

Mise en place d'un TP multi-étapes

Anissa DEMIRSOY - Maïlys LOUCHET – Clément OLIVIER – Pauline SEGUY

Tutrice : Karin HALVORSEN

➤ Introduction

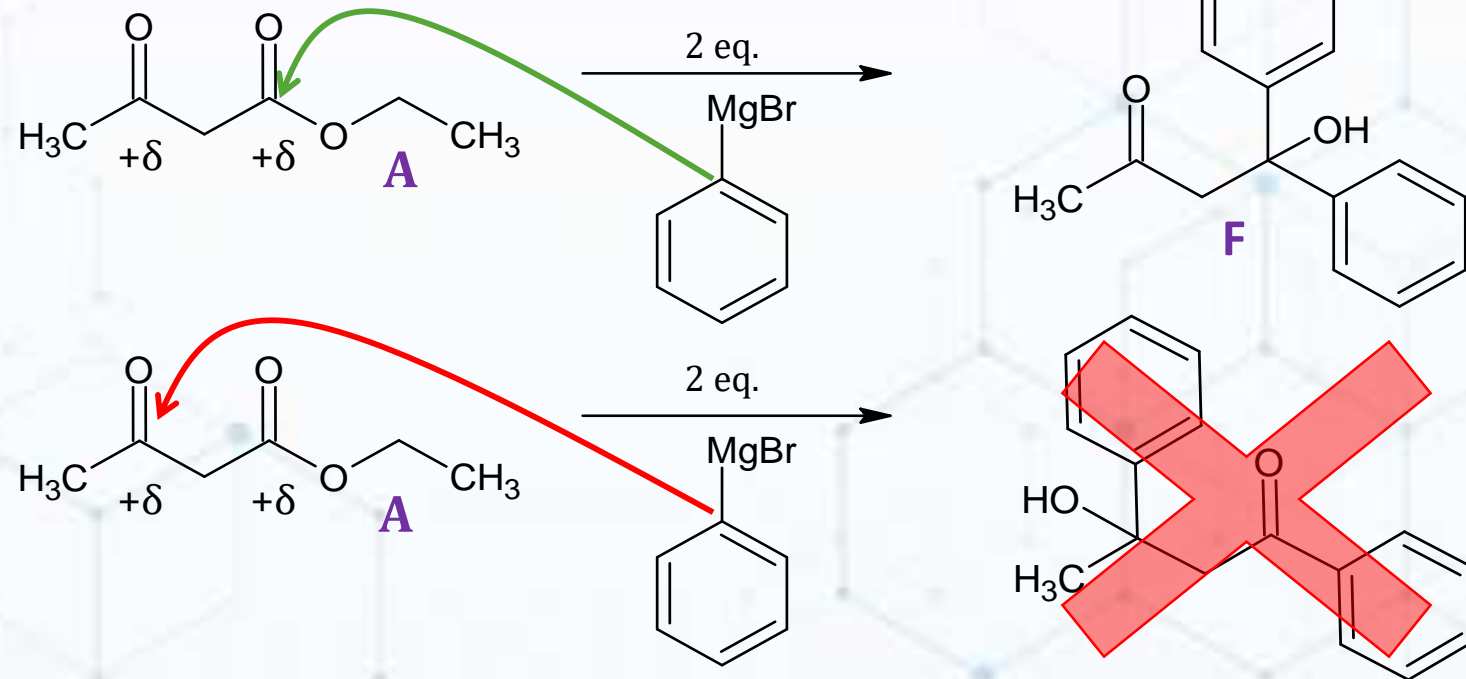
Etape 1 : Protection

Etape 2 : Grignard

Etape 3 : Déprotection

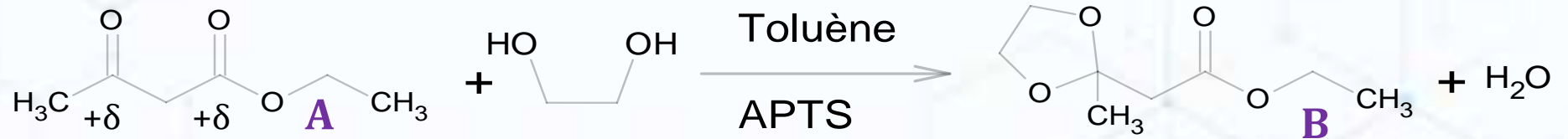
Conclusion

L'objectif est la synthèse du **4-hydroxy-4,4-diphenylbutan-2-one** (F), à partir de l'**acétoacétate d'éthyle** (A), par l'addition du **bromure de phénylmagnésium**. Cependant, il existe une compétition entre deux sites d'attaques électrophiles. La cétone est prioritairement attaquée, devant l'ester.



Etape 1 : Protection de la cétone

La cétone est protégée sous forme d'acétal (B), via une addition électrophile de l'éthylène glycol, pour empêcher l'attaque du réactif de Grignard.



Montage de Dean-Stark : permet d'éliminer l'eau formée et de déplacer l'équilibre vers la formation de l'acétal.

Résultats :

- Rendement de l'expérience avec plus de solvant (50mL): 83%
- Rendement de l'expérience avec la quantité de solvant énoncée dans le protocole (30mL) : 78%



