

Un TP de A à Z : mise au point d'un protocole expérimental

La mise au point d'un protocole expérimental de synthèse organique, même si elle n'est pas exigible à l'examen du BTS-Chimiste, constitue une activité particulièrement appréciée des étudiants. L'expérience décrite ci-dessous a été réalisée sur plusieurs séances où s'alternent 2 h de préparation en salle de cours et des séances de 4 h en salle de travaux pratiques avec des étudiants de première année, tous titulaires d'un bac STL-CLPI¹. C'est sous forme de questions / réponses que le protocole est mis au point puis dans un deuxième temps appliqué par les étudiants.

Le choix s'est porté sur un grand classique : l'hydrolyse du benzonitrile en acide benzoïque suivie de l'estérification de celui-ci par de l'éthanol².

Synthèse de l'acide benzoïque à partir du benzonitrile	2
1. Les considérations théoriques.....	2
La stratégie de synthèse	3
2. Les réactifs.....	4
Le benzonitrile.....	4
La base forte.....	4
3. Les produits et sous-produits	5
L'acide benzoïque	5
Le benzamide.....	6
Premières observations et conclusions.....	6
4. Ebauche de protocole.....	7
Benzonitrile.....	7
Hydroxyde de sodium.....	8
Le solvant.....	8
5. Le protocole.....	8
Mise au point de la CCM.....	9
Le montage.....	9
Déroulement de la synthèse	10
Cristallisation	11
Essorage / lavage	12
Recristallisation	12
Analyse de la nature du solide obtenu	13
Pureté des cristaux	13
Pour conclure	13
Pourquoi faire créer un protocole par les étudiants ?.....	14
Annexe 1. Tableau de marche	15
Annexe 2. Calcul des rendements en synthèse organique.....	16
Annexe 3. Rapport d'analyses	17

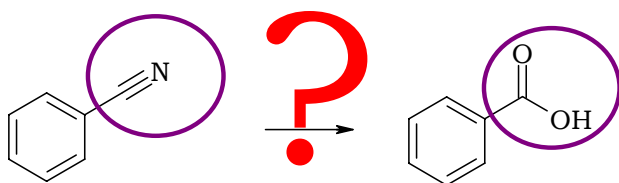
¹ Il est évident que cette activité est beaucoup plus difficile à réaliser en début de première année avec des étudiants titulaires d'un bac S.

² Cette deuxième partie sera traitée prochainement.

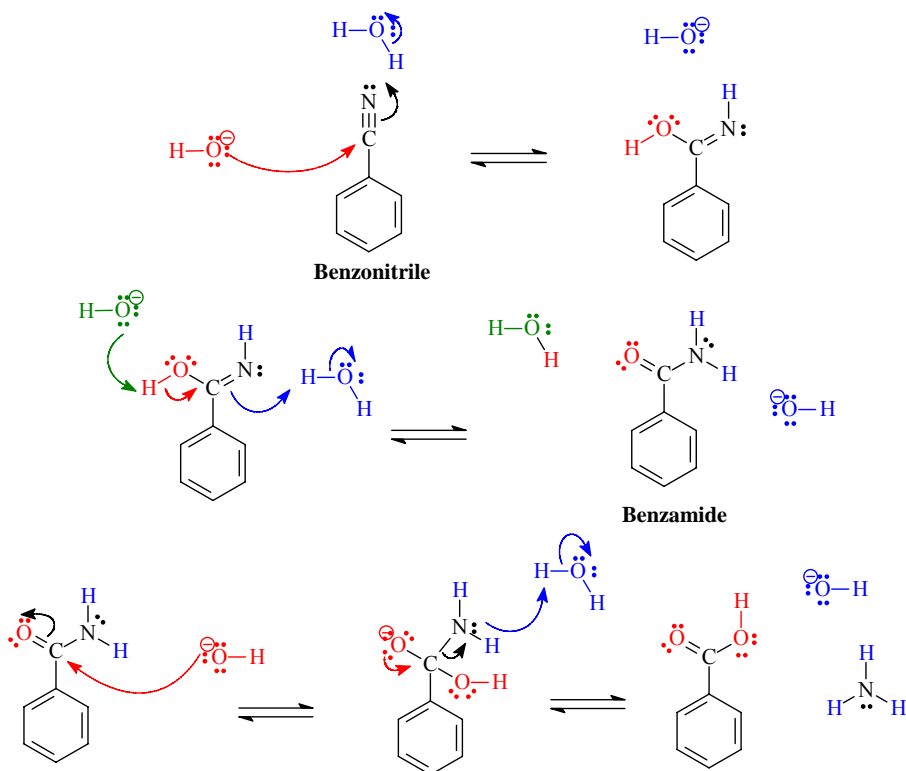
Synthèse de l'acide benzoïque à partir du benzonitrile

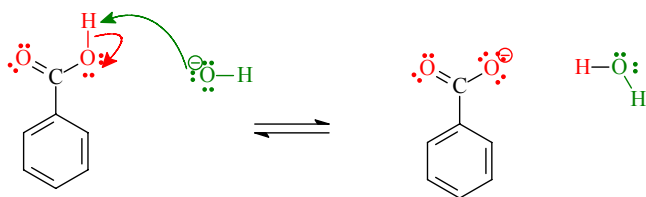
1. Les considérations théoriques

La réaction. La première question posée aux étudiants est : « comment fait-on pour former de l'acide benzoïque à partir de benzonitrile ? ».



La réponse de ceux qui ont déjà réalisé la manipulation en terminale est : « on met le benzonitrile en milieu basique ». La réponse est bonne mais nécessite d'être justifiée. D'autres étudiants prennent le relais en attaquant le sujet sous l'angle mécanistique : « en milieu basique, il y a attaque [nucléophile] d'un ion hydroxyde sur le carbone de la fonction nitrile, formation d'une fonction amide, nouvelle attaque d'un ion hydroxyde et formation d'ammoniac et de l'ion benzoate ». Les flèches s'enchaînent et l'on voit apparaître l'espèce souhaitée.





