

Un exemple de synthèse multiétape en version semi-micro

aux Olympiades internationales de chimie

Nicolas Cheymol*, Richard-Emmanuel Eastes* professeurs agrégés

Summary : *An example of microscale multistep synthesis at the International Chemistry Olympiads*

In this article, we propose an example of microscale multistep synthesis of a biologically active compound. This experiment was included in the practical examination of the last International Chemistry Olympiads [1] ; but the bad results of many students led us to comment on the difficulty that could arise, due to the microscale techniques.

Mots clés : *Microchimie, synthèse multiétape, composé biologiquement actif, Olympiades internationales de chimie.*

Key-words : *Microscale chemistry, multistep synthesis, biologically active compound, International Chemistry Olympiads.*

Nous allons synthétiser un composé de la famille des benzoxazines, composés possédant de multiples activités biologiques (fongistatique, bactériostatique, tuberculostatique) [2] en trois étapes résumées sur le schéma 1 [3]. Les avantages de cette synthèse sont sa facilité et sa rapidité de mise en œuvre ; la totalité des expériences peut être réalisée en moins de trois heures, et les caractérisations sont multiples et aisées.

La manipulation permet ainsi d'introduire la philosophie de la stratégie de synthèse auprès des étudiants.

Cette manipulation a été modifiée par rapport à la version proposée aux Olympiades internationales de chimie, afin de la rendre plus facilement réalisable (multiplication par deux des quantités, utilisation d'un fritté de petit diamètre et de faible porosité plutôt qu'un büchner).

Présentation de la manipulation

La synthèse de la 1,3-dihydrobenzoxazine se déroule en trois étapes. La stratégie concernant la cyclisation repose sur une réaction de Mannich intramoléculaire. L'amine nécessaire est formée par la réduction de l'imine correspondante, formée à partir du 1-amino-4-méthylbenzène et de l'hydroxybenzaldéhyde (schéma 2).

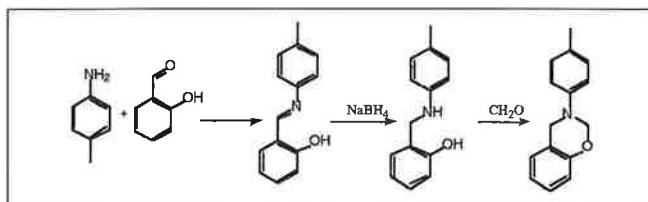


Schéma 1 - Synthèse d'un composé de la famille des benzoxazines.

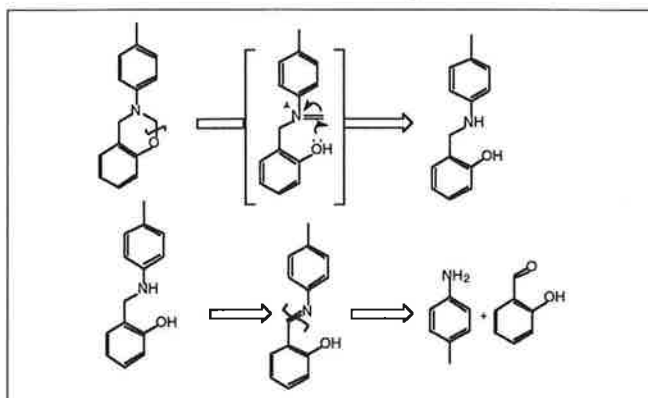


Schéma 2 - Analyse rétrosynthétique de la synthèse de la benzoxazine.

Le mécanisme de la réaction de Mannich est le suivant : dans un premier temps, le méthanal et la fonction amine réagissent ensemble pour former le sel d'iminium correspondant (formation de la base de Mannich). Puis, l'atome d'oxygène du phénol attaque le carbone de la base de

* Département de chimie, École Normale Supérieure, 24, rue Lhomond, 75005 Paris.
E-mail : cheymol@roxane.ens.fr

Mannich pour engendrer le système cyclique après élimination d'une molécule d'eau (schéma 3).

