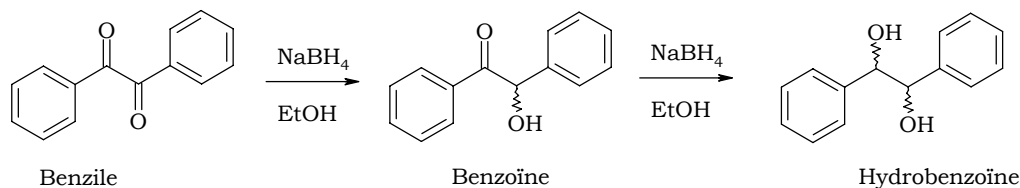


Réduction(s), activations, CLHP et stéréochimie

La réduction d'une fonction carbonyle par le tétrahydruroborate de sodium, NaBH_4 , constitue un « classique » de laboratoire. Le mode opératoire qui suit a été réalisé par des étudiants de début de deuxième année de BTS-chimiste. Ce sujet est librement inspiré du sujet n°3 de la session 2007 du BTS-chimiste¹. Il repose sur une réduction du benzile en hydrobenzoïne :



Les objectifs étaient multiples :

1. le protocole était minimisé : un minimum d'informations avait été fourni²,
2. il fallait comparer une double réduction à une simple réduction de groupement carbonyle³,
3. il fallait comparer l'activation micro-onde à l'activation thermique classique⁴,
4. il fallait mettre en évidence l'intérêt de réaliser une recristallisation⁵,
5. exploiter au mieux les analyses chromatographiques et spectroscopiques^{6,7},
6. déduire des analyses la stéréochimie de la réaction⁸.

¹ http://www.educnet.education.fr/rnchimie/bts_c/annales/07/EFC3-07_rnc_mop.pdf.

² Le protocole initial étant : dans un tricol de 250 mL surmonté d'un réfrigérant à reflux et muni d'un système d'agitation, introduire 2,0 g de benzile et 20 mL d'éthanol à 95°. Chauffer au bain-marie en agitant, jusqu'à dissolution du benzile. Laisser refroidir pour obtenir une fine suspension. Introduire dans le ballon, par petites portions, 0,8 g de tétrahydruroborate de sodium. Agiter à température ambiante pendant 30 minutes, puis à reflux pendant 10 minutes. Introduire 60 mL d'eau dans le ballon. Chauffer le milieu réactionnel à reflux durant 10 minutes. Laisser refroidir à l'air libre, puis le transférer dans un bēcher, pour le refroidir dans l'eau, puis dans un mélange eau-glace. Filtrer sur bŭchner. Essorer. Peser le produit (m2). Placer la moitié du produit brut obtenu (m3) dans l'ētuve réglēe à 80°C, jusqu'à masse constante (m3'). Recristalliser l'autre moitié (m4) dans un mélange de solvant eau/ēthanol en proportions volumiques 3/2 fourni. Peser le produit recristallisē sec (m4'). Dēterminer la tempērature de fusion de l'hydrobenzoïne prēparēe etc.

³ Les étudiants choisissaient de partir du rēactif de leur choix. Sur quinze étudiants, trois ont choisi l'activation thermique classique (un partant de la benzoïne et deux du benzile), douze ont choisi l'activation micro-onde (neuf partant de la benzoïne et trois du benzile).

⁴ La synthēse par activation micro-onde prend 1,5 min alors que la synthēse par activation thermique prend entre 30 min et 50 min.

⁵ Il est courant de rēaliser cette opēration alors qu'elle n'est pas forcēment nēcessaire. Une fois la synthēse rēalisēe, la recristallisation n'ētait faite qu'en fonction de l'analyse du brut. Cette analyse commençait par un simple point de fusion, grossier mais discriminant, puis une CCM. Pour 100 % des étudiants, il s'est avērē que l'hydrobenzoïne avait ētē synthētisēe, avec en premiēre approche (celle de la CCM), pas de trace de rēactif. L'analyse en IRTF et CLHP a mis en ēvidence l'inutilitē d'une recristallisation.

⁶ Une analyse CLHP a ētē rēalisēe. La technique de l'ētalon interne a ētē retenue. Les étudiants ont prēparē la rēfērence avec comme ētalon interne du paracétamol. Voir l'encart page 2-3.

⁷ L'objectif de l'analyse IRTF ētait de mettre en ēvidence la prēsence d'une bande CO vers 1660 cm^{-1} pour le benzile et vers 1680 cm^{-1} pour la benzoïne.

⁸ La mesure des points de fusion ainsi que l'analyse à l'aide d'un polarimētre de Laurent permet de vērifier si un stéréoisomère est prēfērētiellement formē.

L'expērience montre que les solutions ne prēsente pas d'activitē optique : la benzoïne est racémique et l'hydrobenzoïne est mēso. En effet, le point de fusion montre que l'hydrobenzoïne n'est pas un mēlange racémique.

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 exprime⁹ 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.

Fliale « mère » ① de 20 mL :

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

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

⁹ Son calcul n'est pas nécessaire.