Ion benzoate

Là aussi l'approche est intéressante³, mais à ce stade, les élèves se sentent un peu « perdus ». La première question qui leur vient est : « *quelle quantité de réactifs prend-on ?* Sans protocole, ils ne voient pas vraiment comment commencer. Il est donc important d'amener la notion de « recherche bibliographique », notion absente de l'enseignement au niveau Bac +2. Bien souvent les étudiants considèrent que l'invention d'un protocole se déduit de considérations théoriques. Or ce n'est que très rarement le cas.

La nouvelle question posée aux étudiants est : « *où trouve-t-on l'information ?* ». La réponse ne se fait pas attendre : « *Internet* ». Nouvelle erreur ! Il est formellement déconseillé d'utiliser des protocoles récupérés sur Internet, excepté s'il s'agit d'une source validée, ce qui est rarement le cas. Une recherche avec « *hydrolyse benzonitrile* » comme mots clés donne des protocoles, certes. Une recherche en anglais en mode PDF de « *benzonitrile benzoic hydrolysis filetype:pdf* » donne des protocoles en anglais, notamment le lien : <http://www.nku.edu/~chemistry/che3111/04benzo062.pdf> (consulté le 12 octobre 2007).

Un passage par la bibliothèque de l'école nous fait manipuler le « Chimie organique Expérimentale »⁴. Les différents protocoles semblent concorder : l'hydrolyse du benzonitrile se fait en présence de soude, en solution aqueuse. Ce seront donc les conditions réactionnelles retenues, et ce d'autant plus qu'elles se justifient par le mécanisme⁵.

La stratégie de synthèse

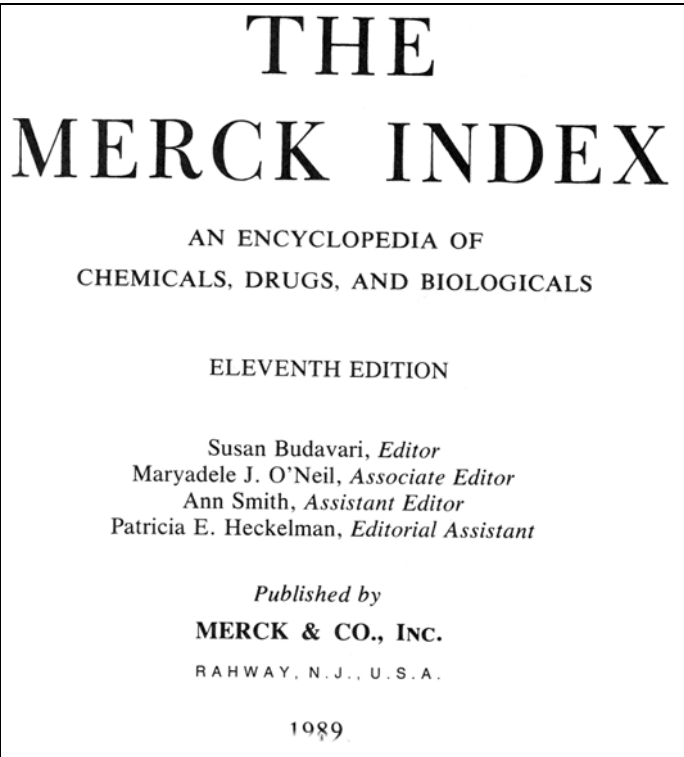
De façon à pouvoir construire le protocole, il faut se procurer les informations sur les réactifs et les produits. Les données physico-chimiques sur les réactifs sont disponibles dans le *Merck Index*⁶.

³ Rappelons qu'un mécanisme réactionnel n'est qu'une représentation simplifiée et hypothétique d'une réalité souvent fort complexe.

⁴ **Blanchard-Desce M., Fosset J., Guyot F., Jullien L. et Palacin S.** - Chimie organique expérimentale - Hermann, **1987**, pp. 325-327.

⁵ Suite à la lecture du « Chimie organique Expérimentale », une question interpelle les étudiants : quelle quantité de benzamide va-t-on former (pp. 320-321) ? Seule l'expérience peut répondre à cette question.

⁶ Notons que pour toute recherche bibliographique, les étudiants seront amenés à manipuler l'anglais, ce qui les déconcerte au premier abord leur paraît vite très simple. De plus, ils voient alors enfin une réelle application de l'apprentissage de cette langue et sont agréablement surpris de voir qu'ils sont capables de comprendre l'essentiel des informations.



2. Les réactifs

Le benzonitrile.

Extrait du Merck Index
<p>1107. Benzonitrile. Phenyl cyanide; cyanobenzene. C_7H_5N; mol wt 103.12. C 81.53%, H 4.89%, N 13.59%. C_6H_5CN. Prepd by heating Na benzenesulfonate with NaCN or by adding benzenediazonium chloride soln to a hot aq NaCN soln contg $CuSO_4$ and distilling. Lab prepn: A. I. Vogel, <i>Practical Organic Chemistry</i> (Longmans, London, 3rd ed, 1959) p 608.</p> <p>Liquid, odor of volatile oil of almond. bp_{760} 190.7°, bp_{100} 123.5°, bp_{10} 69.2°, bp_1 28.2°. mp -12.75°. d_{15}^{15} 1.010. n_D^{20} 1.5289. Fire pt 167°F. Slightly sol in cold water; sol to the extent of 1% in water at 100°; miscible with common organic solvents.</p> <p>USE: Solvent.</p>

On y lit que le benzonitrile est un liquide de densité 1,01 à 15 °C, de température d'ébullition 190,7 °C sous 760 mm de mercure, très peu soluble dans l'eau froide et à hauteur de 10 g.L⁻¹ à 100 °C⁷.

La base forte. Le deuxième réactif est la soude. Nous aurons le choix entre prendre de la soude en pastille ou en lessive. Comme le solvant est l'eau, on prendra de la lessive à 10 % ou à 30 %.

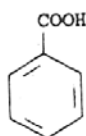
⁷ La lecture de ce type de description (totalement inédite pour les étudiants) suscite un grand nombre d'interrogations, notamment en ce qui concerne les notations : bp_{760} , mp, d_{15}^{15} , n_D^{20} . Cette lecture est l'occasion de parler de références, de conventions, de normes.