Figure 1 : Montage de Dean Stark

Introduction

➤ Etape 1 : Protection

- Analyse IR
- Analyse CPG
- Analyse RMN
- Conclusion

Etape 2 : Grignard

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

Etape 1 : Protection de la cétone

Introduction

➤ Etape 1 : Protection

- Analyse IR
- Analyse CPG
- Analyse RMN
- Conclusion

Etape 2 : Grignard

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

➤ Analyses IR

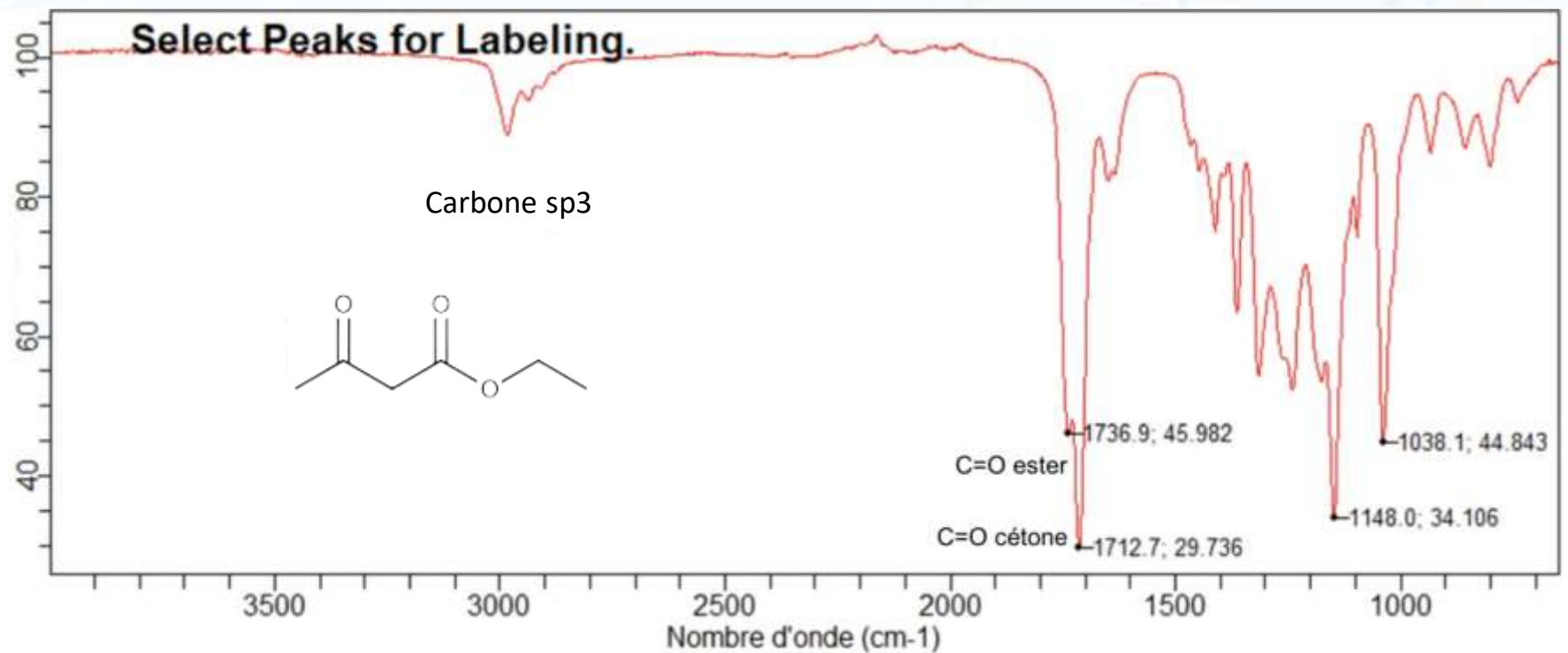


Figure 2 : Analyse IR produit de départ, l'acétoacétate d'éthyle

Etape 1 : Protection de la cétone

Introduction

➤ Etape 1 : Protection

- Analyse IR
- Analyse CPG
- Analyse RMN
- Conclusion

Etape 2 : Grignard

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

➤ Analyses IR

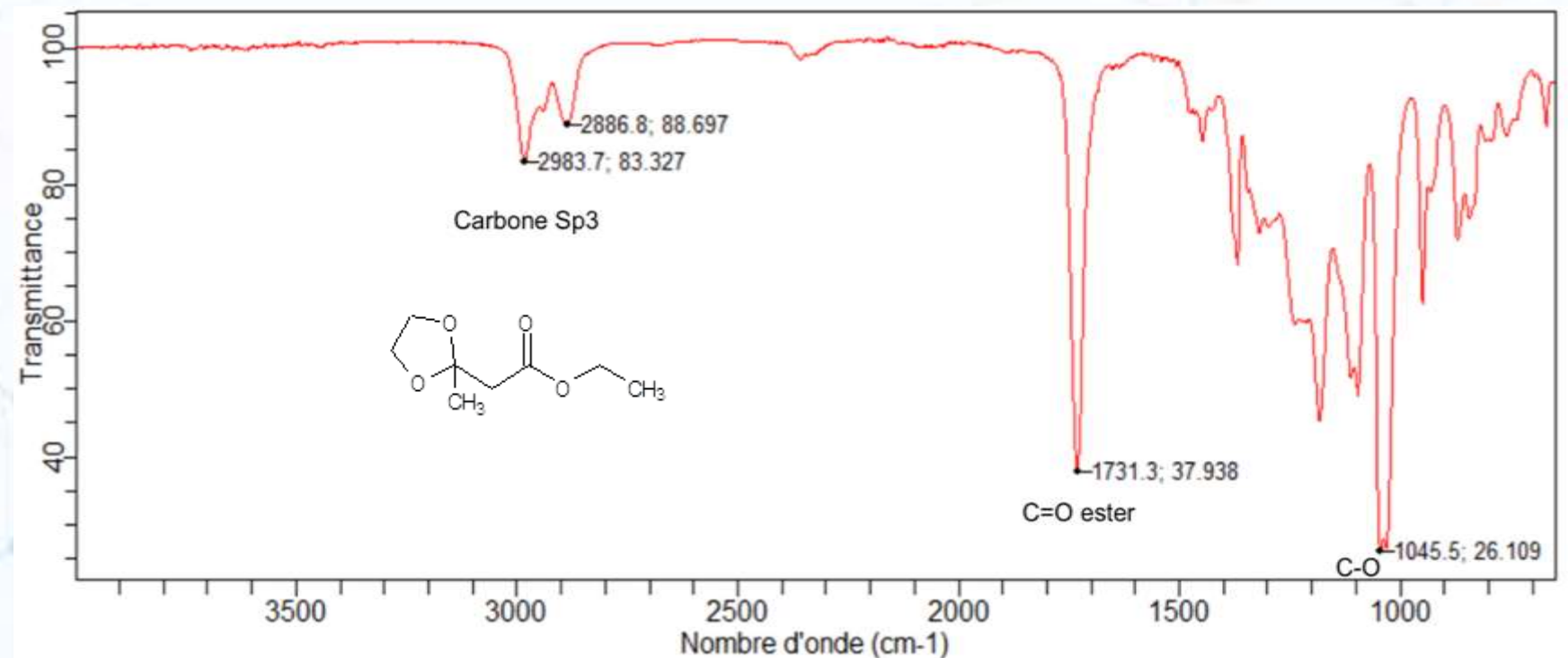