Préparation de la fiole « fille » de référence : 40 μL de la fiole mère ① et 40 μL 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 ~100 mg de son solide dans une fiole de 20 mL pour préparer sa fiole « mère ». La fiole « fille » était préparée en dissolvant 40 μL de sa fiole « mère » et 40 μL 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 :

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

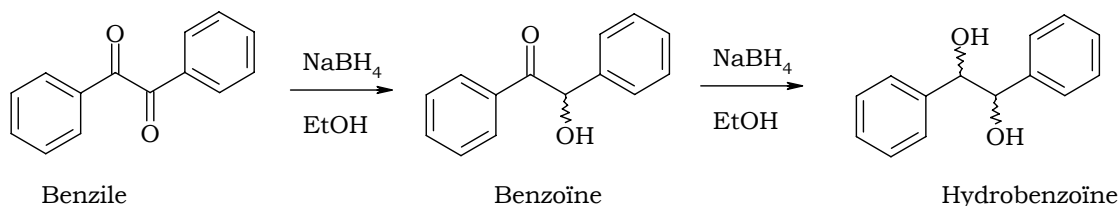
La synthèse réalisée à partir de 512 mg de benzile a donné 443 mg de solide. Le rendement de la synthèse est :

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

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⁻¹ 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⁻¹ 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 _f	0,4	0,7	0,2

CLHP : Wakosil C18 ; 5μ ; 250×4mm ;
ACN/eau: 70/30 ; 1 mL.min⁻¹ ; 25°C :

t = 1 mg.L⁻¹ dans l'éluant ; λ = 254 nm

	Hydrobenzoïne	Benzoïne	Benzile
t _r / min	2,6	3,2	5,3

DONNEES

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

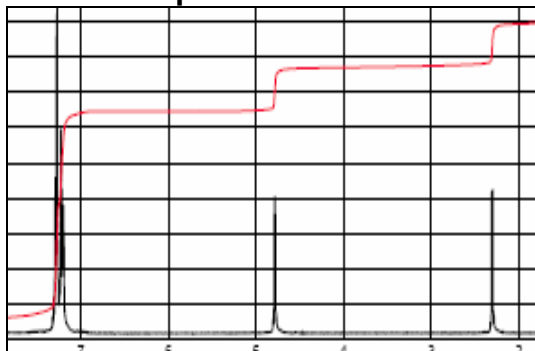
QUESTIONS

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 NaBH₄ ?
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_f ne sont pas demandés mais l'ordre d'élution doit être justifié).
9. Expliquer le rôle des micro-ondes pour activer les réactions chimiques.

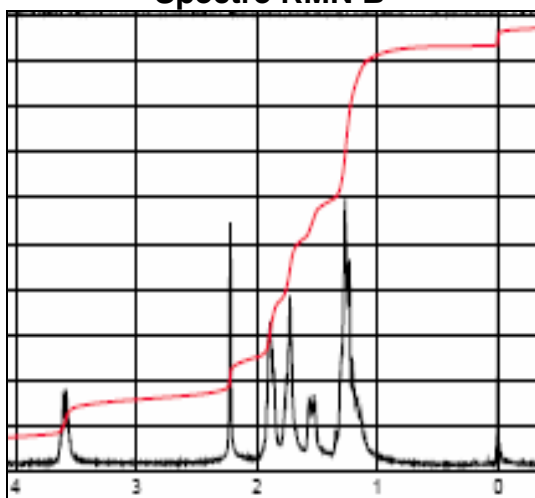
Spectroscopies et chromatographies

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⁻¹,
 - f. d'une température de 35 °C,
 - g. d'une longueur d'onde de 350 nm ?

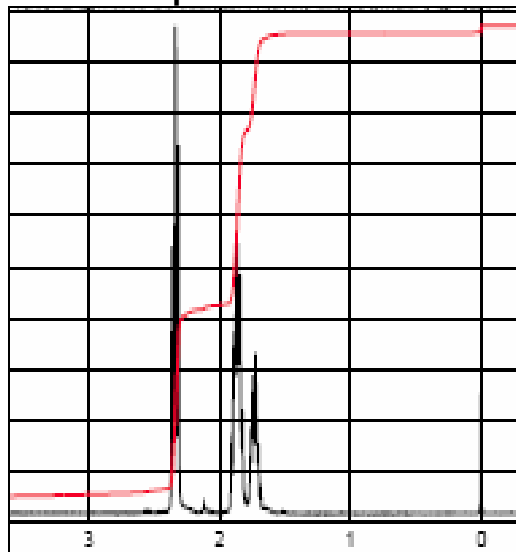
Spectre RMN A



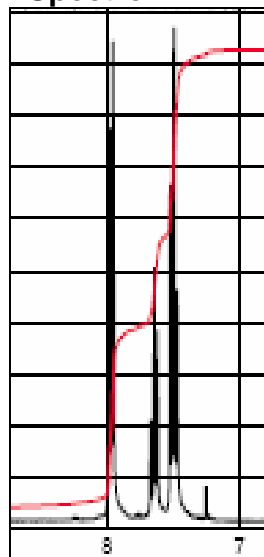
Spectre RMN B



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 / min	$\%A_i$	$\rho_i / \text{mg.L}^{-1}$	t_r / 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