3. Les produits et sous-produits

L'acide benzoïque.

Extrait du Merck Index

1101. Benzoic Acid. Benzenecarboxylic acid; phenylformic acid; dracylic acid. $C_7H_6O_2$; mol wt 122.12. C 68.84%, H 4.95%, O 26.20%. Occurs in nature in free and combined forms. Gum benzoin may contain as much as 20%. Most berries contain appreciable amounts (around 0.05%). Excreted mainly as hippuric acid by almost all vertebrates, except fowl. Mfg processes include the air oxidation of toluene, the hydrolysis of benzotrichloride, and the decarboxylation of phthalic anhydride: Faith, Keyes & Clark's *Industrial Chemicals*, F. A. Lowenheim, M. K. Moran, Eds. (Wiley-Interscience, New York, 4th ed., 1975) pp 138-144. Lab prepn from benzyl chloride: A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry* (Longmans, London, 3rd ed, 1959) p 755; from benzaldehyde: Gattermann-Wieland, *Praxis des organischen Chemikers* (de Gruyter, Berlin, 40th ed, 1961) p 193. Prepn of ultra-pure benzoic acid for use as titrimetric and calorimetric standard: Schwab, Wicher, *J. Res. Nat. Bur. Standards* **25**, 747 (1940). Review: A. E. Williams in Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology* vol. **3** (Wiley-Interscience, New York, 3rd ed., 1978) pp 778-792.



Monoclinic tablets, plates, leaflets. d 1.321 (also reported as 1.266). mp 122.4°. Begins to sublime at $\sim 100^\circ$. bp_{760} 249.2°; bp_{400} 227°; bp_{200} 205.8°; bp_{100} 186.2°; bp_{60} 172.8°; bp_{40} 162.6°; bp_{20} 146.7°; bp_{10} 132.1°. Volatile with steam. Flash pt 121-131°. K at 25°: 6.40×10^{-5} ; pH of satd soln at 25° 2.8. Soly in water (g/l) at 0° = 1.7; at 10° = 2.1; at 20° = 2.9; at 25° = 3.4; at 30° = 4.2; at 40° = 6.0; at 50° = 9.5; at 60° = 12.0; at 70° = 17.7; at 80° = 27.5; at 90° = 45.5; at 95° = 68.0. Mixtures of excess benzoic acid and water form two liquid phases beginning at 89.7°. The two liquid phases unite at the critical soln temp of 117.2°. Composition of critical mixture: 32.34% benzoic acid, 67.66% water: see Ward, Cooper, *J. Phys. Chem.* **34**, 1484 (1930). One gram dissolves in 2.3 ml cold alc, 1.5 ml boiling alc, 4.5 ml chloroform, 3 ml ether, 3 ml acetone, 30 ml carbon tetrachloride, 10 ml benzene, 30 ml carbon disulfide, 23 ml oil of turpentine; also sol in volatile and fixed oils, slightly in petr ether. The soly in water is increased by alkaline substances, such as borax or trisodium phosphate, see also Sodium Benzoate.

Caution: Mild irritant to skin, eyes, mucous membranes. **USE:** Preserving foods, fats, fruit juices, alkaloidal solns, etc; manuf benzoates and benzoyl compds, dyes; as a mordant in calico printing; for curing tobacco. As standard in volumetric and calorimetric analysis. Pharmaceutical aid (antifungal).

THERAP CAT (VET): Has been used with salicylic acid as a topical antifungal.

Le produit principalement formé doit être l'acide benzoïque, un solide de température de fusion 122,4 °C. Son K_A est de $6,4 \cdot 10^{-5}$, soit $pK_A = 4,19$.

A 0°C, sa solubilité dans l'eau est de 1,7 g.L⁻¹, 2,1 g.L⁻¹ à 10°C, 68 g.L⁻¹ à 95°C. Sa solubilité dans l'éthanol froid est de 430 g.L⁻¹ et de 670 g.L⁻¹ dans l'éthanol chaud.

Le benzamide.

Extrait du Merck Index

1067. Benzamide. Benzoylamide. C₇H₇NO; mol wt 121.13. C 69.41%, H 5.82%, N 11.56%, O 13.21%. C₆H₅-CONH₂. Prepd from benzoyl chloride and ammonium carbonate. Lab prepn: Gattermann-Wieland, *Praxis des organischen Chemikers* (de Gruyter, Berlin, 40th ed., 1961) p 119. Alternate procedure using concd ammonia soln: A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry* (Longmans, London, 3rd ed., 1959) p 797.

Crystals. *d*₄²⁰ 1.341. mp 130°. bp 288°. One gram dissolves in 74 ml water, more sol in boiling water, in 6 ml alc, 3.3 ml pyridine. Sol in hot benzene, slightly in ether; sol in ammonia with formation of a small quantity of benzonitrile. N-chloro deriv, mp 116°. Sol in water; insol in alcohol or benzene.

Ce sous-produit potentiel de la réaction est un solide, soluble, à température ambiante, à hauteur de ~ 13 g.L⁻¹ dans l'eau et ~ 165 g.L⁻¹ dans l'éthanol.

Chaque produit utilisé et obtenu fera l'objet d'une **fiche de sécurité**⁸ (il ne faut pas se contenter des réactifs mais aussi des produits, principaux et sous-produits) ainsi que d'une **fiche de renseignements**⁹. Rappelons que les phrases R&S (Risque et Sécurité) sont consignées dans n'importe quel catalogue de vente de produits chimiques.

Fiche de renseignements (chimie organique)

MANIPULATION :

Produit	Formule moléculaire	M / g.mol ⁻¹	Pureté	Etat physique ¹	Aspect	T _m / °C	T _b / °C	<i>d</i> ₄ ²⁰	<i>n</i> _D ²⁰	Espèce ionique	LogP	p / D	HA	HD

¹A 25°C / 1 bar

Premières observations et conclusions.

- le pK_A de l'acide benzoïque étant de 4,2. A un pH supérieur à 6,2 (pK_A + 2), il sera majoritairement (à 99 %) sous forme benzoate¹⁰, et donc soluble dans l'eau.

