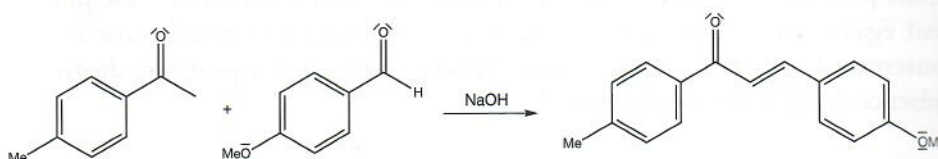


Manipulation 21		Condensation aldolique	
Mise en œuvre : Facile		🕒 30 min (+ 30 min)	
Niveau : ★★★★★		Coût : €€€€	
Fiches	Thèmes	Techniques mises en œuvre	
10/15/ 17/ (8)/(18)	aldolisation, crotonisation, élimination E1 _{cb} , formation de liaisons C=C	essorage, (recristallisation), CCM, θ_{fus} , RMN	

Réaction



Produits

Nom	Formule brute	Masse molaire	d	$\theta_{fus} / \theta_{eb}$	Sécurité
4'-méthylacétophénone	C ₉ H ₁₀ O	134,18	1,005	$\theta_{fus} = 22 \text{ °C}$	
4'-méthoxybenzaldéhyde	C ₈ H ₈ O ₂	136,15	1,119	$\theta_{fus} = -1 \text{ °C}$	
hydroxyde de sodium en pastilles	NaOH	40,00	-	$\theta_{fus} = 318 \text{ °C}$	
éthanol absolu	C ₂ H ₆ O	46,07	0,789	$\theta_{eb} = 78 \text{ °C}$	
éther de pétrole	-	-	0,64	$\theta_{eb} = 40-60 \text{ °C}$	
dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	84,93	1,325	$\theta_{eb} = 40 \text{ °C}$	

Maté

- 1 ba
- 4 be
- 3 pe
- 1 ép
- 2 pi
- 1 en
- 1 ve
- 1 fi

Mod

Dans v
et 1,2
d'hydr
a pris e
rincer
phie su
duit à
peut ê
de la r

Résul

a) Co

4'-m
4'-m
hy

Lors d
en jaun

min (+ 30 min)
Coût : € € €
oses en œuvre
ristallisation), s, RMN

Matériel

- 1 ballon monocol 25 mL
- 4 béchers 10 mL
- 3 petits piluliers
- 1 éprouvette graduée 10 mL
- 2 pipettes graduées 2 mL
- 1 entonnoir à solide
- 1 verre fritté
- 1 fiole à vide, cône de filtration
- 1 boîte de pétri
- plaque CCM 60A F₂₅₄
- cuve d'éluion, pince, capillaires
- 1 olive aimantée
- 1 spatule en fer
- 1 agitateur magnétique
- 1 mortier + pilon
- pinces, noix de serrage

Mode opératoire



Dans un ballon monocol de 25 mL, introduire 1,3 mL de 4'-méthylacétophénone et 1,2 mL de 4-méthoxybenzaldéhyde. Agiter la solution avant d'ajouter 400 mg d'hydroxyde de sodium en pastilles préalablement broyées. Une fois que le mélange a pris en masse (< 5 min), ajouter 10 mL d'eau distillée. Essorer sur verre fritté puis rincer le solide avec de l'eau distillée. Analyser le brut réactionnel par chromatographie sur couche mince (éluant CH₂Cl₂/éther de pétrole : 1/1 v/v). Sécher le produit à l'étuve puis le caractériser (θ_{fus} , RMN ¹H). Si besoin, le produit synthétisé peut être purifié par recristallisation dans l'éthanol absolu. Calculer le rendement de la réaction.

Résultats expérimentaux

a) Conditions expérimentales

réactifs	$m_{\text{pesée}} / V$	n (mmol)	équivalents
4'-méthylacétophénone	1,3 mL	9,7	1,0
4'-méthoxybenzaldéhyde	1,2 mL	9,8	~ 1,0
hydroxyde de sodium	400 mg	10	~ 1,0

Lors de l'ajout de l'hydroxyde de sodium broyé en poudre fine, le mélange se colore en jaune et prend rapidement en masse.

b) Chromatographie sur couche mince

L'analyse par CCM montre qu'il n'y a plus de réactif dans le brut réactionnel.