Figure 3 : Analyse IR du produit d'arrivée protégé

Etape 1 : Protection de la cétone

Introduction

➤ Etape 1 : Protection

- Analyse IR
- **Analyse CPG**
- Analyse RMN
- Conclusion

Etape 2 : Grignard

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

➤ Analyse CPG FID : Réaction totale

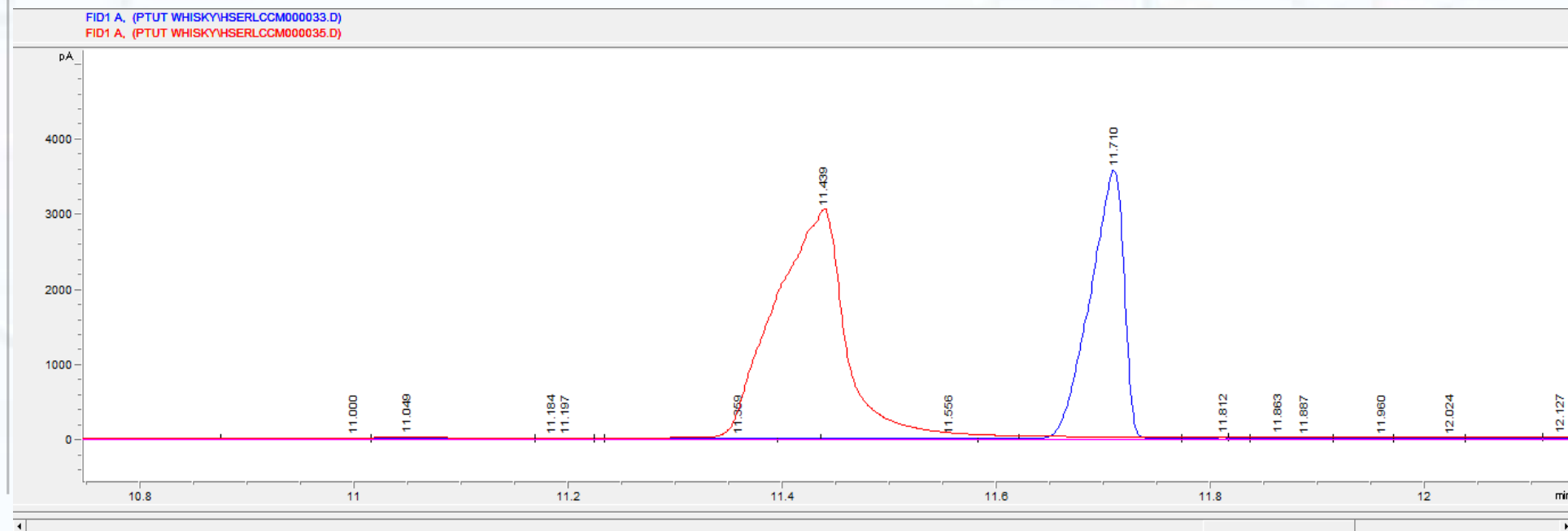


Figure 4 : chromatogramme, en rouge l'acétoacétate d'éthyle (produit de départ), en bleu le produit d'arrivée

Etape 1 : Protection de la cétone

Introduction

➤ Etape 1 : Protection

- Analyse IR
- Analyse CPG
- **Analyse RMN**
- Conclusion

Etape 2 : Grignard

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

➤ Analyses RMN

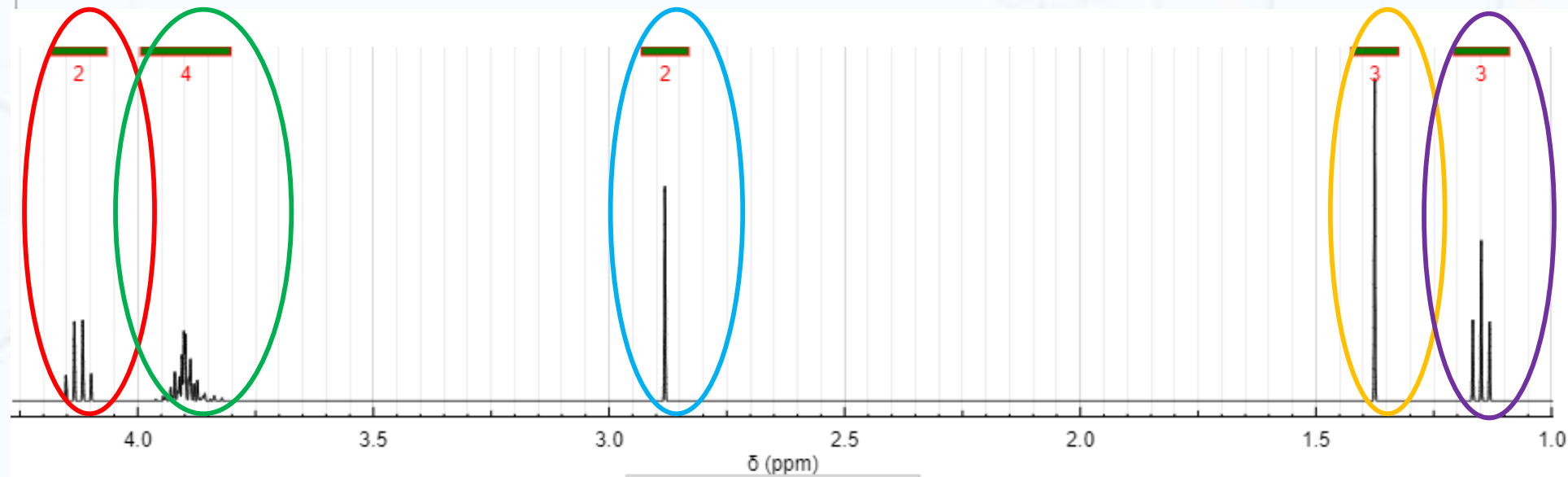
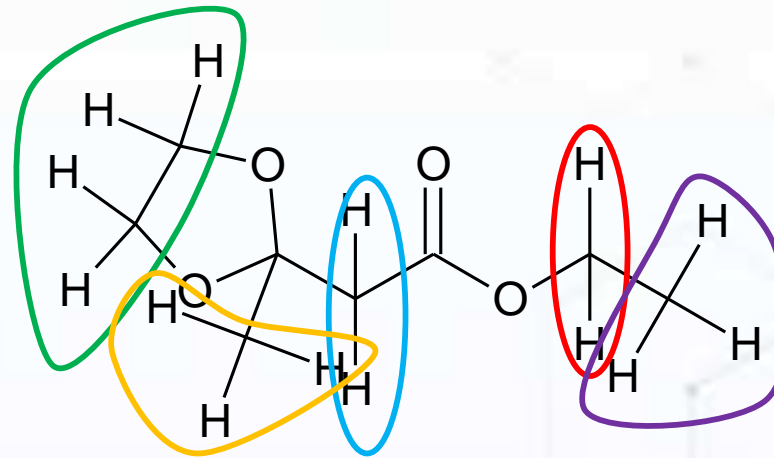