⁸ Voir : http://www.educnet.education.fr/rnchimie/chi_org/tp/fiche_securite.pdf
⁹ Voir : http://www.educnet.education.fr/rnchimie/chi_org/tp/fiche_renseignements_chimie_organique.pdf
¹⁰ Par application de la relation d'Henderson :

Fiche de sécurité

MANIPULATION :

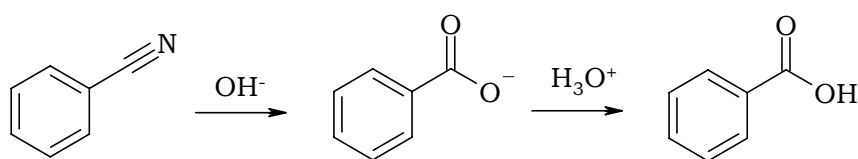
Réactifs / produits / solvants / catalyseurs / sous-produits	Phrases R	Phrases S	Preoccupations ¹	CMF ²	Donc éviter ³	Risque en manipulant	Produits	Phrases R	Phrases S	Preoccupations ¹	CMF ²	Donc éviter ³	Risque en manipulant

¹ Préoccupations R : irritant, corrosif, toxique. S : évitez l'inhalation, évitez le contact avec la peau, évitez le contact avec les yeux. CMF : Corrosif, Mutagène, Cancérigène, Nocif, Toxique, Irritant, Corrosif. Donc éviter : Eau, Oxygène, Feu, Acide, Alcali, Eau oxygénée, Peroxyde d'hydrogène.

- le réactif est liquide et le produit est solide,
- le sous-produit est un solide.

4. Ebauche de protocole

L'ion benzoate est soluble dans l'eau, et l'acide benzoïque, beaucoup moins. Il faudra donc, en fin de réaction, traiter le milieu réactionnel par un acide fort de façon à passer sous la forme acide, au moins à un pH inférieur à $pK_{A-2} = 2,2$. On verra alors l'acide benzoïque précipiter. On réalisera ensuite une filtration sur Buchner suivie d'un essorage du solide et d'un lavage des cristaux. Une recristallisation pourra être envisagée¹¹.



Les quantités. Nous choisissons de partir arbitrairement de 2 g de réactifs et espérons un rendement de 50 %, ce qui amène à ~1 g de brut (les masses molaires des réactifs et des produits étant du même ordre de grandeur). En minimisant le rendement de recristallisation également à 50 %, on obtient au moins 500 mg de produit purifié.

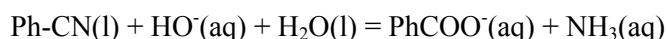
Benzonitrile. La masse molaire du benzonitrile est de $103,12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. La quantité de matière dans 2 g est :

$$n_{\text{PhCN}} = \frac{m}{M} = \frac{2}{103,12} = 19,4 \text{ mmol}$$

que nous arrondirons à 20 mmol. Le benzonitrile étant un liquide, le volume à prélever est de : $V(\text{PhCN}) = \frac{m}{\rho} = \frac{2}{1,01} = 2 \text{ mL}$. Ce volume étant faible,

et comme en synthèse chimie organique l'usage d'une pipette est assez inhabituel, les étudiants concluent qu'il sera préférable de peser le benzonitrile.

Pour la suite, commençons par écrire l'équation de réaction :



$$\text{pH} = \text{p}K_A + \log \frac{[\text{PhCO}_2^-]}{[\text{PhCO}_2\text{H}]} = 4,2 + \log \frac{0,99}{0,01} \approx 6,2.$$

¹¹ La lecture simple des données physico-chimiques permet donc rapidement de « voir » comment effectuer la séparation du produit final du milieu réactionnel.

Hydroxyde de sodium. Quelle quantité de soude va-t-on utiliser ? L'équation de réaction nous indique 1 équivalent d'ion hydroxyde pour 1 équivalent de benzonitrile. Nous utiliserons un excès, soit 3 équivalents d'ions hydroxyde (60 mmol)¹².

Sous quelle forme utilise-t-on la soude ? On a le choix entre la forme solide, en pastille, et la forme « lessive », en solution approximativement à 30 % (m/V). Comme la présence d'eau n'est pas gênante (c'est même le solvant), on pourra travailler indifféremment avec l'une ou l'autre des formes de la soude.

Le solvant. Quelle quantité d'eau doit-on utiliser ? Il faut 1 équivalent selon l'équation de réaction, il faut solvater les ions sodium (6 équivalents d'eau), les ions hydroxyde (4 équivalents d'eau), les ions benzoate (8-10 équivalents d'eau) soit au total plus de 20 équivalents, soit 200 mmol, que nous triplerons, arbitrairement :

$$V(\text{H}_2\text{O}) / \text{mL} = \frac{n / \text{mol} \times M / \text{g.mol}^{-1}}{\rho / \text{g.mL}^{-1}}$$

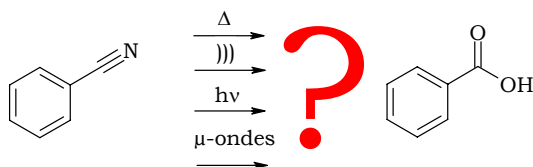
$$V(\text{H}_2\text{O}) = 0,6.18/1 \sim 12 \text{ mL.}$$

On peut aussi utiliser de la soude à 10 % (m/V), c'est-à-dire à :

$\frac{100}{40} = 2,5 \text{ mol.L}^{-1}$, soit $V = \frac{n}{C} = \frac{0,06}{2,5} = 24 \text{ mL}$ ou à 30% (m/V), trois fois plus concentrée à $7,5 \text{ mol.L}^{-1}$, soit $V = 8 \text{ mL}$.

5. Le protocole

Le mélange sera initialement un système biphasique. Le benzonitrile n'étant pas soluble en phase aqueuse à froid, cette réaction ne pourra se faire qu'à chaud. De plus, pour augmenter la surface de contact entre les deux phases, l'agitation devra être assez soutenue. Pour effectuer la réaction, nous avons le choix entre différentes méthodes d'activation : thermique (Δ), photochimique ($h\nu$), microonde voire sonochimique ())))).