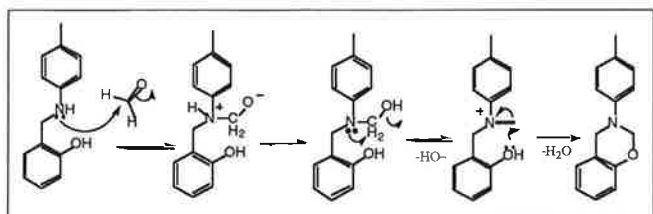


Schéma 3 - Réaction de Mannich et formation de la benzoxazine.

Expérience

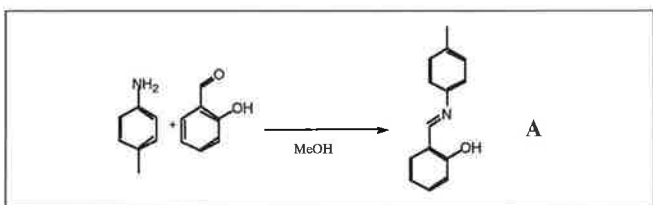
Matériel

- Ballon rodé de 10 mL
- Pipettes graduées de 1 mL et 5 mL
- Barreau aimanté
- Agitateur magnétique
- Fiole de 5 mL
- Réfrigérant à eau
- Fritté de diamètre 1 cm
- Fiole de filtration de 50 mL
- Erlenmeyer de 50 mL
- Cristalliseur de 50 mL
- Évaporateur rotatif

Produits

- Para-toluidine (1-amino-4-méthylbenzène)
- Méthanol anhydre
- Hydroxybenzaldéhyde (aldéhyde salicylique)
- Borohydrure de sodium
- Formaldéhyde
- Hydroxyde de potassium
- Éthanol

Première étape : formation de l'imine



Dans un ballon rodé de 10 mL, muni d'un barreau aimanté, introduire 440 mg (4,2 mmoles) de paratoluidine, et 5 mL de méthanol anhydre à l'aide d'une pipette graduée de 5 mL. Additionner goutte à goutte 500 mg (0,45 mL, 4,2 mmoles) d'aldéhyde salicylique à l'aide d'une pipette de 1 mL. Agiter le mélange à température ambiante pendant 10 minutes. Au bout de quelques minutes, il apparaît un solide de couleur jaune. Les cristaux sont récupérés par filtration de la solution sur un fritté de faible porosité (1 cm de diamètre environ), puis lavés avec quelques gouttes de méthanol anhydre froid. On obtient environ 750 mg de solide (rdt : 90 %) ; c'est le produit intermédiaire A.

Note : afin de récupérer la totalité du solide, il peut être nécessaire d'effectuer une seconde filtration.

Analyse

Température de fusion : 96 °C (littérature : 95-96°C).

Spectroscopie UV-visible : le spectre UV-visible du composé A, enregistré entre 200 et 400 nm dans l'éthanol, est représenté figure 1.

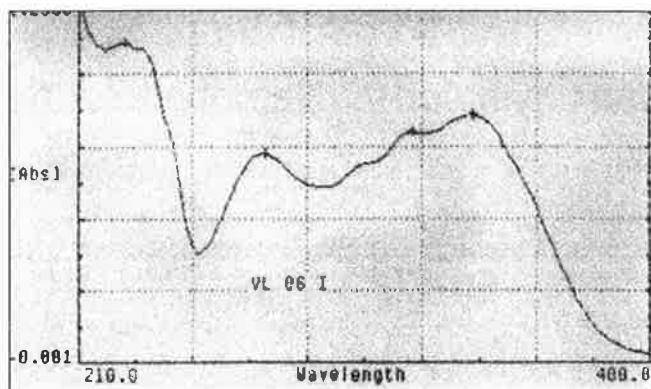
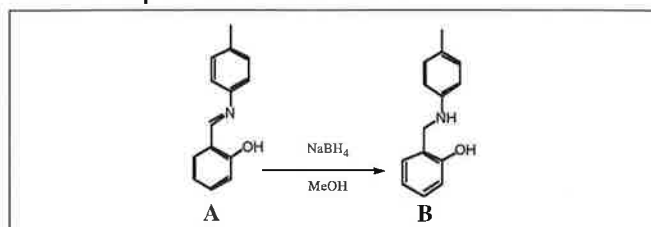


Figure 1 - Spectre UV-visible du composé A.