Figure 5 : Spectre RMN théorique

Etape 1 : Protection de la cétone

Introduction

➤ Etape 1 : Protection

- Analyse IR
- Analyse CPG
- **Analyse RMN**
- Conclusion

Etape 2 : Grignard

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

➤ Analyses RMN

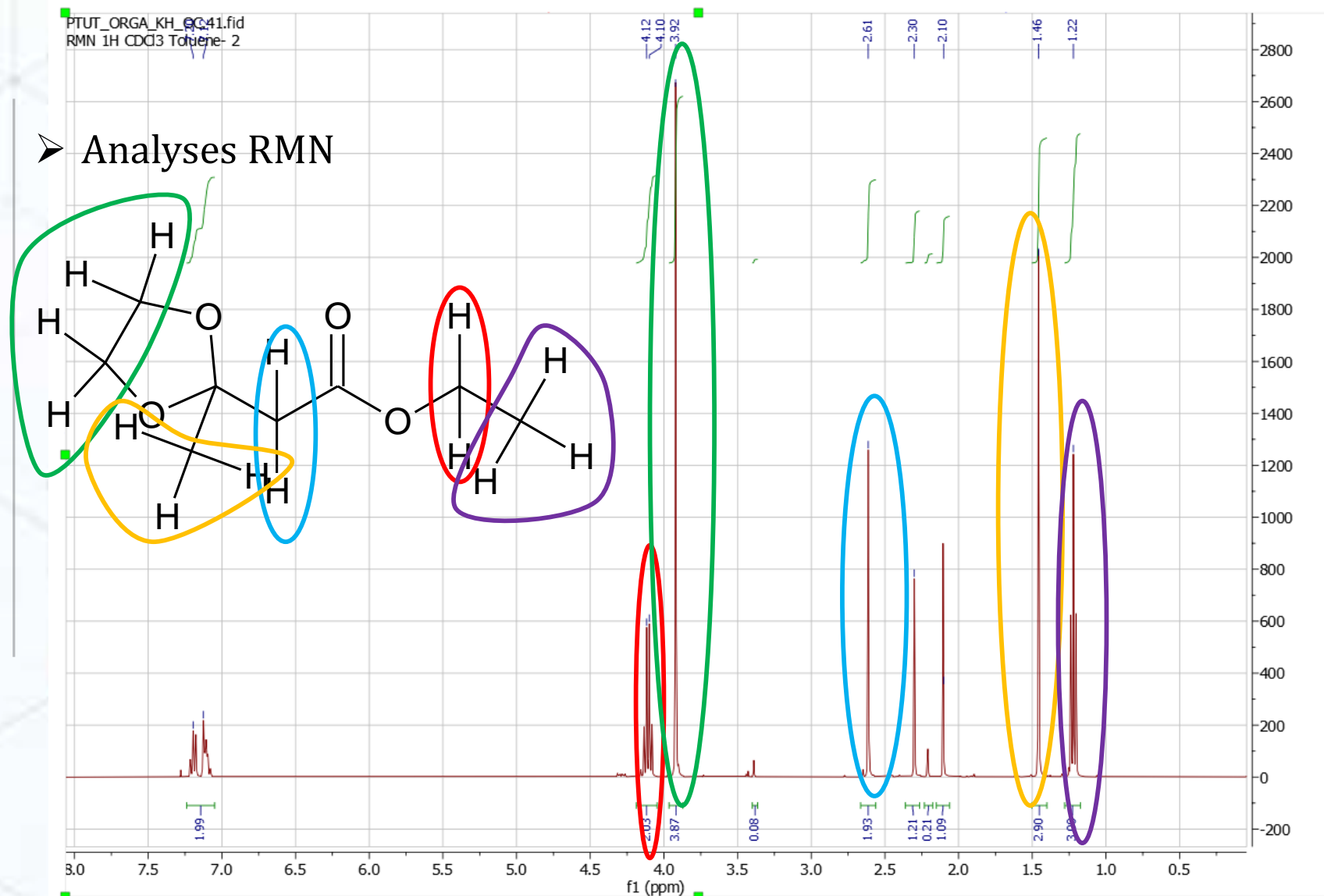


Figure 6 : Spectre RMN expérimental

Etape 1 : Protection de la cétone

Introduction

➤ Etape 1 : Protection

- Analyse IR
- Analyse CPG
- Analyse RMN
- Conclusion

Etape 2 : Grignard

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

Conclusion:

- Protection de la cétone confirmée :
 - Disparition de bande C=O de la cétone en IR après réaction.
 - Le chromatogramme montre que l'acétoacétate d'éthyle a été consommé.
 - La RMN est conforme à la structure attendue de l'acétal.
- Limites expérimentales :
 - Pertes observées lors des lavages : rendement expérimental inférieur au rendement théorique décrit dans la littérature ($\leq 93\%$).
 - Malgré la purification, le produit final contient des impuretés

Etape 2.1 : Préparation du réactif de Grignard

Introduction

Etape 1 : Protection

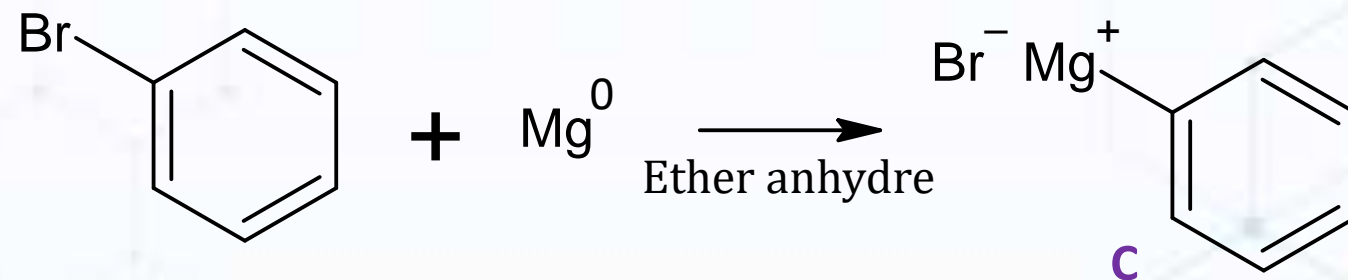
➤ Etape 2 : Grignard

- Analyse IR
- Analyse RMN
- Conclusion

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

Le bromobenzène réagit avec le magnésium en milieu anhydre pour former le **réactif de Grignard** (C).



Montage : Réaction réalisée sous reflux dans un montage anhydre.

- Présence d'éther anhydre indispensable pour stabiliser le réactif.



Figure 7 : Montage synthèse du magnésien

Etape 2.2 : Ajout de l'acétal

Introduction

Etape 1 : Protection

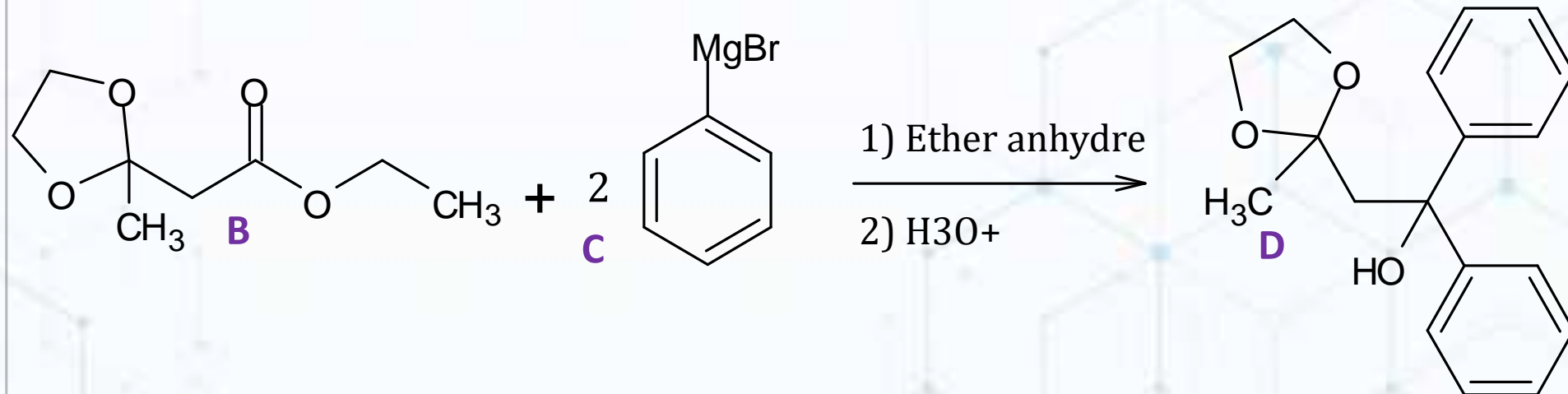
➤ Etape 2 : Grignard

- Analyse IR
- Analyse RMN
- Conclusion

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

Une addition des 2 équivalents de **bromure de phénylmagnésium** sur **l'acétoacétate d'éthyle** protégé est réalisée. Un ajout d'acide est ensuite effectué afin de reprotoner la fonction alcoolate.