De façon traditionnelle, nous choisirons une activation thermique, à reflux du solvant. Ici le solvant étant l'eau, la température de reflux sera de l'ordre de $100 \text{ }^\circ\text{C}$ ¹³.

¹² La notion d'excès reste vague : pourquoi choisir 2, 3 ou 10 équivalents ? Une justification peut quelquefois se trouver dans le calcul du coût de la réaction.

¹³ Notons que travailler avec de l'eau, de plus solvant écologique, permet d'avoir un reflux à température élevée comparé aux reflux réalisés avec des solvants organiques volatils.

« Combien de temps doit-on maintenir le reflux ? ». Réponse des étudiants : « 1 h ! ». Que de tradition ! Comment fait-on pour définir la fin d'une manipulation ? Il faut effectuer un suivi de réaction. La technique la plus simple étant la CCM. Il faut donc mettre au point des conditions de CCM : support / éluant / détection.

Mise au point de la CCM. Le benzonitrile et l'ion benzoate étant aromatiques, on utilisera une révélation UV, sur plaque de silice traitée avec un marqueur fluorescent à 254 nm (ZnS). Pour l'éluant, on utilisera traditionnellement un mélange solvant apolaire (éther de pétrole ou cyclohexane) et solvant polaire, de type acétate d'éthyle ou acétone, ou un composé intermédiaire de type dichlorométhane. On s'attache particulièrement à utiliser des solvants peu toxiques pour réaliser les éluants. Quelques essais montreront qu'un mélange cyclohexane / acétone (2 :1 V/V) convient tout à fait. Les R_f ne pouvant pas être prévus, il faut réaliser une série de références : le réactif (le benzonitrile), le produit (l'acide benzoïque, qui est sous forme benzoate donc restera fixé sur la silice) et le sous-produit (le benzamide). Dans quel solvant et à quelle concentration prépare-t-on les références de CCM ? Il faut trouver un solvant où les trois produits se dissolvent : de nombreux solvants conviennent : l'éthanol, l'éther, l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane. Le choix se portera sur le produit le moins toxique et si possible le moins cher. A quelle concentration ? Le plus souvent on travaille à une concentration massique de l'ordre de 1 % (m / V , soit 20 mg dans un tube de 2 mL). Des tests sont ensuite effectués sous lampe UV. Après avoir déposé une goutte avec le capillaire de la solution à 1 %, on sèche et regarde sous la lampe UV : si la tache est suffisamment « foncée », la solution est à bonne concentration. Sinon, on concentre.

Le montage. Passons au montage. Ce sera un ballon équipé d'un réfrigérant « à boules » ou « à chicane ». Doit-on l'équiper d'un thermomètre, d'un ou plusieurs dispositifs de coulée, doit-on veiller à l'ordre et la vitesse d'introduction des réactifs ? Rien de tout ça. La solution d'hydroxyde de sodium et le benzonitrile seront placés dans le ballon, de volume adapté, de 100 mL pour ~ 26 mL de réactifs (pour la soude à 10 %), et le système sera mis en chauffe¹⁴. Comme nous avons envisagé un suivi par CCM, il est conseillé d'utiliser un ballon bicol de façon à pouvoir prélever des échantillons régulièrement.

Par contre, on a vu dans l'équation de réaction qu'il y avait dégagement d'ammoniac. Quel volume ? En considérant la réaction comme totale¹⁵ :

¹⁴ Pour la première fois, les étudiants doivent choisir « à l'avance » le matériel à utiliser, d'où l'intérêt de calculer tous les ordres de grandeur. De plus, ils doivent savoir qu'un ballon ne se remplit pas au-delà des deux tiers de sa capacité.

¹⁵ Nous proposons une estimation assez grossière de l'enthalpie libre de réaction sur la base de l'équation suivante : $\text{Ph-CN}(l) + 2 \text{H}_2\text{O}(l) = \text{PhCO}_2\text{H}(s) + \text{NH}_3(g)$:

	$\Delta_f H^\circ_{298K} / \text{kJ.mol}^{-1}$	$\Delta_f G^\circ_{298K} / \text{kJ.mol}^{-1}$
Ph-CN(l)	163,2	100,9
NH ₃ (g)	-45,9	-103,4
Ph-CO ₂ H(s)	-384,8	-434,2
H ₂ O(l)	-285,8	-306,6
	$\Delta_r H^\circ_{298K} = -22,3 \text{ kJ.mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ_{298K} = -29,9 \text{ kJ.mol}^{-1}$, soit $K^\circ = 5,2 \cdot 10^4$

De plus, le départ de NH₃(g) rend la réaction effectivement totale.

$$V_{\text{NH}_3} / \text{m}^3 = n_{\text{NH}_3} / \text{mol} \times \frac{R / \text{J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1} \times T / \text{K}}{P / \text{Pa}}$$

$$V_{\text{NH}_3} = 0,02 \cdot \frac{8,3 \cdot 300}{10^5} = 500\text{mL}$$

Ce volume de gaz n'est pas négligeable. Le milieu étant basique et chaud, l'ammoniac sera peu solubilisé : il faut donc placer un piège à gaz¹⁶. Que met-on dans le piège ? Réponse des étudiants : de la soude, toujours la tradition. C'est bien sûr ici un acide qu'il faut utiliser pour neutraliser les vapeurs basiques d'ammoniac. Comment préparer le piège ? Il faut qu'il y ait au moins 20 mmol d'un acide fort (HCl, par exemple) ; nous prendrons 2 équivalents soit 40 mmol. On placera donc dans un bécher de 250 mL, le volume adapté en fonction des solutions disponibles selon :

$$V / \text{mL} = \frac{n / \text{mmol}}{C / \text{mmol.mL}^{-1}}, \text{ soit, par exemple, pour une solution à } 1 \text{ mol.L}^{-1} :$$

$$V = \frac{40}{1} = 40 \text{ mL}$$

On ajoutera un peu d'eau si nécessaire.

« Comment mettre en évidence l'activité du piège ? ». On utilise un indicateur coloré. Pour mettre en évidence un éventuel manque d'acide chlorhydrique, ou un excès d'ammoniac, il faut mettre en évidence de façon visuelle par l'utilisation d'un indicateur coloré. On peut utiliser l'hélianthine, l'indicateur coloré du dosage de HCl par NH₃, qui devra rester rouge. Si la solution vire au jaune, on ajoutera de l'acide chlorhydrique dans le piège.

