souvent, ils contiennent des impuretés colorées qui doivent être éliminées par addition d'une petite quantité de charbon actif à la solution en ébullition. Dans les deux cas, une filtration est nécessaire avant la formation des cristaux, donc à chaud. Pour accélérer la vitesse de la filtration, on utilise un filtre plissé. En outre, pour éviter la formation de cristaux dans le filtre, l'entonnoir est préchauffé (étuve). La solution filtrée est maintenue à ébullition pour éviter une cristallisation prématurée.

Si le produit cristallise dans le filtre, diluer nettement la solution. On la ramènera à saturation après filtration (par évaporation ou distillation du solvant). Cet erlenmeyer doit pouvoir être ensuite bouché "hermétiquement": une cristallisation correcte se déroule à volume de solvant constant pendant les 2 phases (dissolution, puis formation des cristaux).

4. *Cristallisation.* Une fois la solution filtrée, fermer l'erlenmeyer avec un bouchon et laisser refroidir. Ne pas agiter. Une fois à température ambiante, la solution peut être refroidie dans la glace. Si les cristaux ne se forment pas, on est en présence d'une solution supersaturée. Il suffit alors d'induire la cristallisation en frottant les parois de l'erlenmeyer avec une baguette ou d'amorcer avec quelques cristaux du produit (germes).

5. *Isolement du produit et séchage.* Les cristaux sont séparés du solvant par filtration sous vide. On peut soit utiliser une fiole à filtrer (qu'il faudra fixer avec une pince pour qu'elle ne se renverse pas), soit filtrer directement dans un ballon rodé à l'aide du raccord téflon, ce qui facilite le traitement ultérieur des eaux-mères. On pourra éventuellement laver les cristaux obtenus avec un peu de co-solvant froid (ou très peu de bon solvant froid, si on a cristallisé dans un seul solvant) mais ce lavage est le plus souvent inutile: on diminue le rendement sans améliorer la pureté.

Remarque: dans le cas de très petites quantités, on peut aspirer les eaux-mères à l'aide d'une pipette Pasteur dont on a étiré la pointe à la flamme. On récupère ainsi les cristaux directement au fond du récipient. L'inconvénient est que les eaux-mères ne sont pas totalement éliminées, mais on ne perd pas de cristaux.

6. *Traitement des eaux-mères.* Il faut concentrer par évaporation les eaux-mères (au tiers, voire au quart de leur volume initial), ajouter du co-solvant (si nécessaire), ajouter des germes et laisser cristalliser à froid. Si les cristaux obtenus ne sont pas assez purs, on peut les purifier par une nouvelle cristallisation. Si ce qui se dépose est huileux, on peut bien sûr essayer de purifier cette huile par cristallisation, mais cela risque d'être impossible. Il faudra alors chromatographier. A la fin d'une réaction où l'isolement du produit a été réalisé par cristallisation, il faut réunir toutes les eaux-mères et résidus huileux, évaporer à sec, peser, et analyser par c.c.m (référence = produit désiré). On devra juger, d'après la masse et la pureté du résidu obtenu, si la purification par chromatographie sur colonne s'impose.

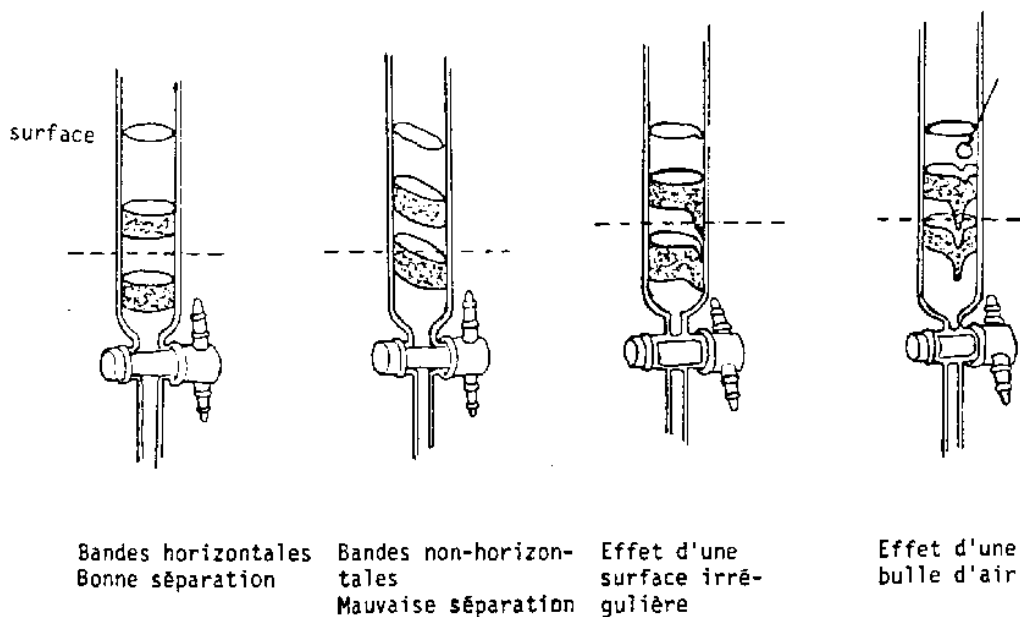
II- Chromatographie d'absorption

III.1- Quelques notes pratiques sur la chromatographie sur colonne

Les produits doivent se déplacer sur la colonne sous forme de bandes horizontales (la première chose à faire est donc d'installer la colonne verticalement). Toutes les déformations des bandes résultent en une diminution de l'efficacité de la séparation.

