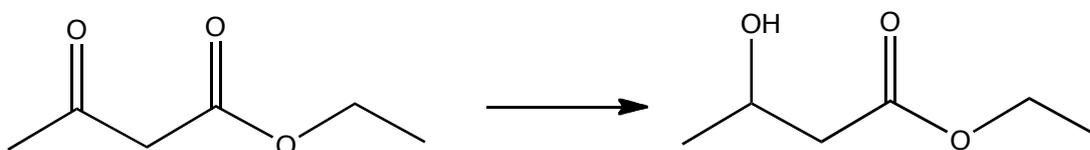


## Réduction du 3-oxobutanoate d'éthyle

### 1) Préliminaire

La réduction, par  $\text{NaBH}_4$ , de ce composé conduit au 3-hydroxybutanoate d'éthyle. Selon la façon dont la synthèse est menée, on obtient soit le racémique, soit le dérivé R, soit le dérivé S. Seule la synthèse du racémique sera effectuée ici. Néanmoins les protocoles expérimentaux conduisant aux corps optiquement pur sont décrits et pourront faire l'objet de questions.

### 2) Obtention du racémique



Dans un ballon de 100 mL on ajoute 1,5 g de  $\text{NaBH}_4$  finement broyé dans 25 mL d'éthanol. On refroidit le tout à  $0^\circ\text{C}$ . On ajoute alors une solution de 5,0 g d'acétoacétate d'éthyle dans 15 mL d'éthanol. La solution est agitée à  $0^\circ\text{C}$  pendant 15 min, puis 15 autres min à température ambiante.

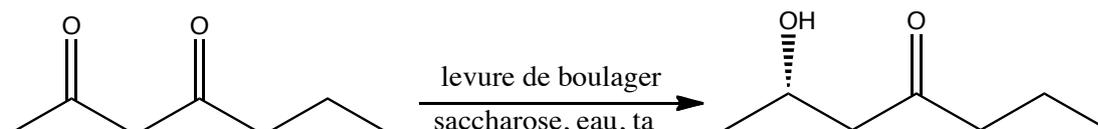
Le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif ( $90^\circ\text{C}$ ). Le solide blanc obtenu est mis en suspension dans 30 mL de dichlorométhane. On ajoute alors 30 mL d'acide chlorhydrique 1 M, goutte à goutte, la suspension étant placée au bain de glace.

La phase organique est récupérée, la phase aqueuse est lavée avec 2x20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre. On filtre, dans un ballon préalablement taré, on chasse le solvant à l'évaporateur rotatif ( $50^\circ\text{C}$ ).

On dispose d'une solution du produit de départ dans le dichlorométhane. Préparer une solution (1 goutte dans 1 mL) du produit obtenue (dans le même solvant. Réaliser une CCM (éluant acétate d'éthyle/ cyclohexane ; 1/3). La tache du produit est très peu visible, mai on peut vérifier si le produit initial a ou non disparu.

Déterminer le rendement.

### 3) Obtention du dérivé S

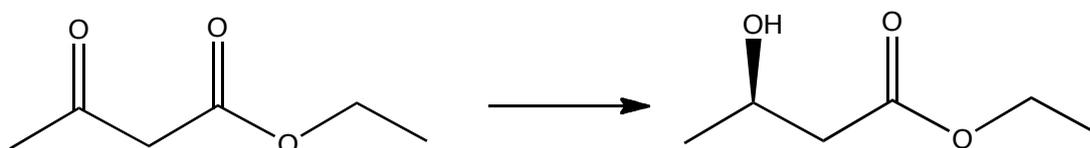


Dans un tricol de 500 mL muni d'une agitation mécanique et d'un compte bulle, on introduit, dans cet ordre, 150 mL d'eau du robinet, 30,0 g de sucre et 20 g de levure de boulanger. On agite le mélange pendant 30 min à 30°C puis on ajoute 2,0 mL d'acétoacétate d'éthyle. L'agitation est poursuivie pendant 24 h à température ambiante.