- Rendement avec produit de départ purifié : 30%
- Rendement avec produit de départ brut : 27%

Etape 2.2 : Ajout de l'acétal

➤ Analyse IR :

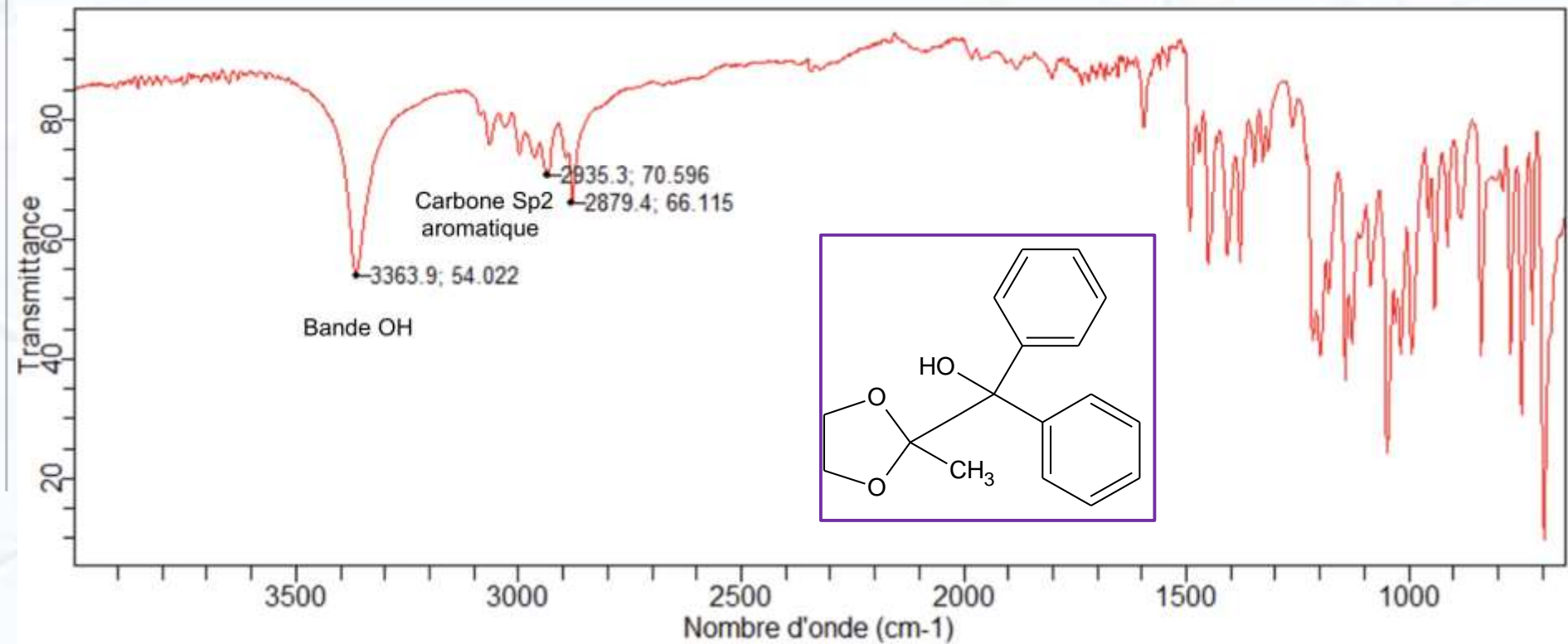


Figure 8 : Analyse IR produit d'arrivée synthèse magnésienne hydrolysé protégé

Etape 2.2 : Ajout de l'acétal

Introduction

Etape 1 : Protection

➤ Etape 2 : Grignard

- Analyse IR
- **Analyse RMN**
- Conclusion

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

➤ Analyse RMN :

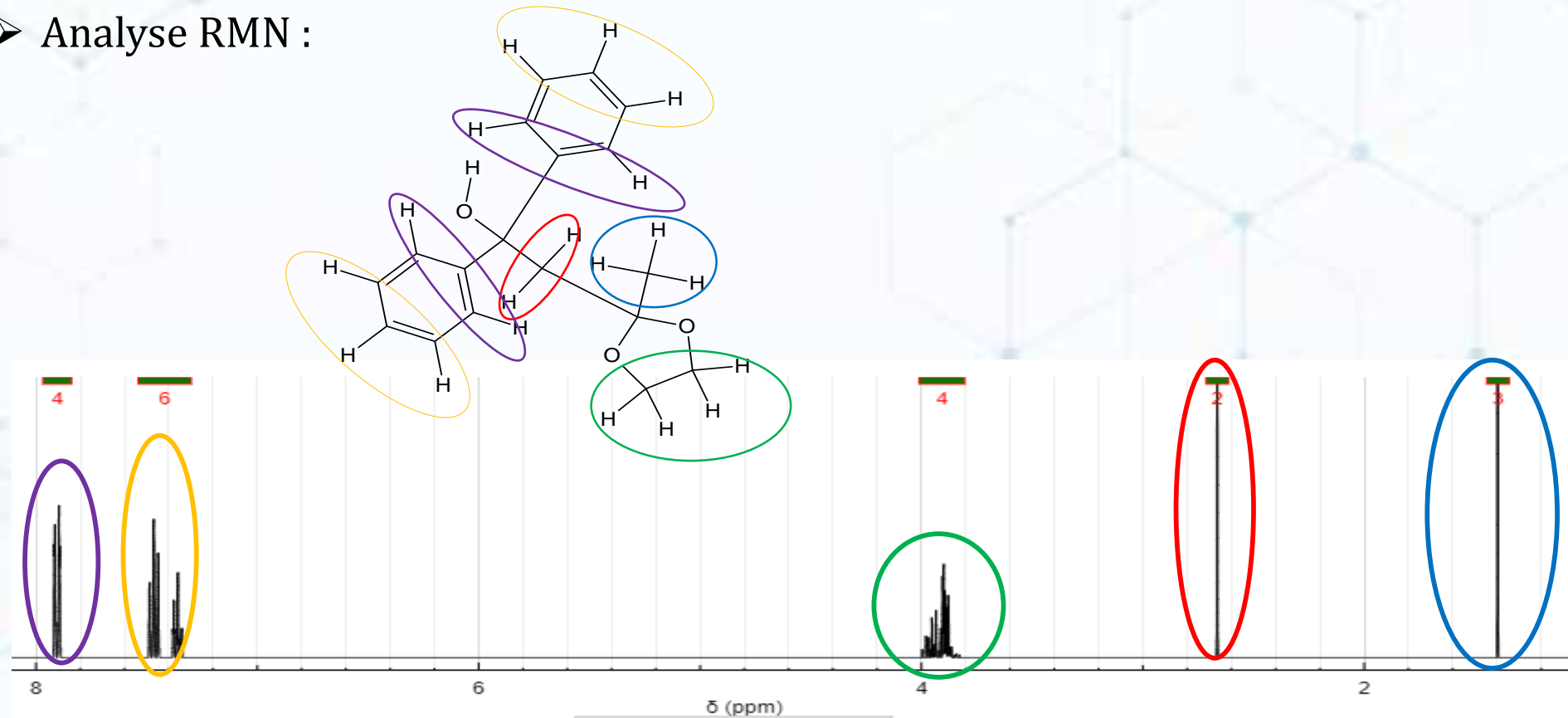


Figure 9 : Spectre RMN théorique

Etape 2.2 : Ajout de l'acétal

➤ Analyse RMN :