La colonne doit être remplie d'adsorbant d'une manière uniforme et homogène et ne doit pas contenir de bulles d'air ou de vapeurs de solvant. Ces dernières peuvent se former lorsque le solvant vient en contact avec l'adsorbant. La chaleur de solvation dégagée cause alors l'évaporation locale du liquide. Evidemment, les bulles de vapeur sont plus difficiles à éviter si on utilise des solvants à point d'ébullition bas, comme le CH_2Cl_2 , l'éther

de pétrole, mais surtout l'éther éthylique.



III.2- Description pratique

1. Choix de l'éluant

a) On le choisit de polarité telle que la vitesse de migration du produit sur la colonne soit moyenne (ni trop forte → mauvaise séparation, ni trop faible → perte de temps, décomposition du produit). Cette vitesse de migration dépend de la constante de partage silice-éluant, donc de la polarité de l'éluant.

On définit un ordre de polarité croissante : éther de pétrole (EP), toluène, chlorure de méthylène, éther, acétate d'éthyle (AcOEt), éthanol, eau.

Le plus souvent, on ajuste la polarité de l'éluant en mélangeant un solvant peu polaire (EP généralement) et un solvant polaire.

b) Trouver par chromatographie sur couche mince un éluant où le R_f du produit qui nous intéresse soit de 0.2-0.35. On utilisera ensuite cet éluant pour la colonne.

Cette indication n'a qu'une valeur relative, les R_f variant beaucoup avec l'état d'hydratation de la silice. Si la séparation paraît difficile, employer pour la colonne un solvant de polarité plus faible.

c) Cas particulier : si plusieurs produits nous intéressent et que la différence de R_f entre eux est importante, on commencera l'élution par l'éluant correspondant au produit le moins polaire et on augmentera ensuite la polarité de l'éluant.

2. Préparation de la colonne

On utilise une masse de gel de silice d'environ 60 fois celle du mélange à séparer (moins pour une séparation facile, plus pour une séparation difficile). Pour se guider dans le choix de la colonne, savoir que le gel de silice sec a une densité apparente de 0,5-0,6 et que l'ajout de l'éluant ne change que peu son volume. On utilise généralement le gel de silice de finesse 70-230 Mesh. Le gel de silice de finesse 230-400 Mesh a un meilleur pouvoir de séparation mais le solvant ne coule que très lentement à travers.

On verse l'adsorbant dans un bécher contenant de l'éluant. On doit obtenir une pâte fluide que l'on brasse et laisse reposer quelques minutes pour permettre l'équilibre thermique et la solvatation de l'adsorbant. Ensuite on verse la pâte dans la colonne remplie au quart avec le solvant. Pendant cette addition, le solvant s'écoule lentement hors de la colonne. Laisser couler le solvant jusqu'à ce qu'il affleure le niveau du solide, arrêter alors l'écoulement.

3. Dépôt du produit : utiliser une des deux méthodes suivantes

Méthode A : On met un peu de sable au dessus du gel de silice, on le mouille avec un peu d'éluant puis on dépose l'huile ou le solide, dilué dans un minimum d'éluant, doucement à la pipette de façon à ce qu'elle s'adsorbe régulièrement sur les premiers mm de gel de silice. On laisse alors le solvant s'écouler jusqu'à ce qu'il affleure le niveau du gel de silice puis on rince le ballon et les parois de la colonne avec très peu d'éluant.

Méthode B (à utiliser dès que des problèmes de solubilité du produit dans l'éluant choisi apparaissent) : On dissout le produit, placé dans un ballon rodé, dans un solvant volatil (de nature indifférente) et on y ajoute une masse de gel de silice en poudre égale à environ 3 fois la masse de produit. On évapore le mélange à sec au rotavapor, après avoir mis dans le conduit de vapeur du rotavapor un arrêt pour éviter les projections de silice (cône de papier fait en enroulant un cercle de papier filtre fendu selon un rayon). Le produit est ainsi adsorbé régulièrement sur la silice; on ajoute un peu d'éluant et l'on verse la pâte obtenue au sommet de la colonne. On laisse le solvant s'écouler puis on rince avec un peu d'éluant et l'on dépose au sommet de la colonne une couche de sable de 1 cm d'épaisseur.

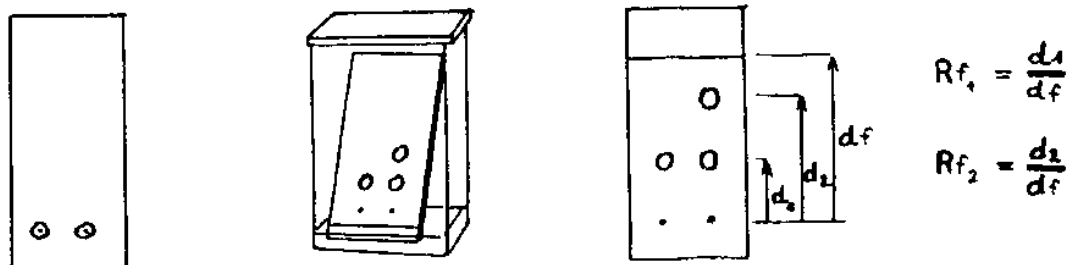
L'utilisation d'un éluant à polarité élevée (ou d'un solvant à polarité élevée pour le dépôt) conduit à une MAUVAISE séparation. De plus on peut toujours augmenter (mais non diminuer) la polarité de l'éluant en cours de chromatographie. Il faut donc toujours commencer l'élution avec un solvant peu polaire