Déroulement de la synthèse. Le reflux peut être envisagé. Au bout de 15-20 minutes, on effectue le premier prélèvement¹⁷. Il faut retirer le ballon du système de chauffage, prélever à l'aide d'un capillaire (les étudiants verront en réalisant la manipulation que le liquide prélevé, très chargé en soude, cristallise souvent dans le capillaire). Un dépôt est placé sur la plaque de CCM (découpée de façon à avoir de petites plaques, du type 2 cm × 4 cm. Sécher la plaque et éluer. Lors de ce suivi par CCM, on s'attache à voir disparaître les tache correspondant au benzonitrile^{18,19}.

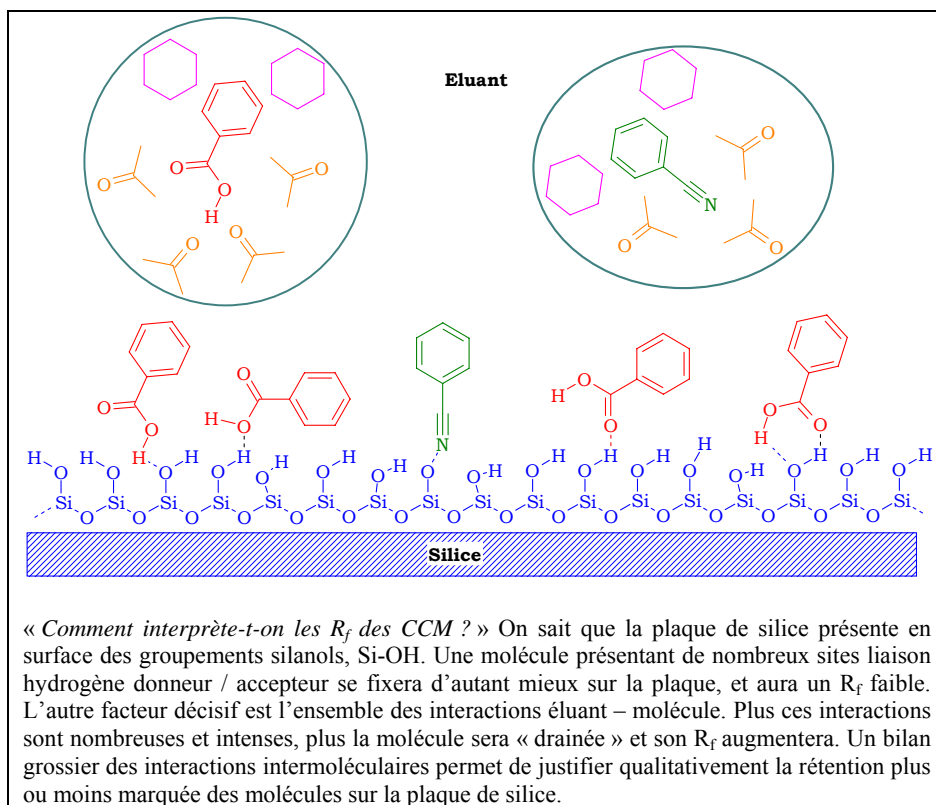
Lorsque l'on estime la réaction terminée, on arrête le chauffage. Le benzoate est formé et il faut l'extraire du milieu réactionnel. On a vu que la faible solubilité de l'acide benzoïque, à froid, dans l'eau, va être exploitée. De façon à éviter le problème de l'extraction du solide du ballon, le contenu du ballon, légèrement refroidi (pas trop sinon l'acide benzoïque cristallise dans le ballon) est transvasé dans une pièce de verrerie adaptée au traitement d'un solide, tel un bécher ou un erlenmeyer (qui peut être préalablement refroidi).

¹⁶ Car le réfrigérant ne permet pas de condenser un gaz (question posée par un étudiant).

¹⁷ L'analyse au bout de 5 min de chauffage permet de mettre en évidence la présence de benzamide.

¹⁸ La réalisation d'une CCM d'un échantillon en phase aqueuse, et *a fortiori* en milieu basique donne des CCM de mauvaise qualité. Mais les résultats obtenus ici sont tout à fait interprétables.

¹⁹ Au cours de la séance de TP, les étudiants constatent la disparition du benzonitrile au bout de 40 min à 1 h.



Cristallisation. « *Quelle quantité d'acide chlorhydrique utiliser ?* » On l'a vu, le pK_A de l'acide benzoïque est de 4,2 : il sera à 99 % sous forme acide à $pK_A - 2$: $pH = 2,2$. La quantité d'acide (chlorhydrique) n'a pas à être calculée, on cherchera seulement à être à pH très acide, de l'ordre de 1 (pour ceci, il faut une concentration résiduelle en acide chlorhydrique de $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$). La solution initiale contenait 60 mmol de soude ; il ne reste normalement que 40 mmol à neutraliser. Il y a à neutraliser également les 20 mmol (au maximum) de benzoate formés, et l'ammoniac dissous dans le milieu, au maximum 20 mmol. Il faut donc au total : $n_{\text{HCl}} = 80 \text{ mmol}$ que nous porterons à 160 mmol. Si on utilise une solution concentrée d'acide chlorhydrique (35 % (m/m) ; $M = 36,5 \text{ g.mol}^{-1}$; $\rho = 1,18 \text{ kg.L}^{-1}$),

$$C / \text{mol.L}^{-1} = \frac{\rho / \text{kg.L}^{-1} \times \%}{10^3 \times M / \text{g.mol}^{-1}} ; C = \frac{1,18 \times 0,35}{10^3 \times 36,5} = 11,3 \text{ mol.L}^{-1},$$

le volume à utiliser est de : $V_{\text{HCl}} = 0,16 / 11,3 = 14 \times 10^{-3} \text{ L} = 14 \text{ mL}$. L'addition d'acide se fera délicatement, en évitant toute projection.