Seconde étape : réduction de l'imine



600 mg (2,8 mmoles) du composé A dans 3 mL de méthanol anhydre sont agités dans une fiole conique de 5 mL, munie d'un barreau aimanté, et placée dans un cristalliseur contenant un mélange eau-glace. On additionne alors 60 mg (1,6 mmole) de borohydrure de sodium à l'aide d'une petite spatule. Après 5 minutes d'agitation, la couleur jaune disparaît et un précipité blanc se forme. Le solide B est récupéré sur büchner et lavé avec du méthanol anhydre glacé. On en obtient environ 400 mg (rdt : 67 %).

Note : afin de récupérer la totalité du solide, il peut être nécessaire d'effectuer une seconde filtration.

Analyse

Température de fusion : 125 °C (littérature : 125-126 °C).

Spectroscopie UV-visible : le spectre UV-visible du composé B, enregistré entre 200 et 400 nm dans l'éthanol, est représenté figure 2.

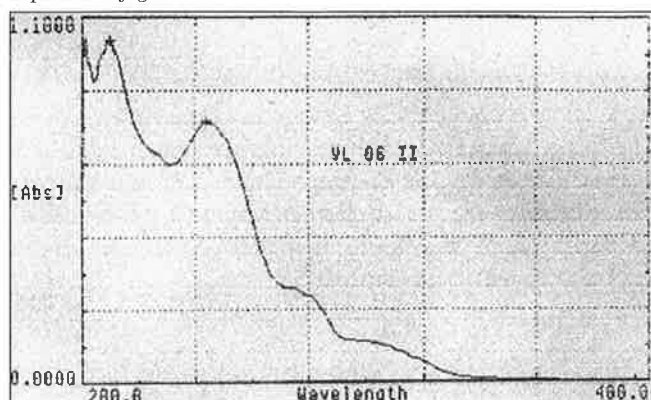
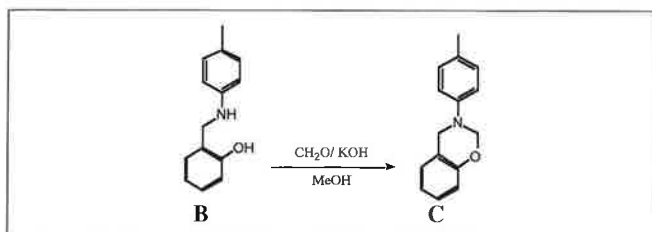


Figure 2 - Spectre UV-visible du composé B.

Troisième étape : réaction de Mannich



Dans un erlenmeyer de 50 mL contenant 10 mL de méthanol, ajouter 50 mg de potasse et agiter.

Laver à l'eau puis à l'acétone une des fioles coniques de 5 mL utilisées précédemment. Bien la sécher avant de la munir d'un barreau aimanté. Y introduire 84 mg (2,8 mmol) de formaldéhyde et 2 mL de la solution de potasse dans le méthanol à l'aide d'une pipette graduée. Agiter quelques instants à température ambiante. Ajouter 350 mg (1,4 mmol) de **B**. Surmonter la fiole d'un réfrigérant à eau et porter le mélange au reflux pendant 15 minutes environ (il faut que tout le solide ait disparu et que la solution devienne limpide). Évaporer alors le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif ; un solide apparaît. Il s'agit de la 3-(para-méthylphényl)-1,3-dihydrobenzoxazine **C** (en général de couleur jaune avant recristallisation). On en obtient environ 220 mg (rdt : 69 %), qui peuvent être recristallisés dans de l'éthanol.

Analyse

Température de fusion : 87 °C (littérature : 85-86 °C).

Leçon d'une expérience de microchimie à « grande échelle »

La microchimie se développe rapidement dans le monde entier, mais c'est en Amérique du Nord que l'on trouve le plus d'adeptes de ces nouvelles techniques expérimentales. Rien d'étonnant alors à ce que l'année dernière, au mois de juillet, une expérience de microchimie (synthèse de la benzoxazine) ait été proposée aux participants des Olympiades internationales de chimie, puisqu'elles avaient lieu au Canada, et plus précisément à Montréal.

