



En conclusion, cette séance a mis en évidence que la réduction par activation thermique (temps de manipulation : 1 h 00-1 h 30) donne un rendement moyen de 50 % pour un rendement CLHP moyen de 80 %. La réduction par activation micro-onde (temps de manipulation : 15-20 min) donne un rendement moyen de 85 % pour un rendement CLHP moyen de 95 %. Le protocole et les questions sont proposés p. 4-7.

### METHODE DE L'ÉTALON INTERNE ET APPLICATION

Les calculs sont basés sur la **relation de proportionnalité masse / surface** des pics chromatographiques. Dans l'étalon (noté  $^{et}$ ) constitué du produit à analyser (noté  $P$ ) et de l'étalon interne (noté  $E$ ) :  $m_P^{et} = k_P \cdot A_P^{et}$  et  $m_E^{et} = k_E \cdot A_E^{et}$ . On exprime<sup>9</sup> le **coefficient de réponse du produit par rapport à l'étalon** :  $K_{P/E} = \frac{k_P}{k_E} = \frac{m_P^{et}}{m_E^{et}} \cdot \frac{A_E^{et}}{A_P^{et}}$ . Il est préférable de

travailler avec les pourcentages surfaciques  $\%A_i^{et} = \frac{A_i^{et}}{A_T^{et}}$ . Souvent cette méthode est utilisée

en solution où il est plus commode de travailler avec les concentrations massiques. Comme :

$$\rho_i = \frac{m_i}{V_s}, \text{ on en déduit : } K_{P/E} = \frac{\rho_P^{et}}{\rho_E^{et}} \cdot \frac{\%A_E^{et}}{\%A_P^{et}}.$$

$$\text{En considérant } K_{P/E} \text{ constant : } K_{P/E} = \left( \frac{\rho_P^{et}}{\rho_E^{et}} \cdot \frac{\%A_E^{et}}{\%A_P^{et}} \right)^{\text{étalon}} = \left( \frac{\rho_P}{\rho_E} \cdot \frac{\%A_E}{\%A_P} \right)^{\text{échantillon}}$$

$$\text{Par conséquent : } \rho_P = \rho_E \cdot \frac{\rho_P^{et}}{\rho_E^{et}} \cdot \frac{\%A_E^{et}}{\%A_P^{et}} \cdot \frac{\%A_P}{\%A_E}$$

$$\text{Or la solution d'étalon interne est la même : } \rho_E = \rho_E^{et}, \text{ donc : } \rho_P = \rho_P^{et} \cdot \frac{\%A_E^{et}}{\%A_P^{et}} \cdot \frac{\%A_P}{\%A_E}$$

Cette équation peut aussi être exprimée avec les pourcentages massiques :

$$\%_P = \%_P^{et} \cdot \frac{\%A_E^{et}}{\%A_P^{et}} \cdot \frac{\%A_P}{\%A_E}$$

Dans le cas de l'exemple traité :

$$\rho_{\text{hydrobenzoïne}} = \rho_{\text{hydrobenzoïne}}^{et} \cdot \frac{\%A_{\text{paracétamol}}^{et}}{\%A_{\text{hydrobenzoïne}}^{et}} \cdot \frac{\%A_{\text{hydrobenzoïne}}}{\%A_{\text{paracétamol}}} \quad (1)$$

#### Préparation de l'étalon.

Fiole « mère » ① de 20 mL :

~100 mg d'hydrobenzoïne,  
~100 mg de benzoïne,  
~100 mg de benzile,  
qsp éluant.

Fiole « mère » ② de 20 mL : ~100 mg de paracétamol.

<sup>9</sup> Son calcul n'est pas nécessaire.

Préparation de la fiole « fille » de référence : 40  $\mu\text{L}$  de la fiole mère ① et 40  $\mu\text{L}$  de la fiole mère ② dans une fiole de 20 mL (qsp éluant) puis injection en CLHP.

Exemple de résultats :

paracétamol,	m = 102,5 mg,	A = 29,25 %,
hydrobenzoïne,	m = 102,0 mg,	A = 17,71 %,
benzoïne,	m = 105,9 mg,	A = 20,83 %,
benzile,	m = 103,7 mg,	A = 33,2 %.