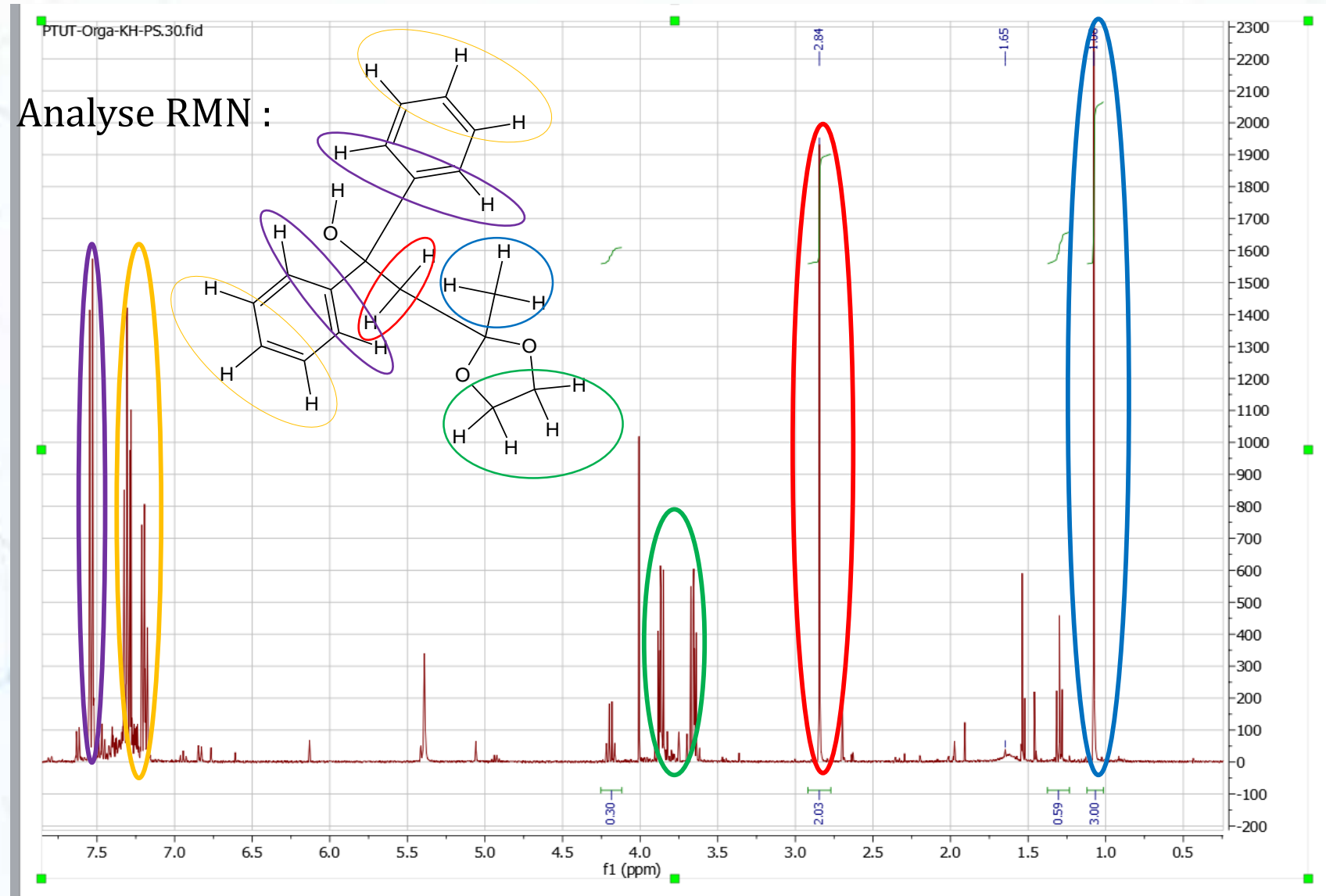


Figure 10 : Spectre RMN expérimental

Introduction

Etape 1 : Protection

➤ Etape 2 : Grignard

- Analyse IR
- **Analyse RMN**
- Conclusion

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

Etape 2.2 : Ajout de l'acétal

Introduction

Etape 1 : Protection

➤ Etape 2 : Grignard

- Analyse IR
- Analyse RMN
- Conclusion

Etape 3 : Déprotection

Conclusion

Conclusion :

- molécule cible obtenue :
 - Confirmation par IR et RMN de la synthèse de l'alcool tertiaire.
- Limites expérimentales :
 - Présence d'impuretés résiduelles malgré la purification.
 - Rendement faible (27-30%) → Emulsion durant l'extraction et ajout à T.A.
- Hypothèse :
 - Le rendement pourrait être augmenté par l'ajout de l'acétal à des températures $\leq 0^{\circ}\text{C}$.

Etape 3 : Déprotection

Introduction

Etape 1 : Protection

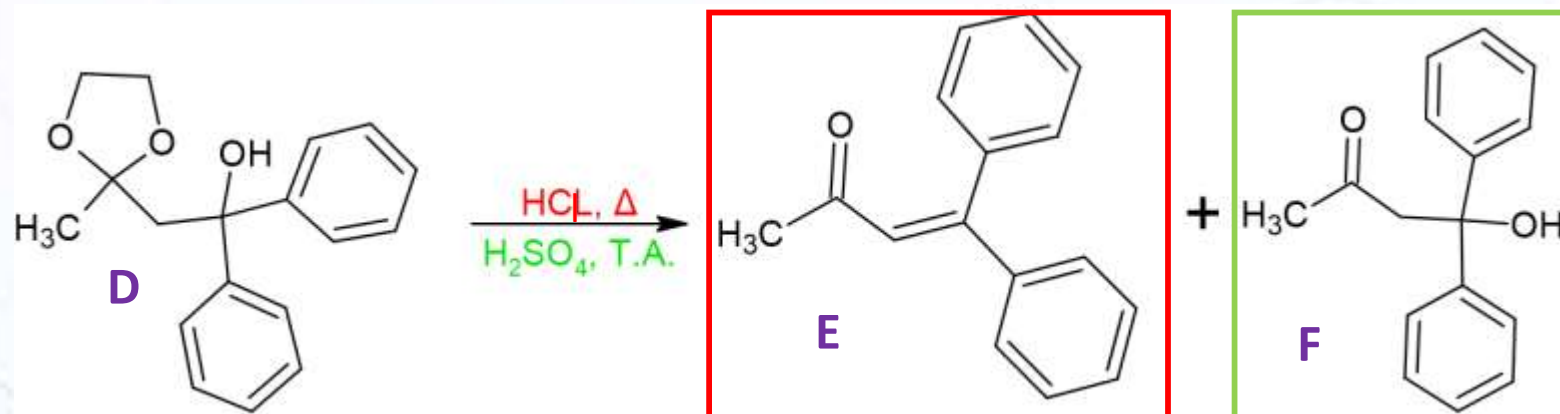
Etape 2 : Grignard

➤ Etape 3 : Déprotection

- Conditions dures
- Conditions douces
- Conclusion

Conclusion

La déprotection de la cétone s'effectue par hydrolyse acide de la fonction acétal (rétroacétalisation), avec une réaction beaucoup plus lente pour obtenir la molécule F.