éluant : CH₂Cl₂/éther de pétrole : 1/1

1 : 4'-méthylacétophénone

2 : 4-méthoxybenzaldéhyde

3 : chalcone synthétisée

4 : co-dépôt (réactifs + chalcone synthétisée)

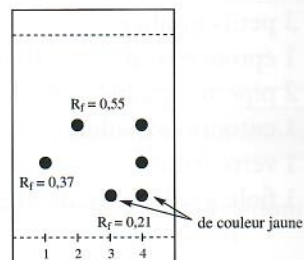


Figure 1 – CCM

c) Spectre RMN

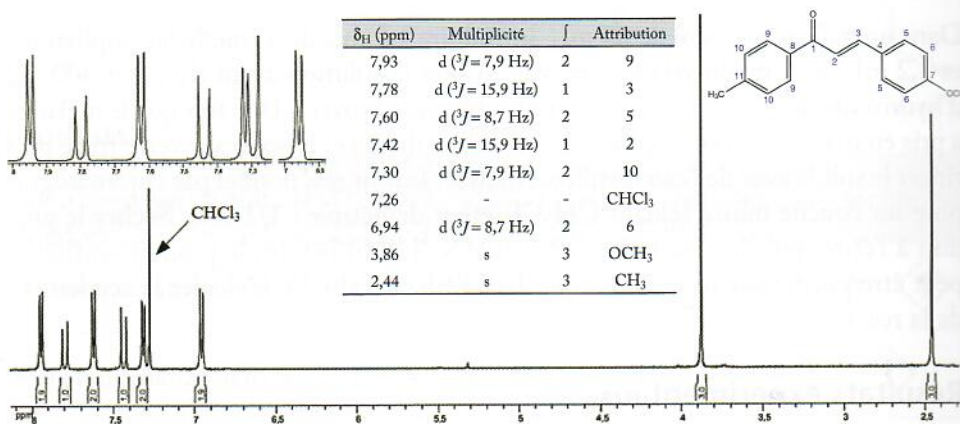


Figure 2 – Spectre RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) de la chalcone synthétisée

On remarque que la constante de couplage entre les 2 protons éthyléniques est de 15,9 Hz. Cette valeur correspond à une double liaison C=C de configuration (E).

d) Température de fusion et rendement

La température de fusion de la chalcone synthétisée a été mesurée avec un banc Kofler :

$$\theta_{fus} (\text{produit brut}) = 84 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$\theta_{fus} (\text{produit recristallisé}) = 97 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$$

La température de fusion mesurée expérimentalement est en accord avec la valeur référencée dans la littérature ($\theta_{\text{fus}}^{\text{littérature}} = 98\text{ °C}$).¹

Après recristallisation, 2,25 g de chalcone ($M = 252,31\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, cristaux jaune pâle) ont été obtenus, soit un rendement de réaction de 92 %.



Figure 3 – Cristaux de chalcone recristallisée

Interprétation

a) Réaction de condensation aldolique

La réaction de condensation aldolique mise en œuvre dans cette expérience se fait en l'absence de solvant. La réaction d'aldolisation-crotonisation se fait très rapidement : en quelques minutes la réaction est terminée. Généralement, en l'absence de solvant, les réactifs sont très proches les uns des autres et réagissent plus vite qu'en solution dans un solvant. Dans cette expérience, cela permet de rendre la réaction plus rapide et plus sélective (pas ou très peu de produits secondaires formés). Ce n'est pas toujours le cas : parfois, des produits parasites sont formés et/ou on perd la stéréosélectivité.

À température ambiante (25 °C), la 4'-méthylacétophénone et le 4-méthoxybenzaldéhyde sont liquides. Seule la 4'-méthylacétophénone est énoisable (atomes d'hydrogène en α d'un groupe carbonyle).

Lors de l'ajout de l'hydroxyde de sodium ($pK_a = 14$), la 4'-méthylacétophénone ($pK_a \approx 20$) réagit selon une réaction acido-basique pour former l'énoilate correspondant. À première vue, cet équilibre acido-basique n'est pas en faveur de l'énoilate. Cependant, la précipitation de la chalcone permet de déplacer l'équilibre acido-basique en faveur de la formation de l'énoilate.

L'analyse du spectre RMN ^1H ($J_{2,3} = 15,9\text{ Hz}$) montre que le produit formé est le produit thermodynamique, de configuration (*E*).