### Préparation de l'échantillon.

Pour l'échantillon, chaque étudiant dissolvait  $\sim 100$  mg de son solide dans une fiole de 20 mL pour préparer sa fiole « mère ». La fiole « fille » était préparée en dissolvant 40  $\mu\text{L}$  de sa fiole « mère » et 40  $\mu\text{L}$  de la fiole mère ② dans une fiole jaugée de 20 mL (qsp éluant). Cette solution, après homogénéisation, était injectée en CLHP.

Exemple de résultats :

paracétamol :	A = 63,92 %,
benzoïne :	A = 0 %,
benzile :	A = 0 %,
hydrobenzoïne,	A = 36,08 %.

Le calcul de la concentration massique en hydrobenzoïne se fait à l'aide de l'équation (1) :

$$\rho_{\text{hydrobenzoïne}} = \frac{102 \cdot 10^{-3}}{20 \cdot 10^{-3}} \cdot \frac{40 \cdot 10^{-6}}{20 \cdot 10^{-3}} \cdot \frac{29,25}{17,71} \cdot \frac{36,08}{63,92} = 9,51 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

La masse d'hydrobenzoïne est donc :

$$m_{\text{hydrobenzoïne}} = \rho_{\text{hydrobenzoïne}} \cdot V = 9,51 \cdot 10^{-3} \times \frac{20 \cdot 10^{-3}}{40 \cdot 10^{-6}} \times 20 \cdot 10^{-3} = 95,1 \text{ mg}$$

Or la masse pesée était de 101,7 mg. Le rendement CLHP est :

$$\tau_{\text{CLHP}} = \frac{95,1}{101,7} = 93,5 \%$$

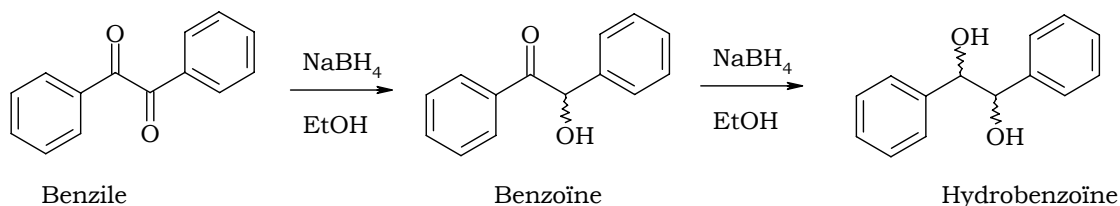
La synthèse réalisée à partir de 512 mg de benzile a donné 443 mg de solide. Le rendement de la synthèse est :

$$\tau_{\text{synthèse}} = \frac{443}{512} \cdot \frac{214,2}{210,2} = 88,2 \%$$

Le rendement en hydrobenzoïne est :

$$\tau_{\text{hydrobenzoïne}} = \tau_{\text{synthèse}} \times \tau_{\text{CLHP}} = 0,935 \times 0,882 = 82,4 \%$$

### Synthèse de l'hydrobenzoïne : méthode classique



Dans un ballon, introduire 2,0 g de benzoïne ou de benzile, au choix, et 20 mL d'éthanol à 95°. Chauffer doucement jusqu'à dissolution du solide. Introduire dans le ballon 0,8 g de tétrahydruroborate de sodium. Agiter à température ambiante pendant 30 min. Pour le benzile, terminer par un léger chauffage à reflux pendant 10 min. Introduire 60 mL d'eau dans le ballon puis quelques millilitres d'une solution d'acide chlorhydrique à 5 mol.L<sup>-1</sup> jusqu'à pH = 6-7. Filtrer sur büchner. Recristalliser si nécessaire dans un mélange de solvant eau/éthanol.

### Synthèse de l'hydrobenzoïne par activation micro-onde

Dans un réacteur téflon ou dans un erlenmeyer, introduire : 500 mg (2,4 mmol) de benzoïne ou de benzile, au choix, et 8 mL d'éthanol à 95 %. Mélanger puis ajouter 200 mg de tétrahydruroborate de sodium (5,3 mmol). Mélanger, fermer et soumettre aux micro-ondes 3 × 30 s à P = 1 kW. Transvaser dans un bécher, ajouter 10 mL d'eau puis une solution d'acide chlorhydrique à 5 mol.L<sup>-1</sup> jusque pH = 6-7. Refroidir puis filtrer sur büchner. Recristalliser si nécessaire dans un mélange eau/éthanol au four micro-onde.