« *Quand la cristallisation est-elle terminée ?* » On vérifie dans un premier temps que le pH de la solution est de l'ordre de 1-2. On s'assure que la température du milieu est la plus basse possible (de l'ordre de 0-5°C, température à laquelle la solubilité est minimale). Il ne reste plus qu'à filtrer les cristaux.

« *Quel système de filtration utilise-t-on ?* » Le buchner, par tradition, mais pourquoi ? Pour effectuer la filtration le plus vite possible et éviter le réchauffement de la solution, et donc la perte de produit, aussi minime soit-elle.

Essorage / lavage. « Doit-on laver les cristaux ? ». « Evidemment ! ». « Avec quoi ? ». « De l'eau... froide, puisque l'acide benzoïque n'y est pas soluble. » « Quelle quantité ? » « Jusqu'à neutralisation, vérifiée au papier pH. » Ah !, à pH = 7 l'acide benzoïque n'est pas soluble. Non... enfin si, car on est à pH > pK_A + 3, il est majoritairement sous forme benzoate. Il faut donc les laver avec une eau légèrement acidifiée... et surtout minimiser la quantité d'eau utilisée. On récupère ensuite les cristaux que l'on sèche sur papier filtre. Il faut maintenant recristalliser²⁰.

Recristallisation. « Quel est le rôle d'une recristallisation ? » Extraire sélectivement d'un solide des impuretés... solides... par un solvant choisi de façon à ce que la solubilité de l'impureté et du produit à recristalliser soit nettement différente. Le produit, l'acide benzoïque est bien solide, mais le benzonitrile, lui, est liquide. Le sous-produit, le benzamide, est solide. En principe, le benzonitrile a dû être évacué lors des lavages. Or les lavages ont été effectués avec de l'eau. Un lavage par un solvant dans lequel le benzonitrile est plus soluble (comme l'éthanol) aurait été plus judicieux, mais on aurait également perdu une grande partie de l'acide benzoïque. Une CCM effectuée sur le brut permet de confirmer approximativement la présence ou l'absence de benzonitrile. « Donc à quoi sert la recristallisation ? ». A réaliser une meilleure cristallisation et donc améliorer la qualité des cristaux obtenus ?

Comment procède-t-on à la recristallisation ? « On en prend la moitié que l'on place à l'étuve et l'autre que l'on va recristalliser ». Pourquoi ? Les habitudes... Recristalliser peut s'avérer fatal, même si l'opération est le plus souvent réversible. On garde donc une partie « en secours » et l'autre que l'on va recristalliser. La moitié est purement arbitraire, on peut prendre une quantité quelconque.

La partie à recristalliser doit donc être placée dans un solvant ou mélange de solvants adéquat : un solvant dans lequel, à température ambiante ou à froid, le sous-produit, le benzamide, soit soluble, et l'acide benzoïque, non. Mais il faut qu'à température d'ébullition de ce solvant (ou mélange de solvant), la solution soit homogène et transparente²¹. Or on constate que le benzamide est soluble dans l'eau, à chaud, et peu à température ambiante (~ 13 g.L⁻¹) et soluble dans l'éthanol, à température ambiante froid à hauteur de ~ 165 g.L⁻¹. Il s'agit donc ici d'une pseudo-recristallisation permettant simplement d'obtenir de plus beaux cristaux^{22,23}.

²⁰ A ce stade on peut déjà estimer la quantité d'acide benzoïque perdue dans le solvant : le milieu réactionnel et l'acide chlorhydrique permettant de faire cristalliser l'acide benzoïque représentent environ 30 mL, on doit s'attendre à une perte de $30 \times 1,7 / 1000 \sim 50$ mg, au minimum, avant les lavages.

²¹ Pour 500 mg de produit brut à recristalliser, il faut donc au minimum $0,5/68 \sim 7,4$ mL d'eau à 95 °C. Lors du refroidissement, il y aura une perte minimale de $7,4 \times 1,7 \sim 13$ mg de produit, quelle que soit la qualité et le rendement de la recristallisation.

²² Pour trouver un solvant de recristallisation, on utilise des plaques à godets. Dans chaque cupule, on met un peu de solide et on essaye les différents solvants.

²³ Certains étudiants utilisant un peu d'éthanol ont perdu de grandes quantités de produit.

Séchage des cristaux. « A quelle température doit-on régler l'étuve pour sécher l'acide benzoïque obtenu ? » Sa température de fusion étant de 122 °C, on met l'étuve à $T_{\text{fus}} - 20$ °C, soit 100 °C. Que diable non ! On a tous vu ces expériences de « chimie amusante » où l'on fait se déposer de l'acide benzoïque sur une branche de sapin, ou, plus sérieusement, on a peut-être appris à purifier de petites quantités d'acide benzoïque par sublimation (technique utilisée en microchimie) : l'acide benzoïque est facilement sublimable. Donc 60-70 °C pas plus. Le séchage sera plus long, mais évitera de tapisser l'intérieur de l'étuve de petits cristaux blancs.



Analyse de la nature du solide obtenu. Une fois le solide pseudo-recristallisé, on vérifie que l'on a bien obtenu l'acide benzoïque par une mesure de température de fusion. On attend une mesure aux alentours de 122°C²⁴.

Pureté des cristaux. Comment s'assurer de la pureté des cristaux obtenus ? La température de fusion ne donne qu'une idée grossière de la pureté. Il faut utiliser des techniques chromatographiques et/ou spectroscopiques. Les techniques chromatographiques sont la CCM, déjà mise au point et qui peut être utilisée²⁵. On peut également réaliser une CPG²⁶ ou une CLHP, plus adaptée ici. Dans les techniques spectroscopiques, le spectre UV ne donne pas beaucoup d'informations. Le spectre IR peut mettre en évidence la présence d'une bande $C\equiv N$ pour le nitrile ou amide pour le benzamide²⁷.