¹ Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie E-III (8), Springer-Verlag : Berlin, 1970 ; p. 1491.

b) Produits de condensation aldolique

Expérimentalement, on observe la formation d'un seul et unique produit. Dans cette réaction, seule la cétone est énoisable, ceci réduit à deux le nombre de composés de condensation aldolique possibles (voir Figure 4 ci-dessous).²

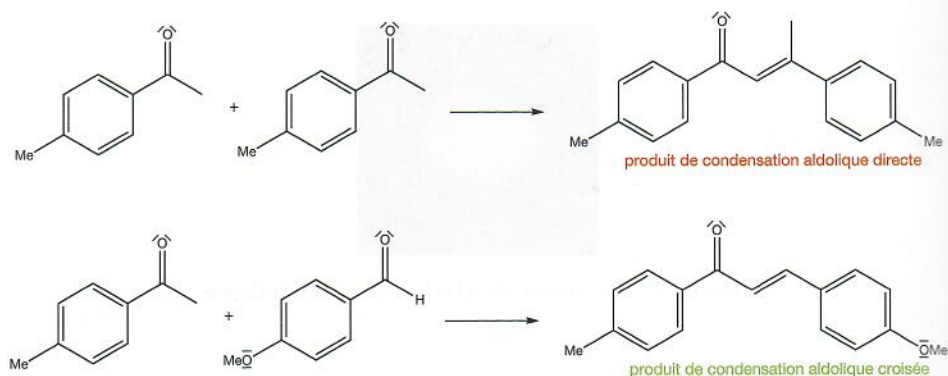
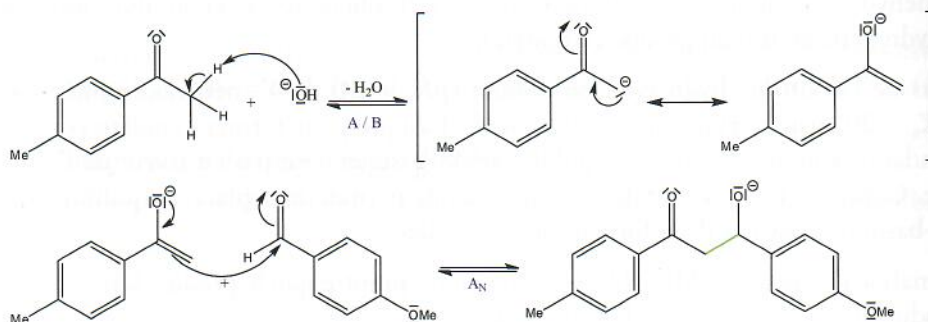


Figure 4 – Composés de condensation aldolique

En analysant la réactivité des deux substrats (aldéhyde et cétone), on remarque qu'un des deux produits de condensation aldolique est favorisé : vis-à-vis d'un même nucléophile (énolate de la cétone), l'aldéhyde est plus réactif que la cétone. Le produit formé majoritairement est le produit de condensation aldolique croisée : énolate de la cétone – aldéhyde. Ceci est en accord avec la structure de la chalcone formée (cf. spectre RMN ¹H où le signal à 3,86 ppm, déblindé, est caractéristique d'un groupe méthoxy).

c) Mécanisme

Ci-dessous est représenté le mécanisme de la réaction mise en jeu.



² En considérant que seuls les produits d'élimination E1_{cb} sont formés.