### Analyses

Déterminer la température de fusion de l'hydrobenzoïne préparée. Réaliser le spectre IR, analyser en CLHP et réaliser une CCM sur gel de silice.

CCM : Plaque de silice,  
révélation UV à 254 nm

Eluant : dichlorométhane

	Benzoïne	Benzile	Hydrobenzoïne
R <sub>f</sub>	0,4	0,7	0,2

CLHP : Wakosil C18 ; 5μ ; 250×4mm ;  
ACN/eau: 70/30 ; 1 mL.min<sup>-1</sup> ; 25°C ;  
t = 1 mg.L<sup>-1</sup> dans l'éluant ; λ = 254 nm

	Hydrobenzoïne	Benzoïne	Benzile
t <sub>r</sub> / min	2,6	3,2	5,3

## DONNEES

Produit	Données physico-chimiques	Sécurité
Benzile (1,2-diphényléthanedione)	M = 210,2 g.mol <sup>-1</sup> ; T <sub>f</sub> = 95 °C Insoluble dans l'eau. Très soluble dans l'éthanol	R 36/ 38 S 26 37/39
Benzoïne (2-hydroxy-1,2-diphényléthanone)	M = 212,2 g.mol <sup>-1</sup> ; T <sub>f</sub> = 133-137 °C Très peu soluble dans l'eau. Soluble dans l'éthanol	S 24/25
Éthanol	M = 46,1 g.mol <sup>-1</sup> ; d = 0,789 ; T <sub>eb</sub> = 78 °C	F ; R 11 ; S 7- 16
Boro-hydrure de sodium (tétrahydruroborate de sodium)	M = 37,8 g.mol <sup>-1</sup>	F, Xn ; R 11- 15- 25- 34 S 7/8- 26- 43- 45
Éther diéthylique (éthoxyéthane)	M = 74,1 g.mol <sup>-1</sup> T <sub>eb</sub> = 35 °C d <sup>20</sup> = 0,7000              n <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 1,3506	F+ R 12- 19 ; S 9- 16- 29- 33
Hydrobenzoïne (1,2-diphényléthane-1,2-diol)	M = 214,2 g.mol <sup>-1</sup> T <sub>f</sub> ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-diphényléthane-1,2-diol) = 120-121 °C T <sub>f</sub> ((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1,2-diphényléthane-1,2-diol) = 120-121 °C T <sub>f</sub> (composé méso) = 138 °C Très peu soluble dans l'eau et dans l'éther de pétrole. Soluble dans l'éthanol.	S 24/25

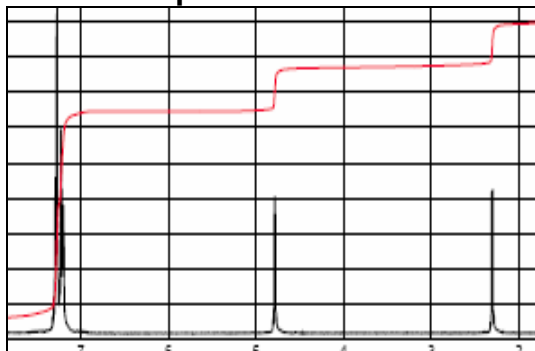
## QUESTIONS

1. Ecrire l'équation de réaction. En donner le mécanisme.
2. La benzoïne fournie est-elle (+), (-), (±) ? Comment le prouver expérimentalement ?
3. L'hydrobenzoïne formée est-elle (*R,R*), (*S,S*), (*S,R*) ou autre ? Justifier en proposant un mécanisme d'attaque de la benzoïne.
4. Quelle précaution doit-on prendre quand on utilise NaBH<sub>4</sub> ?
5. Le tétrahydruroborate de sodium réagit violemment avec l'eau acidifiée. Écrire l'équation de la réaction et indiquer le risque associé à cette réaction.
6. Quel test aurait-on pu utiliser pour vérifier que toute la benzoïne / benzile a réagi ? S'il en reste, qu'observerait-on ?
7. Justifier l'utilisation d'un mélange de solvants pour la recristallisation.
8. Commenter la plaque CCM (les calculs de R<sub>f</sub> ne sont pas demandés mais l'ordre d'élution doit être justifié).
9. Expliquer le rôle des micro-ondes pour activer les réactions chimiques.