On prépare alors une solution de 20 g de sucre dans 100 mL d'eau du robinet à 40°C, solution que l'on rajoute au contenu du ballon. Une heure plus tard on introduit à nouveau 2,0 g de cétoester. L'agitation est poursuivie pendant une trentaine d'heures à température ambiante.

8 g de Cellite sont ajoutés au mélange bien agité. On filtre alors sur Goosch n°4. On rince avec 20 mL d'eau et on sature en NaCl. La phase aqueuse est extraite avec 5x50 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. On chasse l'éther à l'évaporateur rotatif.

#### 4) Obtention du dérivé R



Dans un ballon de 50 mL on introduit un barreau aimanté et environ 15 mL de THF. On ajoute 0,50 g de  $\text{NaBH}_4$  et on agite. À cette suspension, on ajoute 2,0 g d'acide (L)-tartrique et on continue l'agitation pendant 15 min. On refroidit le tout au bain de glace et on ajoute 0,44 g d'acétylacétate d'éthyle. On enlève alors le ballon du bain de glace et on continue à agiter pendant 1 h. Replacer au bain de glace et jouter goutte à goutte 15 mL d'acide chlorhydrique molaire. L'addition terminée poursuivre l'agitation pendant 10 min à température ambiante.

Extraire avec 2x30 mL d'acétate d'éthyle. Laver les extraits avec 40 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 40 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Sécher sur sulfate de magnésium anhydre. Filtrer. Le filtrat est conservé pour la deuxième période.

Day Two: Use a rotary evaporator to remove the solvent. Using a 5.75" Pasteur pipette, prepare a microscale column with neutral alumina as the absorbent and dichloromethane as the eluent. (See pages 678-685 of your laboratory textbook for background.) Place a small piece of cotton in the pipette and carefully push it to the bottom. The cotton should allow liquid to freely move through the column. Fill the pipette with approximately 1.5" of alumina. Add dichloromethane (2 mL) to the column allowing it to drain through the alumina until the solvent surface is just above the alumina surface. This fraction of dichloromethane can be properly discarded. Prepare a 25-mL round-bottomed flask to collect the product. Transfer the product from the 250-mL round-bottomed flask to the wet column. Rinse the round-bottomed flask with dichloromethane (1-2 mL) to dissolve any remaining product and add this to the column. Allow the mixture to flow through the column until the solvent level just reaches the alumina. Add dichloromethane

(2 mL) to the column and again allow the mixture to pass through the column as before. Repeat with another portion of the solvent (2 mL) to elute the product from the column. Use a rotary evaporator to remove the solvent.

Day three: Characterize the starting material/product mixture by  $^1\text{H}$  NMR. Estimate the amount of starting material that is present. (You may want to get a NMR spectrum of the starting material for ease in comparison.) Take an optical rotation and calculate the percent enantiomeric excess based on the concentration of the alcohol present in the sample.

### 5) Questions

Rechercher, dans un catalogue de produits chimiques, le prix du produit racémique ainsi que ceux des énantiomères purs. Qu'en pensez-vous ?

#### a) Synthèse du racémique

Déterminer les quantités de matière des différents réactifs. Quel est le produit limitant ? Pourquoi ?

Pourquoi lave-t-on plusieurs fois la phase aqueuse au dichlorométhane ?

À quoi sert l'addition d'acide chlorhydrique ? Pourquoi faut-il opérer prudemment ?

#### b) Synthèse du dérivé S.

Le produit de départ étant optiquement inactif, comment a-t-on pu conduire une synthèse énantiosélective ?

Quel est le rôle du sucre dans cette synthèse ?

#### c) Synthèse du dérivé R

Combien existe-t-il d'acides tartriques ? Écrire une formule développée du L et donner les descripteurs stéréochimiques des carbones asymétriques.

Expliquer le principe de la chromatographie.

Le spectre RMN du produit obtenu est-il différent de celui des précédentes synthèses ?

Rechercher les spectres IR et RMN du proton du réactif et du produit et les commenter.