4. Elution de la colonne

On peut alors commencer l'élution qui ne doit être ni trop rapide (ce qui empêcherait l'équilibration du produit entre le solvant et la phase stationnaire) ni trop lente (pour éviter la diffusion des bandes). Approximativement, on peut dire que le niveau du solvant au sommet de la colonne doit baisser de 2 à 3 cm/min. On recueille des fractions égales (de volume inférieur à 20 % du volume de la colonne, en tout cas), que l'on analyse par c.c.m.. Afin d'éviter la contamination du produit par la graisse, tous les rodages doivent être essuyés puis rincés avec CH_2Cl_2 avant d'être remontés sans graisse.

III.3- Notes pratiques sur la chromatographie sur couche mince (CCM)

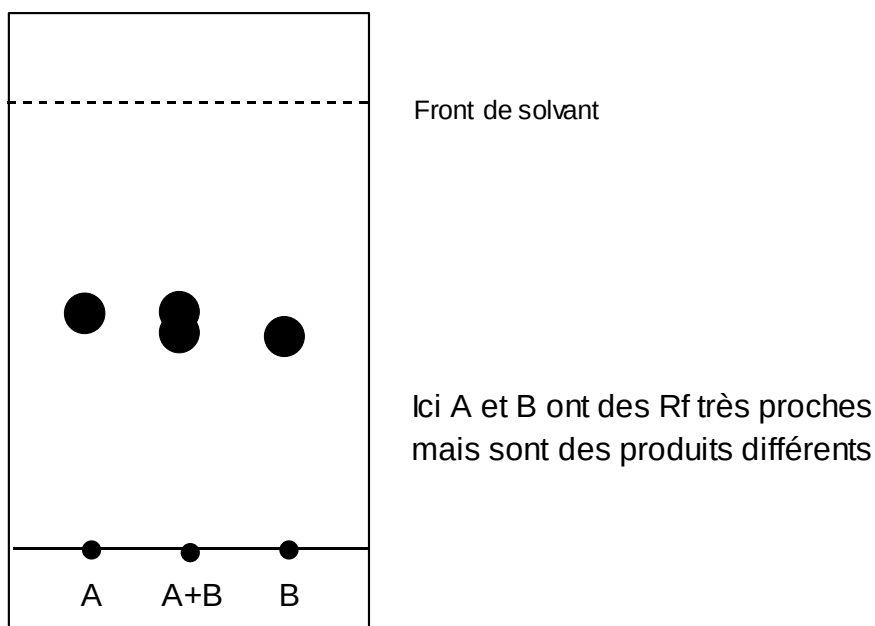
Les plaques sont constituées d'un support sur lequel est déposée une couche de silice ou d'alumine. Le support peut être du verre, de l'aluminium ou du plastique. L'épaisseur de la couche varie entre 0.2 mm (c.c.m. analytique) et 2mm (c.c.m. préparative sur support verre). Dans la pratique, sauf dans le cas des plaques préparatives, vous utiliserez toujours des plaques prêtes à l'emploi. Vous devez faire très attention à la découpe: le bord de la couche de gel de silice doit être net et droit. Si ce n'est pas le cas, découper une nouvelle fois, un peu plus à l'intérieur, la plaque obtenue. Toujours mettre un papier filtre contre le bord de la cuve pour saturer en solvant l'atmosphère de la cuve (voir schéma ci-dessous).



Afin de s'assurer de l'identité d'un produit, (fraction de chromato. sur colonne par exemple), il faut utiliser la technique des mélanges; il faut faire 3 taches sur la même ligne:

- produit inconnu
- produit inconnu + produit de référence (2 dépositions successives au même endroit)
- produit de référence

Si après migration on n'obtient pas 3 taches rondes identiques, il ne s'agit pas du même produit.



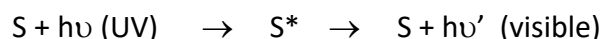
Le dépôt du produit sur la plaque se fait toujours en solution diluée (5mg/mL) dans un solvant aussi peu polaire que possible. Il faut faire des tâches de petite surface.

Révélation des taches

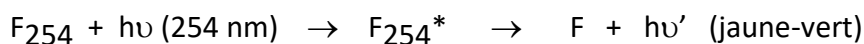
Les composants colorés d'un mélange séparé par couche mince sont directement visibles sur la plaque. Les composants incolores doivent être rendus visibles, ce qui peut se faire à l'aide d'innombrables méthodes. Beaucoup d'entre elles sont spécifiques, c'est-à-dire sont utilisées pour des classes limitées de produits organiques. D'autres sont moins sélectives, et connaissent une utilisation plus générale.

Les principales méthodes de révélation à emploi général sont les suivantes :

a) Fluorescence et/ou phosphorescence (excitation par lumière UV). Certaines substances peuvent absorber la lumière UV (par ex.: 254 nm, 366 nm) et réémettre à des longueurs différentes (fluorescence ou/et phosphorescence). Elles seront donc révélées comme taches visibles.



b) Piégeage de fluorescence (excitation par UV 254 nm, support fluorescent F₂₅₄). Cette méthode nécessite un "indicateur fluorescent" qui est incorporé dans la couche (F₂₅₄). Cet indicateur donne une fluorescence jaune-verte quand il est irradié avec la lumière UV à 254 nm. Une substance organique peut empêcher l'émission de lumière ("quenching" = piégeage). Le produit apparaît donc comme tache foncée sur une plaque jaune-verte.