Manipulation 21 Condensation aldolique

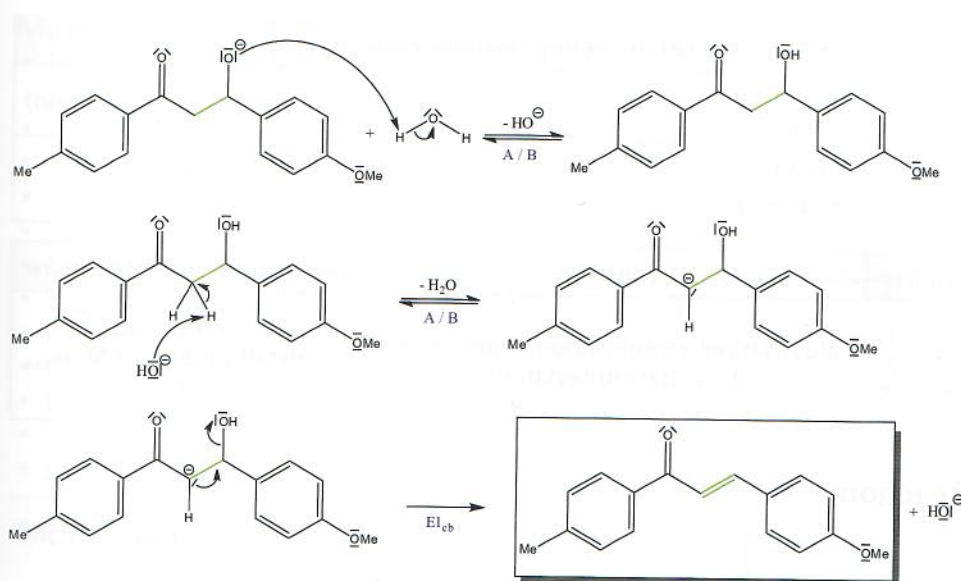


Figure 5 – Mécanisme de la condensation aldolique

La première étape consiste à former l'énolate de la 4'-méthylacétophénone par réaction acido-basique avec l'hydroxyde de sodium. Il s'en suit une étape d'addition nucléophile sur le 4'-méthoxybenzaldéhyde. La crotone est finalement formée par élimination en ANTI d'une molécule d'eau selon un mécanisme E1_{cb} .

La dernière étape de ce mécanisme étant totale, elle déplace ainsi l'équilibre dans le sens de formation de produit de condensation aldolique.

Compléments culturels

Les chalcones constituent une famille de composés ayant un rôle important en biologie. Ces énones aromatiques ont des propriétés antibactériennes, fongicides, antitumorales et anti-inflammatoires.

Bibliographie

Palleros D. R. *J. Chem. Educ.* 2004, 81 (9) ; pp. 1345-1347.

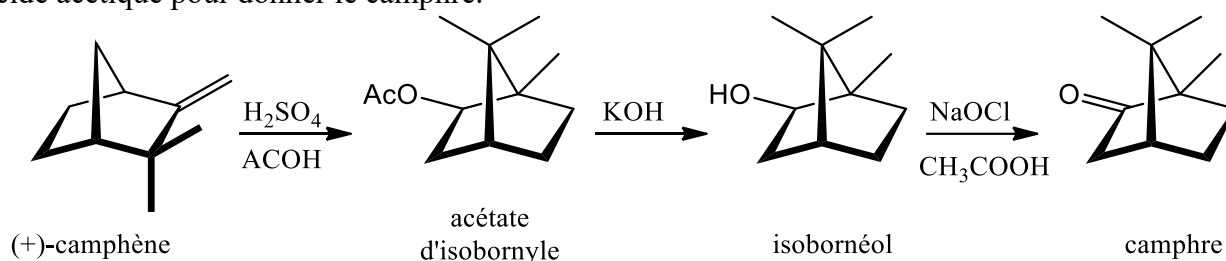
MANIPULATION N° II

SYNTHÈSE DU CAMPÈRE À PARTIR DU (+)-CAMPÈNE

Travail Préparatoire à remplir, détacher et à rendre en début de séance en pages 22-23