L'initiative était osée : d'une part, parce qu'il avait fallu aux organisateurs canadiens équiper près de deux cents postes de travail en micromatériel, mais surtout parce que les jeunes étudiants, déjà peu expérimentés, n'étaient pour la plupart absolument pas familiers avec ce genre de manipulations.

Par suite, la conséquence immédiate fut une réelle débâcle pour beaucoup de délégations. Malgré une courte séance initiatique qui avait eu lieu la veille de l'épreuve, nombre de candidats, déroutés par un matériel qu'ils ne connaissaient pas, furent plongés dans le désarroi. Certains recommencèrent deux fois l'expérience, accumulant à la fois perte de temps et points de pénalités. Il s'en suivit de larges bouleversements dans les résultats des cinquante délégations présentes, par rapport à leurs résultats habituels : les résul-

tats de la Chine (généralement la délégation la plus forte) furent médiocres, alors que les Allemands remportèrent trois médailles d'or et une médaille d'argent (sur respectivement 20 et 40 médailles de ces deux types, soit 10 et 20 % du nombre total de candidats). Les résultats théoriques furent heureusement nettement meilleurs, ce qui nous permit d'obtenir un certificat de mérite (Aude Bouly, lycée Clémenceau à Nancy), deux médailles de bronze (Régis Caspar, lycée Argouges à Grenoble ; Timothée Toury, lycée Louis Le Grand à Paris), et une médaille d'argent, notamment grâce à l'excellente note théorique (107/120) de Matthieu Bernard (lycée du Parc à Lyon).

Bien que nous ayons familiarisé nos élèves avec la microchimie lors d'un TP de préparation deux semaines avant le départ pour Montréal, la France ne s'illustra pas particulièrement lors de la réalisation de cette expérience. En effet, bien que trois de nos candidats aient pu réaliser sans encombre la synthèse en entier, **ils n'obtinrent pas un milligramme du produit final**, ce qui leur valut des notes égales à leur rendement... Plus que la nouveauté du concept, ce fut un certain manque d'expérience qui conduisit les Français à l'échec dans cette manipulation ; en effet, pour l'étape de filtration, de vrais bûchners, de taille moyenne, furent fournis aux candidats. Les nôtres étalèrent alors consciencieusement sur leur papier filtre le peu de produit qu'ils avaient obtenu, qui disparut totalement dans les fibres de cellulose...

Pourtant, un bon nombre d'étudiants, dont les Allemands, réussirent parfaitement cette expérience. Or, nous savons que la délégation germanique était très entraînée à la pratique en laboratoire, bien que peu familiarisée avec les techniques de microchimie.

En conclusion

De l'ensemble de ces faits, nous souhaiterions tirer deux conclusions :

- En premier lieu, bien qu'une grande partie du matériel utilisé en chimie expérimentale traditionnelle soit adapté à la pratique de la microchimie, certains instruments demeurent tout de même indispensables, et **il est illusoire de vouloir réaliser une expérience complexe sans ce matériel spécifique. C'est le cas des bûchners ou des frités qui doivent avoir un diamètre adapté aux quantités de produit récupéré, des éléments des « kits » de microchimie pour la synthèse organique élaborée (distillations, reflux, travail sous atmosphère inerte...), et évidemment, de la balance de précision (au 1/1000 ou 1/10000 de gramme).**

- En second lieu, la mésaventure des Français et le succès des Allemands dans l'expérience de microchimie aux Olympiades internationales vient appuyer une remarque déjà faite par les professeurs de l'École Normale Supérieure de Lyon lors d'un « séminaire - travaux pratiques » que nous y avons présenté début janvier. En effet, nous avons toujours insisté sur la facilité d'accès de la microchimie, notamment dans l'article paru en février dans *L'Actualité Chimique* : gestuelle simplifiée, montages plus résistants, temps d'ins-

tallation du matériel, d'introduction des réactifs, de nettoyage, puis de rangement de la verrerie extrêmement réduits sont autant d'éléments qui font de la microchimie un moyen de réaliser rapidement et simplement des synthèses élaborées (on peut s'attendre toutefois à des diminutions de rendement par rapport à l'échelle classique).