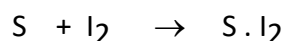


F pas de fluorescence

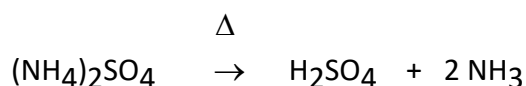
Les systèmes insaturés conjugués, les cétones α,β -insaturées et les systèmes aromatiques sont révélés par cette méthode, mais pas les produits saturés ou contenant des double liaisons isolées (il peut y avoir des exceptions, surtout avec des concentrations élevées).

c) Réactions chimiques

1. *Iode*. Un grand nombre de produits organiques forme des complexes labiles avec l'iode. Si on place une couche mince dans une cuve contenant des vapeurs d'iode, les produits sont révélés comme taches brunes sur un fond jaune. Le processus est, en général, réversible.



2. *Acide sulfurique*. L'acide sulfurique à chaud carbonise un grand nombre de produits organiques. On trempe la plaque dans une solution d' H_2SO_4 à 10% dans l'éthanol puis on la chauffe à $120^\circ C$ (foehn). Les produits apparaissent comme taches noires ou grises. Une solution de $(NH_4)_2SO_4$ dans l'eau (3N) a le même effet, par suite de la réaction :



3. *Permanganate de potassium*. Le $KMnO_4$ est un agent oxydant très puissant. Si on vaporise une solution aqueuse à 5% de $KMnO_4$ sur la plaque, les produits seront révélés comme taches jaunes sur fond violet. Les taches ne sont pas permanentes.

4. *Acide phosphomolybdique*. Il s'agit aussi d'un oxydant, mais plus faible que le $KMnO_4$ surtout à pH acide. On trempe la plaque dans une solution à 5% de l'acide ($H_3PO_4 \cdot 12 MoO_3 \cdot xH_2O$) dans l'EtOH, et on le chauffe à $100^\circ C$. Les produits apparaissent comme taches bleues sur fond jaune. La couleur est due à des composés de Mo(V) (bleu de molybdène).

5. *Anisaldéhyde*. Mélanger 2 ml d'anisaldéhyde (p-méthoxybenzaldéhyde)
 2,5ml d'acide sulfurique concentré
 7,5ml d'acide acétique glacial (c'est à dire pur)
 70 ml d'éthanol à 95%

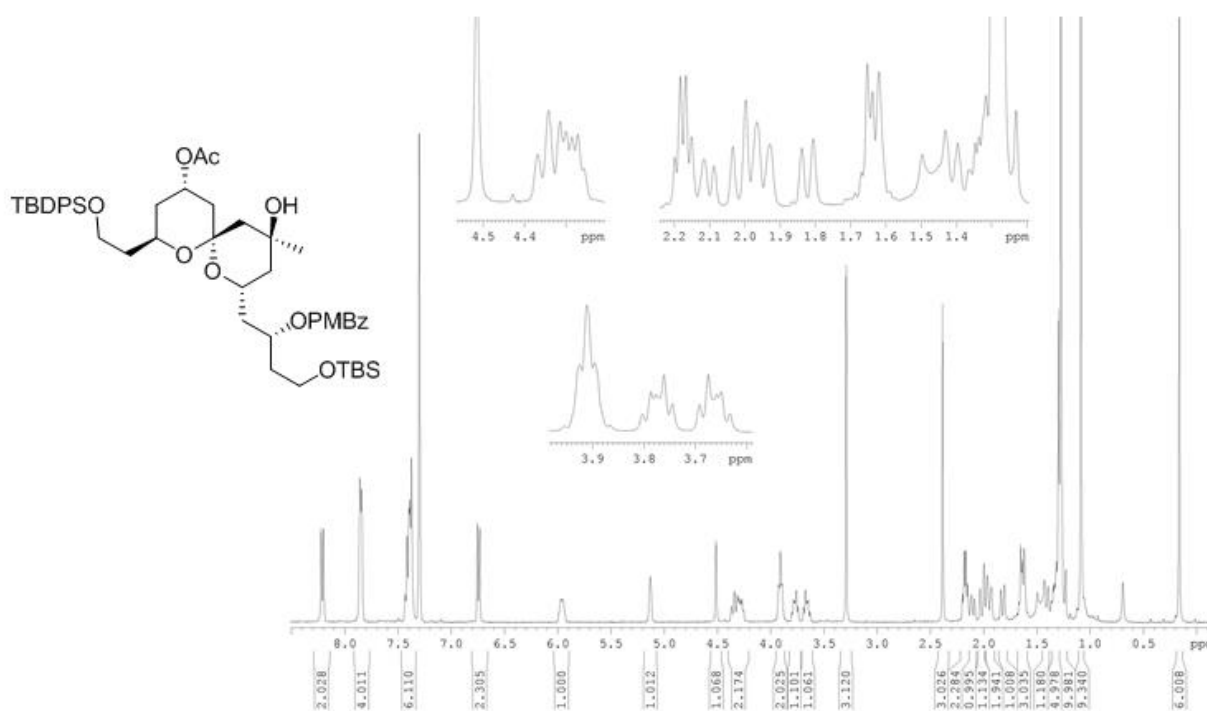
On trempe la plaque puis on chauffe à 120°C, des taches de couleur et d'aspect différents selon les produits apparaissent.