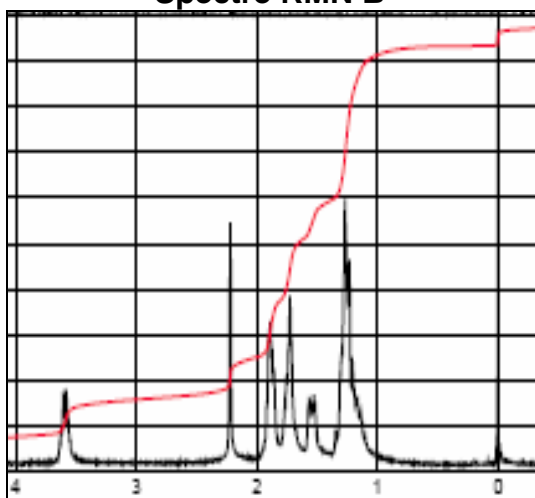
## Spectroscopies et chromatographies

1. On dispose des spectres RMN du proton du cyclohexanol, de la cyclohexanone, du benzile et de l'hydrobenzoïne. Identifier les spectres notés A, B, C, D.
2. Quelle serait l'influence sur le chromatogramme de CLHP :
  - a. d'une augmentation de la proportion d'acétonitrile,
  - b. d'une augmentation de la proportion d'eau,
  - c. de l'utilisation de particules de 2 µm,
  - d. d'une colonne de 5 cm,
  - e. d'un débit de 3 mL.min<sup>-1</sup>,
  - f. d'une température de 35 °C,
  - g. d'une longueur d'onde de 350 nm ?

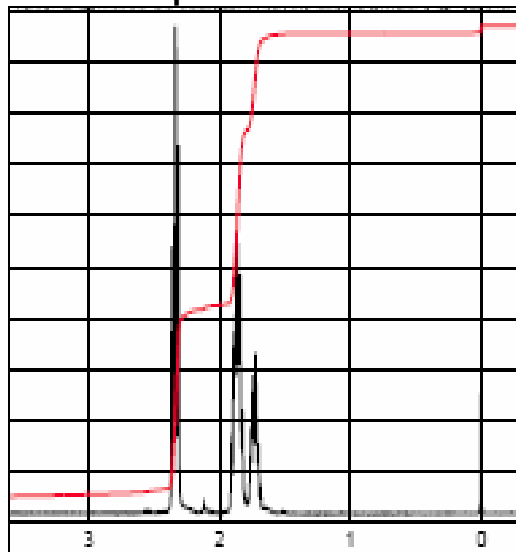
**Spectre RMN A**



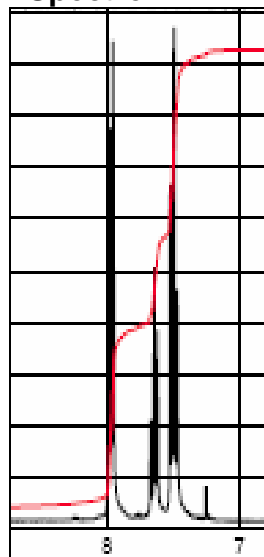
**Spectre RMN B**



**Spectre RMN C**



**Spectre RMN D**



**NOM****Prénom****Feuille de résultats de la synthèse de l'hydrobenzoïne**

Température de fusion	Interprétation de la CCM
Aspect	

$m_{\text{brut mis à sécher, humide}} =$		$m_{\text{brut mis à sécher, sec}} =$	
$m_{\text{brut mis à recristalliser, humide}} =$		$m_{\text{recristallisé, sec}} =$	

$\rho_{\text{brut}} =$		$\rho_{\text{séchage}} =$	
$\rho_{\text{recristallisation}} =$		$\rho_{\text{réaction}} =$	
$\rho_{\text{CLHP}} =$		$\rho_{\text{corrigé}} =$	

CLHP	Étalon			Echantillon		
	$t_r / \text{min}$	$\%A_i$	$\rho_i / \text{mg.L}^{-1}$	$t_r / \text{min}$	$\%A_i$	$\rho_i / \text{mg.L}^{-1}$
Étalon interne (paracétamol)						
Hydrobenzoïne						
Benzoïne						
Benzile						

Volumes utilisés pour la recristallisation :

 $V_{\text{eau}} =$  $V_{\text{éthanol}} =$ 

IR : mise en évidence de la présence résiduelle de réactif :  
 mise en évidence de la présence de produit :

Utilisation de produits CMR ?

 OUI NON