I- PRINCIPE DE LA MANIPULATION

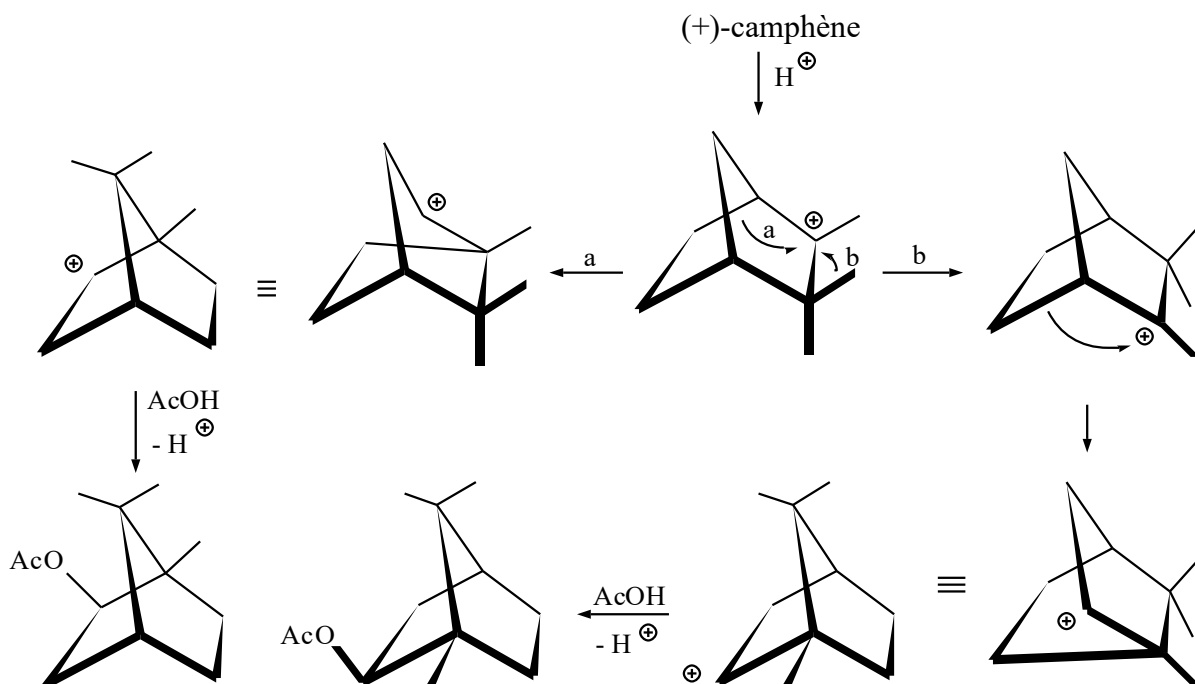
Le camphène est un monoterpène dont l'énantiomère dextrogyre est l'énantiomère naturel le plus répandu. Il est extrait d'un grand nombre d'huiles essentielles. En milieu acide, il subit une transposition du squelette carboné (transposition de Wagner-Meerwein) pour conduire à l'acétate d'isobornyle ; ce dernier est saponifié et l'isobornéol obtenu est oxydé par l'eau de javel en milieu acide acétique pour donner le camphre.



II- TRANSPOSITION DE WAGNER-MEERWEIN

1) Principe

Lorsque des molécules bicycliques pontées sont soumises à des réactifs conduisant à un intermédiaire carbocationique, on observe fréquemment des transpositions de Wagner-Meerwein par migration de groupements conduisant à un réarrangement du squelette carboné. La transformation du camphène en acétate d'isobornyle est un exemple de transposition de Wagner-Meerwein :



2) Mode opératoire

Dans un erlenmeyer rodé de 250 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, introduire 15 g de (+)-camphène et 40 mL d'acide acétique. Ajouter une solution de 1 mL d'acide sulfurique dans 1 mL d'eau. Le mélange est agité vigoureusement et chauffé pendant 40 minutes de façon à obtenir un **léger** reflux.

Laisser refroidir en agitant, puis ajouter 40 mL d'eau distillée. Extraire par 3 fois 60 mL d'éther, rassembler les phases étherées et les laver par 2 fois 20 mL d'eau distillée, puis par 2 fois 30 mL d'une solution de soude à 10% **pré-refroidie** et de nouveau par 20 mL d'eau. Vérifier le pH de la phase aqueuse : il doit être identique à celui de l'eau utilisée. S'il est plus acide, neutraliser de nouveau par 30 mL de soude puis laver par 20 mL d'eau ; s'il est plus basique, laver de nouveau par 20 mL d'eau.

Sécher la phase organique sur sulfate de magnésium, filtrer sur filtre plissé et chasser le solvant à l'évaporateur rotatif. Distiller sous pression réduite en utilisant un ballon de 250 mL (cela peut parfois mousser) et la grande colonne : le point d'ébullition de l'acétate d'isobornyle est de 112°C sous 17 mm Hg. **Ne pas faire circuler d'eau dans le réfrigérant**, s'il reste du camphène, celui-ci recristallise et il est alors nécessaire de le faire fondre au sèche-cheveux pour le récupérer dans la première fraction de distillation. Récupérer ensuite l'acétate d'isobornyle dans la seconde fraction une fois le palier atteint.

Peser et calculer le rendement. Prélever environ 0,5 mL de produit pur pour la CPV et 1 mL pour l'enregistrement du spectre IR (à mettre dans les tubes prévus à cet effet).

II- SAPONIFICATION DE L'ACÉTATE D'ISOBORNYLE

Dans un erlenmeyer rodé de 100 mL surmonté d'un réfrigérant à boules, préparer une solution de 3,5 g de potasse dans 17 mL d'éthanol et 5 mL d'eau distillée et ajouter 8 g d'acétate d'isobornyle. Porter le mélange à reflux pendant une heure.