6. *Dinitro-2,4 phénylhydrazine*. Révélateur spécifique pour cétones et aldéhydes. On prépare une solution à 0,4% de dinitro-2,4-phénylhydrazine dans HCl 2N (aqueux). On trempe la plaque puis on chauffe à 100°C. Des taches oranges sur fond jaune apparaissent.

7. *Pancaldi* : Solution de 21g de $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 1g de $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 31 ml de H_2SO_4 conc. dans 470 ml de H_2SO_4 . C'est un révélateur très général, permettant la mise en évidence de nombreuses fonctions organiques.

Programme pratique

Chimie Préparative I



I- Protocoles de synthèses monostades

Afin de compléter les réactions étudiées lors des Travaux Pratiques **Chimie Organique, TP**, chaque étudiant se verra remettre un des protocoles de synthèses monostades suivants. Le produit de départ est distribué par l'assistant. Les autres réactifs sont prélevés dans le local de pesée. Lorsqu'une bouteille est vide, prière de la rapporter au magasin.

Avant de débiter l'expérience, l'étudiant doit remplir la feuille de toxicité et la présenter à son assistant pour signature. **Le mécanisme de la réaction ainsi que le montage à réaliser sont discutés en détail avec l'assistant à cette occasion.** Il faut adapter les quantités du protocole opératoire à la quantité de produit de départ que vous recevez.

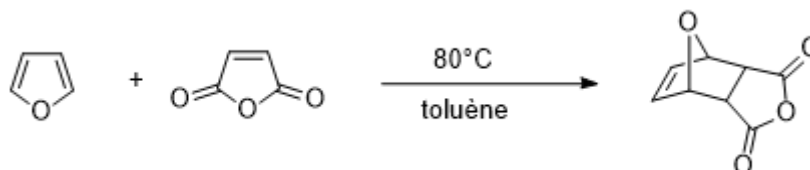
En fin de réaction, la pureté du produit obtenu est mesurée : point de fusion, indice de réfraction. Ce produit sera également analysé par différentes techniques spectroscopiques : RMN, MS et IR. Le produit est mis dans un récipient étiqueté (nom de l'étudiant, nom du produit, quantité) et remis à l'assistant. Des échantillons de ce produit seront préparés pour les analyses spectroscopiques.

Rappels pour prélever un réactif:

- 1) Remplir la fiche de pesée et la faire signer par l'assistant.

Numéro de place :	Date :	Visa assistant :
Nom IUPAC :		
Localisation : CP464 - ____ - ____		
Quantité (en g) :		
		
		
		
☐	☐	☐
☐	☐	☐
☐	☐	☐
☐	☐	☐

- 2) Ne jamais remettre un réactif prélevé dans la bouteille commerciale
- 3) Placer le réactif prélevé dans un flacon fermé et étiqueté
- 4) Nettoyer soigneusement la balance après utilisation

Protocole n°1**Monostep****1. Réaction de cycloaddition de Diels-Alder**

Refs: Diels, O.; Alder, K. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 553. Hart, M. E.; Chamberlin, A. R.; Walkom, C.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1969-1973. Yano, T.; Fujishima, T.; Irie, R. *Synthesis* **2010**, 818-822. Palmer, D. R. J. *J. Chem. Educ.* **2004**, 81, 1633-1635. Gentsch, R.; Pippig, F.; Schmidt, S.; Cernoch, P.; Polleux, J.; Borner, H. G. *Macromolecules* **2011**, 44, 453-461.

On part de 10 g de furane.

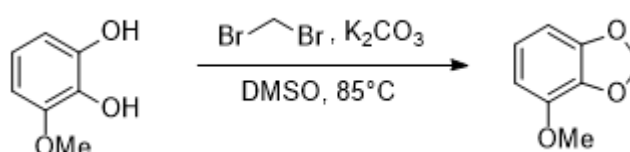
Distiller 25 mL de furane ($T_b = 31.3^\circ\text{C}$) et conserver le produit distillé dans un récipient sous argon. L'anhydride maléique (10.14 g, 103 mmol) est mis en solution dans 50 mL de toluène anhydre et le mélange est chauffé à 80°C . Pour préparer cette solution, l'anhydride maléïque est préalablement pulvérisé. Le furane fraîchement distillé (10.76 g, 159 mmol), en solution dans 20 mL d'éther de pétrole est additionné. Le mélange réactionnel est agité à 80°C pendant 5 heures. La réaction est ensuite refroidie à température ambiante et on laisse reposer la solution. Les cristaux blancs ainsi formés sont filtrés pour obtenir 12.90 g de produit brut (75%). Le produit brut est analysé par RMN ^1H pour déterminer le ratio entre les adduits exo et endo. Le point de fusion du produit brut est mesuré. $\text{PF}(\text{adduit exo}) = 123-125^\circ$; $\text{PF}(\text{adduit endo}) = 80-82^\circ\text{C}$.

Réactivité étudiée

- Cycloaddition de Diels-Alder

Techniques de laboratoire

- Distillation des réactifs

2. Formation d'un acétal

Ref: Mc Kittrick, B.A.; Stevensoon, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 709. Cabiddu, M. G.; Cadoni, E.; De Montis, S.; Fattuoni, C.; Melis, S.; Usai, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4383-4387.