Mais, si ce constat est incontestable et avéré pour le chimiste expérimenté, il semblerait que les choses soient légèrement différentes pour le jeune élève encore peu aguerri aux techniques traditionnelles du laboratoire. En effet, de prime abord, l'exigence de minutie imposée par le maniement de très faibles quantités de produits chimiques s'ajoute à la stupeur provoquée par la nouveauté du matériel employé. Ces deux écueils sont vite surmontés par le chimiste, habitué à s'adapter à des situations délicates ; mais, pour le jeune étudiant, ils semblent constituer un obstacle supplémentaire à la bonne marche de l'expérience, du moins lors des premiers contacts avec ce genre de techniques.

Notons tout de même que les élèves s'habituent en général assez vite au changement provoqué par cette conversion,

surtout si on n'y ajoute pas le stress d'un concours ou d'une compétition. Ils y trouvent même rapidement beaucoup d'intérêts et, notamment, un certain aspect ludique. En effet, lors de l'utilisation de la microchimie par des élèves de classes préparatoires dans le cadre de l'élaboration de leur sujet de TIPE, nous avons pu remarquer que, après un premier contact difficile, leur vitesse d'adaptation était fulgurante. Et notre plus belle récompense fut cette remarque d'une étudiante qui, ayant récolté trois gouttes de liquide après sa synthèse, s'exclama : « Ah, c'est bien... Il en reste encore plein ! ».

Références

- [1] Extrait de l'épreuve pratique des 29^e Olympiades internationales de chimie à Montréal.
- [2] Novelli A., Adams P., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1937**, 59, p. 2259 ; Urbanski T., Slopek S., *Nature*, Lond., **1951**, 168, p. 262.
- [3] Iskander M.N., Andrews P.R., Synthesis of 3,4-dihydro-3-(p-methylphenyl)-1,3,2H benzoxazine, *J. Chem. Ed.*, oct. **1985**, vol. 62, 10, p. 913.

XV^e JIREC : Sécurité et protection de l'environnement dans l'enseignement de la chimie

Dans le cadre de l'atelier E : *Compilation et analyse de l'information disponible en matière de sécurité et protection de l'environnement dans les salles de travaux pratiques*, si vous disposez de documents intéressants sur ce thème (ouvrages, films vidéo, CD Rom, procédures expérimentales, etc.), les animateurs de l'atelier seraient heureux de les connaître, de pouvoir les consulter et, éventuellement, de les présenter au cours de ces journées.

Il serait intéressant de disposer d'un maximum d'informations pour une diffusion à un plus grand nombre de collègues. Nous vous remercions par avance de votre contribution.

Vos informations ou documents peuvent être adressés à N. Cheymol, SFC, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61.

E-mail : sfc@sfc.fr

Courrier des lecteurs

MICROCHIMIE

• Vous avez été nombreux à nous contacter, par E-mail, pour savoir où se procurer le matériel de microchimie (*L'Act. Chim.*, février 1998, n° 2, p. 10-23).

Actuellement, il existe deux possibilités :

– Contacter directement la société Ace Glass (catalog 9306). Tél. : +1 (800) 223 4524. Fax : +1 (800) 543 6752.

– Le même matériel est également disponible au catalogue Aldrich. Tél. : 04.74.82.28.88. Fax : 04.74.95.68.08.

A noter, un verrier peut également réaliser ce type de kit pour microchimie. Mais un problème subsiste, car il est très difficile dans ce cas d'avoir une verrerie dont les éléments se vissent les uns aux autres. Il sera alors utilisé des jonctions de rodage classique 1.

• Suite à une remarque d'un de nos lecteurs, concernant l'article intitulé : *La « microchimie » : une nouvelle façon de penser dans l'enseignement de la chimie expérimentale*, les valeurs figurant dans le tableau I doivent être réduites si l'on considère la quantité nécessaire minimum pour l'analyse. Par exemple en RMN, 1 à 7 mg sont suffisants en général, de même que pour la température de fusion, 5 à 10 mg suffisent.