Pour conclure

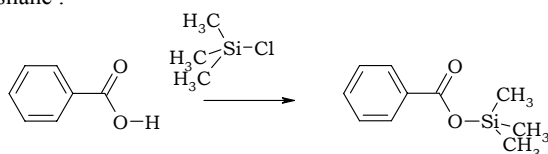
Le protocole mis au point avec les étudiants a bien sûr été testé expérimentalement. Le travail préparatoire théorique a été accompagné du remplissage de la feuille de sécurité et de la fiche de renseignements évoquées plus haut (voir notes 8 et 9). Pendant la manipulation, les étudiants ont dû compléter le tableau de marche (Annexe 1). A l'issue de la manipulation, les étudiants ont complété la feuille de rendement (Annexe 2) ainsi que le rapport d'analyse (Annexe 3).



²⁴ On peut envisager aussi de mesurer la température de fusion du produit brut et de la comparer à celle du produit recristallisé.

²⁵ Elle met en évidence pour certains étudiants la présence de benzonitrile. Le benzamide n'est jamais décelé.

²⁶ La CPG d'un produit solide n'est pas de bonne qualité. Avec un produit à hydrogène labile tel l'acide benzoïque, il est recommandé d'utiliser un dérivé en traitant par un agent silylé tel le chlorotriméthylsilane :



²⁷ Seul un étudiant a mis en évidence la présence de benzamide.

Pourquoi faire créer un protocole par les étudiants ?

Le rôle du technicien supérieur dans un laboratoire ne se limite pas à être un exécutant, mais avant tout à assister un concepteur de protocole... et donc d'être aussi un peu concepteur. Ce qui nous a motivé dans cette expérience, c'était avant tout de montrer à des étudiants fraîchement titulaires d'un Bac STL Chimiste qu'ils étaient capables de créer. De partir de zéro et de construire, de A et Z, un protocole de synthèse²⁸. Cette activité, chronophage, certes, à servi avant tout à :

- démystifier les protocoles (nombre d'étudiants se demandent comment ils sont conçus),
- donner un sens au déroulement des synthèses (ce qui nous semble évident ne l'est absolument pas aux étudiants),
- leur montrer que rien n'est simple (il a fallu les guider, les recadrer), que les outils dont ils ont besoin sont essentiellement de la logique,
- devenir critique lorsque l'on réalise une synthèse (choisir un solvant, une stratégie, comment extraire sélectivement, comment purifier, comment analyser son produit, identifier les sous-produits, améliorer le rendement, la pureté etc.).

Quels étaient nos outils ? Un Merck Index, un catalogue de produit (Acros, VWR, Fluka etc.), une petite bibliothèque de livres de chimie organique et... de la jugeote. En dehors de toute considération théorique « lourde », la simple exploitation des données physico-chimiques nous a guidé dans la conception du protocole.

Vis-à-vis des étudiants, il faut bien sûr relativiser. Tous les protocoles ne sont pas si simples, et les astuces sont nombreuses. Mais ce type d'activité, réalisées sur un solide, puis sur un liquide, peut amener les étudiants à avoir de bonnes bases pour suivre l'enseignement de travaux pratiques en synthèse organique. C'est aussi dans ce contexte qu'ils vont voir la nécessité de peaufiner, de perfectionner, à la fois les techniques de synthèses, d'extraction, de purification mais aussi nouvelles techniques d'analyses (chromatographiques et spectroscopiques). Ce type de TP doit donc être vécu comme un TP d'initiation à la logique de la synthèse organique, pour reprendre un titre bien connu.

En dehors d'avoir permis de créer une bonne ambiance dans la classe (la recherche de donnée, la confrontation des idées se faisant de façon collective) le bilan est en ce qui nous concerne, est très positif : les étudiants ont, semble-t-il, acquis de bonnes bases et surtout, l'outil le plus important : le sens critique !

²⁸ Certains critiqueront en disant qu'on leur donne l'illusion d'avoir ce savoir, d'autres que c'est du temps perdu parce qu'il ne s'agit pas d'une activité qui peut être exigée à l'examen...

Annexe 1. Tableau de marche

Opération		Observations
Choix des réactifs		$m_{\text{benzotriole}} =$ $V_{\text{NaOH}} =$ Compléter la fiche de sécurité
Choix du/des solvant(s)		$V_{\text{solvant}} =$ Compléter la fiche de sécurité
Choix de la verrerie réactionnelle		
Mode d'introduction des réactifs		
Mode d'activation		
Type de catalyse		
Suivi de réaction		Temps de réaction :
Technique d'isolement du produit Produits nécessaires à l'opération, quantités		$V_{\text{H}_2\text{O de lavage}} =$ Gestion des rejets
Technique de purification du produit Produits nécessaires à l'opération, quantités		$V_{\text{solvant recristallisation}} =$ Gestion des rejets
Technique de caractérisation 1		
Technique de caractérisation 2		

Annexe 2. Calcul des rendements en synthèse organique

Produit. Masse théorique.	$m_{théorique} =$
Synthèse. Masse de brut humide obtenue.	$m_{brut\ humide} =$
Séparation brut / échantillon à recristalliser m'_{humide} est mise à sécher, m''_{humide} est mise à recristalliser	$m'_{humide} =$ $m''_{humide} =$
Séchage du brut Le passage à l'étuve de m'_{humide} donne m'_{sec} .	$m'_{sec} =$
Rendement du séchage du brut	$\rho_{séchage} =$
Pourcentage d'humidité du brut	$\%_{humidité} =$
Rendement du brut	$\rho_{brut} =$
Recristallisation m''_{humide} donne $m'''_{recristallisé\ humide}$. Son passage à l'étuve donne $m'''_{recristallisé\ sec}$.	$m'''_{recristallisé\ humide} =$ $m'''_{recristallisé\ sec} =$
Rendement du séchage du produit recristallisé	$\rho_{séchage} =$
Pourcentage d'humidité du produit recristallisé	$\%_{humidité} =$
Rendement de recristallisation	$\rho_{recristallisation} =$
Rendement en produit recristallisé	$\rho_{recristallisé} =$
Pureté chromatographique (non réalisé ici)	$\rho_{chromat.} =$
Rendement corrigé (non réalisé ici)	$\rho_{corrigé} =$

Annexe 3. Rapport d'analyses

Rapport d'analyse

Température de fusion

T_{fus} mesuré	T_{fus} tabulé	Ecart relatif / %

Analyse chromatographique : CCM

Analyses spectroscopiques : Infra-rouge

--