On part de 2 g de 3-methoxycatéchol

Le 3-methoxycatéchol (11.3 g, 0.08 mol) est mis en solution dans du diméthylsulfoxyde (250 mL). Sont additionnés, successivement, du carbonate de potassium anhydre (20 g, 0.14 mol) et du dibromométhane (25 g, 10 mL, 0.14 mol). Le mélange est agité, sous atmosphère inerte, pendant 2 h à 85°C. La solution est refroidie à température ambiante et de l'eau (300 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther de diéthyne (5 X 100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice pour obtenir un produit cristallin légèrement jaune (10 g, 75%). PF= 39-41°C.

Réactivité étudiée

- Substitution nucléophile

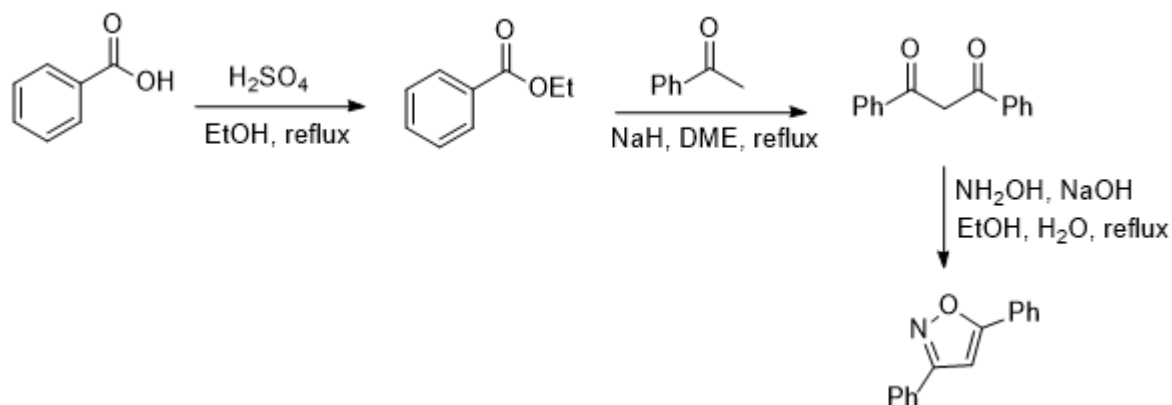
Techniques de laboratoire

- Réaction sous atmosphère inerte
- Chromatographie sur gel de silice

Les protocoles opératoires sont issus ou adaptés des références citées. Etant donné que l'origine des réactifs varie en fonction des fournisseurs, les observations et les temps de réaction peuvent être légèrement différents de ceux indiqués dans les protocoles. Il est donc nécessaire de vérifier l'avancement des réactions (par CCM ou par RMN d'un échantillon prélevé dans le milieu réactionnel) avant de procéder au work-up. La structure et la pureté du produit obtenu sont contrôlées par RMN.

Multistep

Refs: Goswani, S.; Chakrabarty, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3791-3795. Nandurkar, N. S.; Bhanushali, M. J.; Patil, D. S.; Bhanage, B. M. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 4111-4115. Huang, L.; Cheng, K.; Yao, B.; Xie, Y.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5732-5737. Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Haeri, A.; Oskooie, H. A.; Bamoharram, F. F. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 135-140. Valizadeh, H.; Amiri, M.; Gholipur, H. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, 46, 108-110.



Etape 1

On part de 15 g d'acide benzoïque

L'acide benzoïque (30 g, 0.25 mol) est mis en solution dans EtOH (145 mL). On ajoute 2.5 mL d'acide sulfurique concentré et on porte le mélange à reflux pendant 4 h. Le réfrigérant est remplacé par un montage de distillation simple et l'éthanol est éliminé par distillation. Le résidu est versé dans 250 mL d'eau et le mélange est extrait par Et_2O (2x250 mL). Les phases organiques combinées sont lavées par une solution saturée de NaHCO_3 jusqu'à pH basique (attention : dégagement de CO_2), puis par NaCl saturé. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu est distillé sous vide pour obtenir 32 g d'ester (87%, $T_b = 88-90^\circ\text{C}$, 10 mmHg, $n_D^{20} = 1.5055$).

Etape 2 Good quality NaH should be ordered

On introduit 6.5 g de NaH (55% dans l'huile) dans 130 mL de DME et le mélange est porté à reflux. On ajoute alors goutte à goutte (vitesse telle que le reflux se maintienne sans chauffage) une solution de 12 g (0.1 mol) d'acétophénone et de 30 g (0.2 mol) de benzoate d'éthyle dans 30 mL de DME. Il y a dégagement d'hydrogène pendant cette addition qui dure environ 1 heure. On chauffe au reflux jusqu'à cessation du dégagement gazeux (au minimum 20 minutes après la fin de l'addition). Après refroidissement, on ajoute un mélange $\text{AcOH} / \text{H}_2\text{O}$ (10 mL / 50 mL). Le mélange est versé sur une solution saturée de NaCl (100 mL) refroidie à 0°C et le mélange est extrait par Et_2O (3x200 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec NaCl saturé (50 mL) et séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont

évaporés sous pression réduite et l'huile résiduelle est triturée dans de l'éther de pétrole pour provoquer la cristallisation. Ce solide est purifié par recristallisation (MeOH) pour obtenir 15.5 g de cristaux (69%, PF = 76-77°C).