- Déprotection condition **dure** : Acide fort à 37% à reflux. Elle conduit à la déshydratation de F et formation du composé E.
- Déprotection condition **faible** : Acide dilué à 10% à T.A. sous agitation faible. Elle permet d'éviter la dégradation du produit souhaité F

Etape 3 : Déprotection en conditions dures

Introduction

Etape 1 : Protection

Etape 2 : Grignard

➤ Etape 3 : Déprotection

- Conditions dures
- Conditions douces
- Conclusion

Conclusion

➤ Analyse IR :

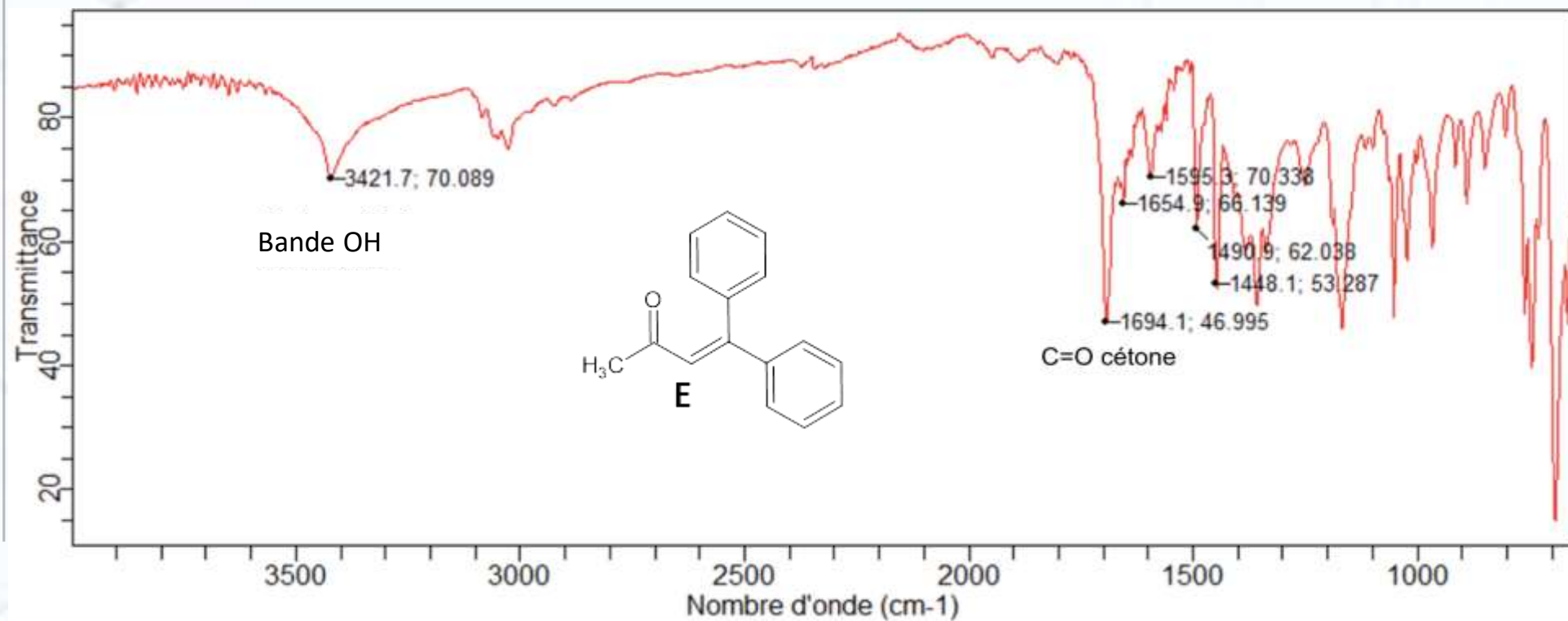


Figure 11 : Analyse IR produit d'arrivée déprotection dans des conditions dures

Etape 3 : Déprotection en conditions douces

Introduction

Etape 1 : Protection

Etape 2 : Grignard

➤ Etape 3 : Déprotection

- Conditions dures
- **Conditions douces**
- Conclusion

Conclusion

➤ Analyse IR :