Après refroidissement, verser la solution dans un erlenmeyer sur environ 30 g de glace pilée et agiter pendant quelques minutes jusqu'à cristallisation totale de l'isobornéol. Refroidir éventuellement à -20°C par un bain glace sel en grattant avec la spatule pour provoquer la cristallisation. Filtrer les cristaux sur Büchner, laver à l'eau, essorer longuement et sécher. Peser et calculer le rendement en produit brut, qui sera utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Si l'isobornéol ne recristallise pas, extraire par 3 fois 20 mL d'éther et laver l'ensemble des phases étherées par 2 fois 20 mL d'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium ou sulfate de magnésium, filtrer et évaporer.

III- OXYDATION DE L'ISOBORNÉOL PAR L'EAU DE JAVEL

1) Principe

Les alcools secondaires comme l'isobornéol sont oxydés en cétones par l'eau de javel en milieu acide acétique.

L'eau de Javel est un mélange basique d'hypochlorite de sodium (ClO^- , Na^+) et de chlorure de sodium, obtenu en provoquant la dismutation d'une solution de dichlore en milieu basique.

La concentration d'une eau de Javel est traditionnellement donnée en degrés chlorométriques ($^{\circ}\text{Chl}$).

4) Mode opératoire

Dans un ballon tricol de 100 ml équipé d'une agitation magnétique, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, introduire 4g d'isobornéol obtenu précédemment et 12 mL d'acide acétique glacial (acide acétique concentré =>lunette et gants!). **Bien dissoudre l'isobornéol au départ**, ne pas hésiter à l'écraser à l'aide d'une spatule si nécessaire. Refroidir le milieu réactionnel à environ 15°C au moyen d'un bain glace-eau. Placer 20 mL d'eau de javel à 9.6% (35°Chl, 1.56M) dans l'ampoule isobare. **Lorsque la température dans le ballon est de l'ordre de 15 °C, ajouter au goutte à goutte l'eau de javel sans jamais dépasser la température de 25 °C. (la température doit être maintenue entre 15 et 25°C)**. Après avoir additionné tout l'eau de javel, enlever l'ampoule de coulée et placer un bouchon. (Nettoyer l'ampoule). Continuer à agiter pendant une quinzaine de minutes et laisser revenir à température ambiante. Normalement la solution doit rester jaunâtre démontrant que l'eau de javel est en excès (sinon rajouter quelques mL d'eau de javel). Une fois, la réaction terminée, remplir l'ampoule de coulée avec 5 mL d'une solution saturée de bisulfite de sodium (NaHSO_3) afin d'éliminer l'eau de javel en excès. Remettre en place l'ampoule de coulée et verser goutte à goutte la solution jusqu'à décoloration totale de la solution. Pour s'assurer qu'il ne reste plus d'eau de javel, prendre une baguette de verre, la tremper dans le milieu réactionnel et imbiber du papier iodo-amidoné : le papier doit rester blanc. S'il apparaît une couleur violette noire (diiodo formé réagissant avec l'amidon), il reste de l'eau de javel. Ajouter alors quelques mL de solution d'hydrogénosulfite. Le mélange est ensuite versé sur 50ml d'un mélange glace + solution aqueuse saturée de NaCl. Le solide formé est récupéré par filtration sur büchner, (si nécessaire, lavé avec une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à ce que cela ne mousse plus). Le solide est séché au maximum sur papier filtre. Peser et calculer le rendement en produit brut.

5) Purification du camphre par sublimation

Un composé solide peut être purifié par sublimation si sa pression de vapeur est suffisamment élevée à une température inférieure à son point de fusion. Ainsi la vitesse de vaporisation (passage de l'état solide à l'état gazeux) est rapide et les vapeurs sont condensées sur une surface froide.

Dans un petit cristalliseur sans bec verseur, placer 1 g de camphre préalablement séché. Placer le cristalliseur sur un agitateur chauffant et le surmonter d'un verre de montre contenant quelques morceaux de glace (schéma en page suivante). Sublimier le produit en chauffant rapidement. Collecter le camphre sur le verre de montre en évitant qu'il soit mouillé par l'eau de fonte de la glace.

Enregistrer et analyser le spectre IR du camphre brut ou purifié en fonction de votre avancement.