Attention: Utiliser un container neuf de NaH au début du semestre.

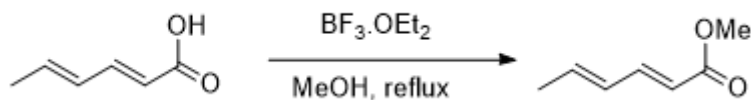
Etape 3

Le produit de l'étape 2 (11.2 g) est mis en solution dans EtOH (100 mL). On ajoute une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 15 ml d'eau, puis quelques gouttes d'une solution de NaOH 40%. Le mélange est porté à reflux pendant 1h. Après refroidissement et filtration, le solide nacré ainsi obtenu est recristallisé dans EtOH (200 mL) pour obtenir des cristaux blanc (60%, PF = 139-140°C).

Protocole n°2

Monostep

1. Réaction d'estérification



Refs: Wheeler, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3467. Narasimhan, B.; Judge, V.; Narang, R.; Ohlan, R., Ohlan, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5836-5845. Huang, Y.; Fañanás-Mastral, M.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3309-3311 (supporting information).

On part de 1.5 g d'acide (2E,4E)-hexa-2,4-diénoïque.

L'acide (2E,4E)-hexa-2,4-diénoïque (170 g, 1.5 mol) est mis en solution dans du méthanol anhydre (500 mL). Le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40 mL, 0.32 mol) est additionné et le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 h, sous atmosphère inerte. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante, puis versé dans 1 L d'eau. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (4 X 200 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le liquide résiduel est distillé sous pression réduite ($T_{\text{eb}} = 72^\circ\text{C}$ à 12 mmHg) pour obtenir une huile (150 g, 80 %). $n_D^{20} = 1.5015$.

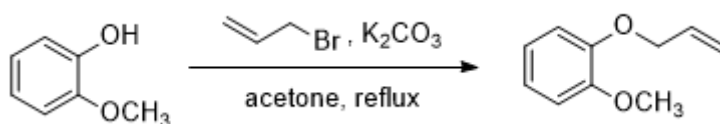
Réactivité étudiée

- Estérification catalysée par un acide de Lewis

Techniques de laboratoire

- Réaction sous atmosphère inerte
- Distillation sous pression réduite

2. Substitution nucléophile



Refs: Sayyed, I. A.; Thakur, V. V.; Nikalje, M. D.; Dewkar, G. K.; Kotkar, S. P.; Sudalai, A. *Tetrahedron* 2005, *61*, 2831-2838. Yoshida, M.; Higuchi, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4752-4755 (supporting information).

On part de 5 g de guaiacol.

Le guaiacol (2.5 g, 20 mmol) est mis en solution dans 10 mL d'acétone. On ajoute du carbonate de potassium (2.8 g, 20 mmol) et du bromure d'allyle (1.9 mL, 2.7 g, 22 mmol), puis le mélange est agité à reflux, sous atmosphère inerte, pendant 6 heures (vérifier l'avancement de la réaction par CCM). Le mélange est refroidi à température ambiante et on ajoute 10 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 X 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaOH 2 M (2 X 20 mL), puis séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle 9:1) pour obtenir une huile incolore (2.83 g, 85%). $n_D^{20} = 1.5362$.

Réactivité étudiée

- Substitution nucléophile

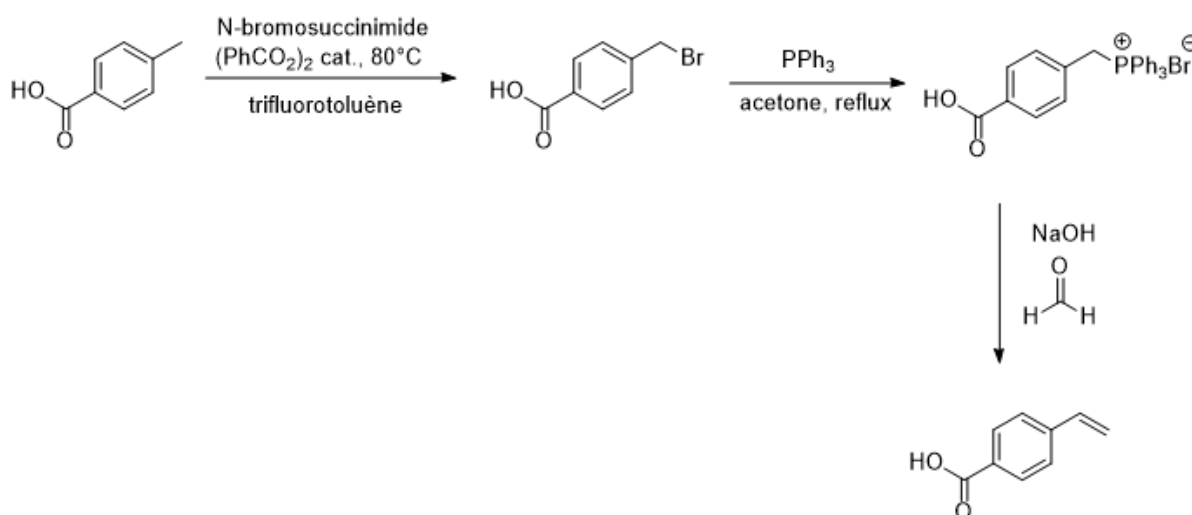
Techniques de laboratoire

- Réaction sous atmosphère inerte
- Chromatographie sur gel de silice

Les protocoles opératoires sont issus ou adaptés des références citées. Etant donné que l'origine des réactifs varie en fonction des fournisseurs, les observations et les temps de réaction peuvent être légèrement différents de ceux indiqués dans les protocoles. Il est donc nécessaire de vérifier l'avancement des réactions (par CCM ou par RMN d'un échantillon prélevé dans le milieu réactionnel) avant de procéder au work-up. La structure et la pureté du produit obtenu sont contrôlées par RMN.