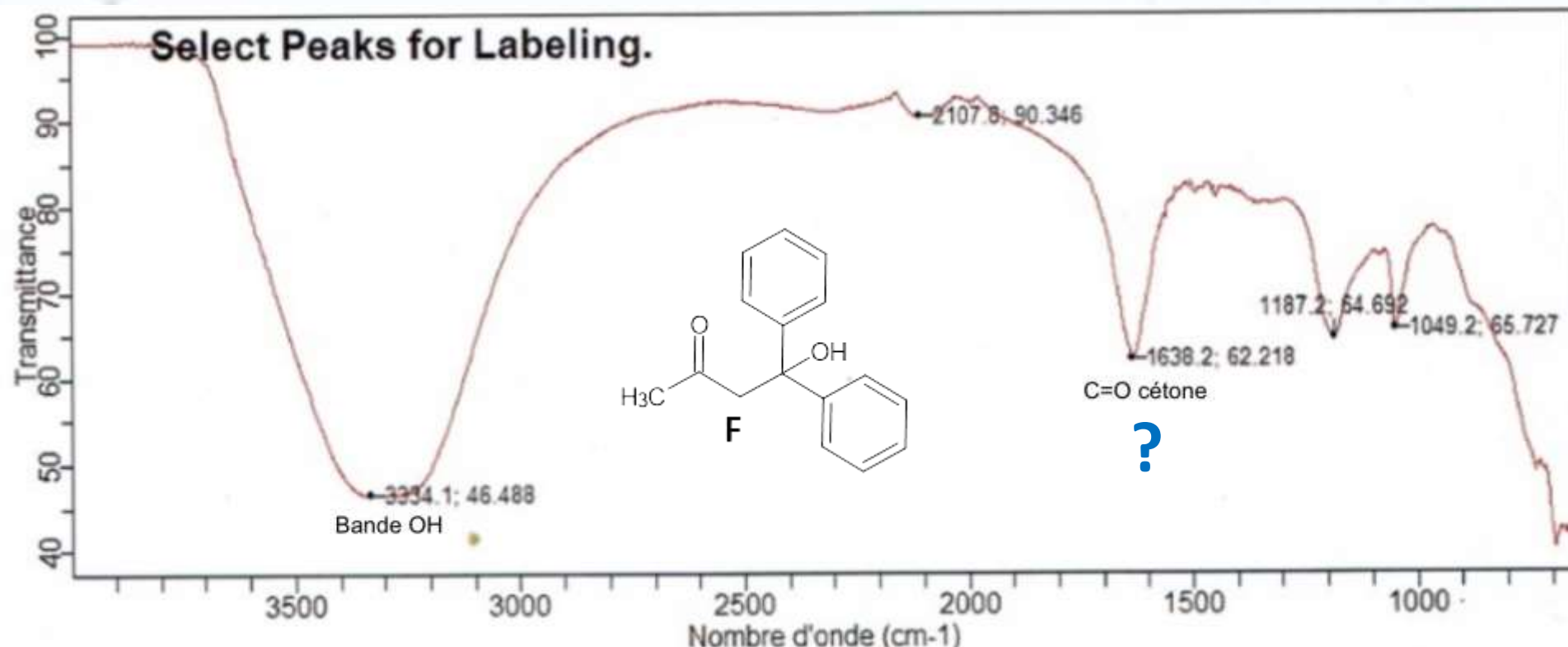


Figure 12 : Analyse IR produit d'arrivée déprotection dans des conditions douces

Etape 3 : Déprotection en conditions douces

Introduction

Etape 1 : Protection

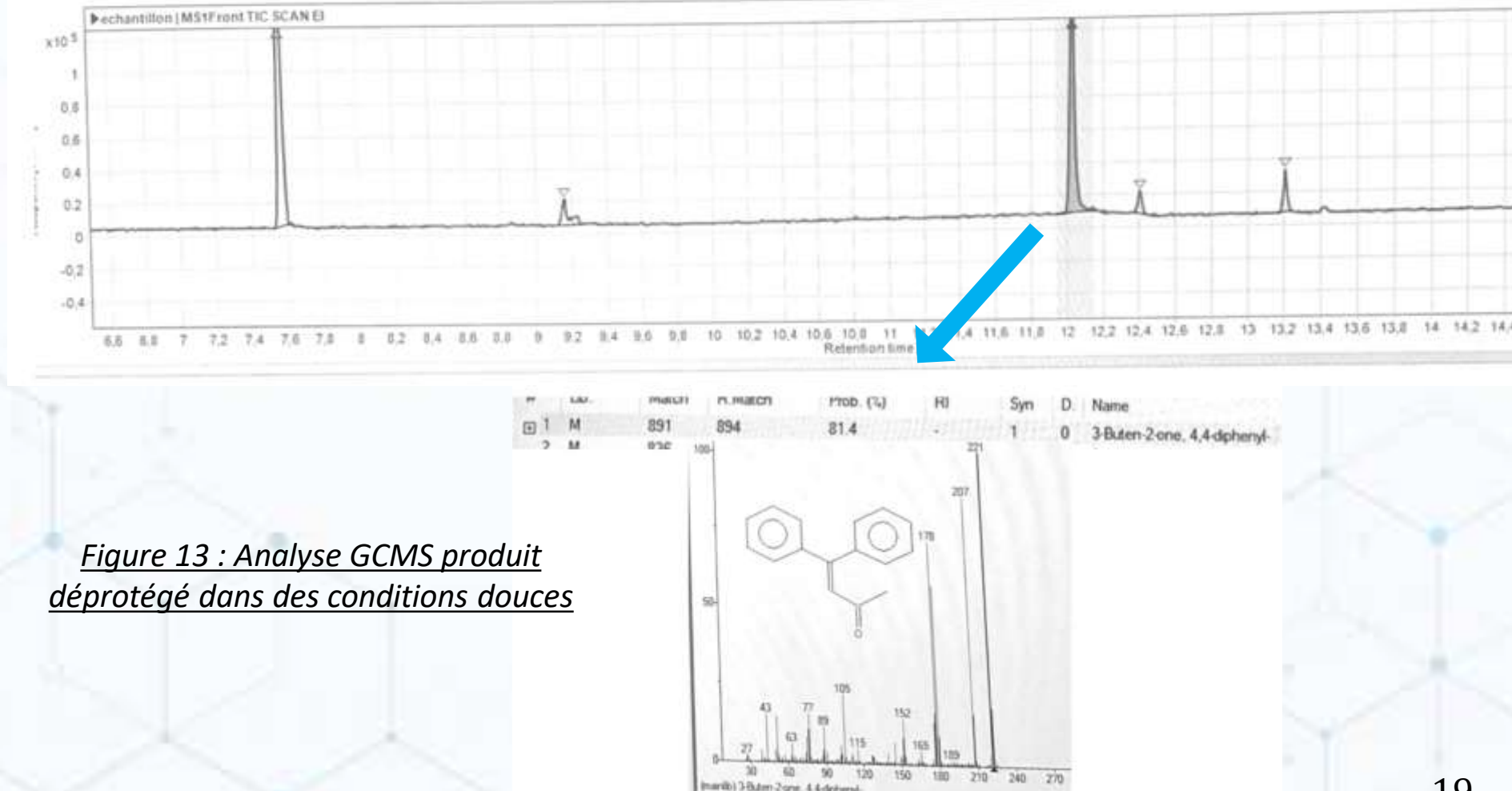
Etape 2 : Grignard

➤ Etape 3 : Déprotection

- Conditions dures
- **Conditions douces**
- Conclusion

Conclusion

➤ Analyse GC-MS :



Etape 3 : Déprotection

Introduction

Etape 1 : Protection

Etape 2 : Grignard

➤ Etape 3 : Déprotection

- Conditions dures
- Conditions douces
- Conclusion

Conclusion

Conclusion :

➤ Conditions dures :

- Mélange de deux produits.
- Hypothèses 1 : Mélange de la molécule déprotégé déshydraté, et non déshydraté.
- Hypothèses 2 : Mélange de la molécule déprotégé déshydraté et d'eau.
- Rendement > 100%, le produit n'est pas sec. Les deux hypothèses simultanées sont possibles.

➤ Conditions douces :

- Produit unique observé par IR et GC-MS.
- Apparition de la bande O-H en IR de la molécule F.
- Détection du produit déshydraté E uniquement, dû à la température d'injection qui induit une déshydratation pendant l'analyse.

Conclusion

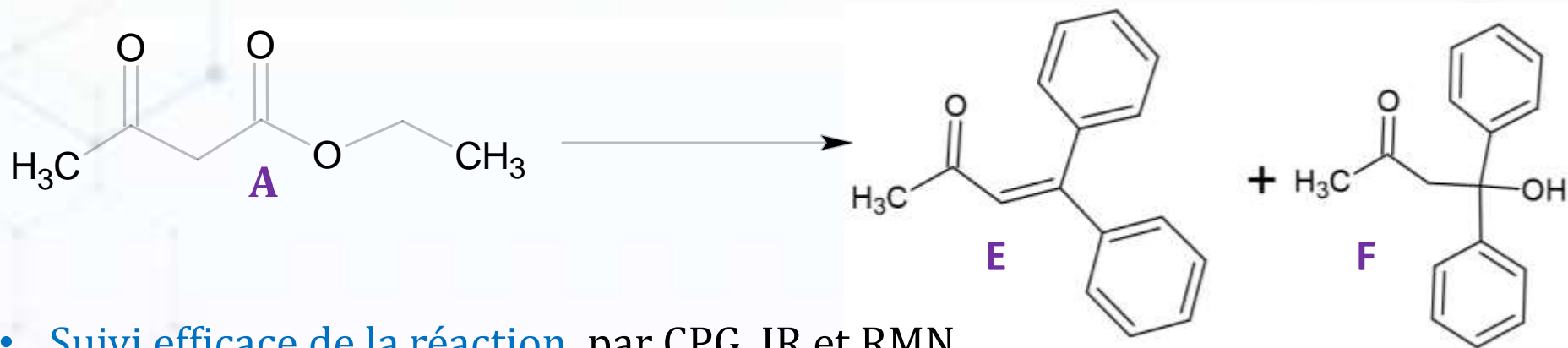
Introduction

Etape 1 : Protection

Etape 2 : Grignard

Etape 3 : Déprotection

➤ Conclusion



- **Suivi efficace de la réaction** par CPG, IR et RMN.
- Les conditions de déprotection sont satisfaisantes, avec possibilité d'optimiser le temps de réaction, et les analyses utilisées, ou encore les conditions acido-basiques.
- Présence d'impuretés malgré la purification, et **rendements plus faibles** que ceux rapportés dans la littérature.
- La **distillation** des réactifs de départ est recommandée pour améliorer la pureté et le rendement.
- Un **refroidissement** lors de l'ajout du réactif de Grignard pourrait être tester pour éviter l'émulsion et limiter les pertes.