Multistep

Refs: Nadrah, P.; Maver, U.; Jemec, A.; Tišler, T.; Bele, M.; Dražić, G.; Benčina, M.; Pintar, A.; Planinšek, O.; Gaberšček, M. *Appl. Mater. Interfaces* **2013**, 5, 3908-3915 (supporting information). Wagner, R.; Wan, W.; Biyikal, M.; Benito-Peña, E.; Moreno-Bondi, M. C.; Lazraq, I.; Rurack, K.; Sellergren, B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1377-1389.



Etape 1

On part de 15 g d'acide 4-méthyl benzoïque

L'acide 4-méthyl benzoïque (9.94 g, 73.0 mmol) est mis en solution dans du trifluorotoluène anhydre (88 mL). Le N-bromosuccinimide (14.25 g, 80.1 mmol, 1.1 eq) est introduit puis le peroxyde de benzoyle (0.169 g, 0.7 mmol, 0.01 eq) en solution dans du trifluorotoluène anhydre (2 mL) est additionné goutte à goutte sur une période de 15 minutes, à température ambiante. Le mélange est ensuite porté à reflux et l'avancement de la réaction est suivi par CCM. La solution est refroidie à 0°C et du dichlorométhane (80 mL) est ajouté.

La formation d'un solide est observée. Ce solide est récupéré par filtration, puis séché pour conduire au produit brut (8.027 g, 51%). Le produit est purifié par recristallisation (EtOAc) pour conduire à un solide légèrement beige. PF = 229 °C. Si le PF n'est pas correct, le produit est analysé par RMN ^1H . Il est probable que des restes de succinimide soient présents. La réaction suivante peut être effectuée, même si des restes de succinimide sont présents. Il faut ajuster les quantités de réactifs en fonction. Si les eaux-mères contiennent du produit souhaité (contrôle par CCM) on effectue le traitement suivant. La solution est lavée avec de l'eau (2 x 120 mL). La phase organique est séchée (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite pour conduire au produit brut. Le produit est purifié par recristallisation (EtOAc) pour conduire à un solide légèrement beige. PF = 229 °C.

Etape 2

L'acide 4-bromométhylbenzoïque (4.3 g, 20 mmol) est mis en solution dans de l'acétone anhydre (150 mL). La triphénylphosphine (5.3 g, 20 mmol) est additionnée et le mélange est chauffé à reflux pendant 1.5 h. Le mélange est refroidi à 0°C. Le précipité est isolé par filtration puis lavé par de l'éther anhydre froid (100 mL). Le filtrat est évaporé à 1/3 du volume pour récupérer des cristaux supplémentaires. Après séchage au dessiccateur, on obtient 7.9 g de cristaux (83%). PF = 270-271 °C. La pureté du produit peut être contrôlée par RMN.

Etape 3

Ajouter sur une période de 20 minutes, à 25°C, une solution aqueuse (15 mL) de NaOH (3.0 g, 75 mmol) à une suspension de sel de phosphonium obtenu dans l'étape 2 (4.8 g, 10 mmol) dans 15 mL d'eau et 50 mL d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 37%. Après quelques minutes, le mélange réactionnel s'éclaircit puis redevient trouble lors de la formation d'un précipité blanc. Après 2 heures, le solide est filtré puis lavé avec de l'eau (2 x 50 mL). Le filtrat est acidifié jusqu'à pH 1 à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 6M (environ 20 mL) pour précipiter le produit. Le solide brut est dissout dans une solution aqueuse de NaOH 10%. La solution est lavée (2 fois) par du dichlorométhane pour éliminer l'oxyde de triphénylphosphine. La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH 1 avec une solution aqueuse de HCl pour précipiter le produit. Le solide est récupéré par filtration puis lavé par une solution aqueuse de HCl. Après séchage, des cristaux blancs sont obtenus (1.11 g, 75%). Le point de fusion est mesuré. PF = 142-144°C. La pureté du produit brut est contrôlé par RMN ^1H et ^{13}C . Si nécessaire, le produit est purifié par recristallisation dans un mélange éthanol / eau (7:3).

III- Méthodes analytiques

Chaque étudiant aura l'occasion pendant la session de Travaux Pratiques de se familiariser avec les méthodes d'analyse de produits de synthèse par RMN, spectrométrie de masse et spectrométrie IR. Cette initiation aura lieu par groupe de 8-10 étudiants, en présence d'un assistant. Les spectres RMN, IR et MS du produit de la synthèse monostade seront enregistrés. L'étudiant devra ensuite retrouver la structure du produit à partir de ces spectres.

Une liste sera distribuée en début de semestre pour préciser le jour de cette formation. Les échantillons du produit à analyser seront préparés avec l'assistant.