



Fiche : Réaction de Biginelli

Table des matières

1	Introduction	1
2	Matériel	2
3	Protocole	2
3.1	Synthèse classique par activation thermique	2
3.2	Synthèse micro-ondes	2
3.3	Distillation de l'acétone	3
4	Autour de la manipulation	3

1 Introduction

Réaction multicomposante de Biginelli

(Source : actualité chimique mai 2009 page 42 ; série de TP 3)

Cette manipulation peut rentrer dans différents montages : **MC1, MC9, MC5**. Elle est simple à mettre en place et rapide à faire. Au niveau pédagogique, ce serait une manipulation faisable à un niveau **L1, L2**. En effet, on fait des gestes basiques, cela peut permettre de vérifier qu'ils sont acquis. C'est également un moyen de faire voir aux élèves qu'on peut faire de la science (alias de la chimie) avec des objets du quotidien : le micro-onde. Cela a toujours un intérêt pédagogique. On peut aussi (si le titre le permet) faire comparer aux élèves l'approche micro-onde et en ballon plus classique en séparant la classe en 2.

D'un point de vue scientifique, cette réaction est une réaction multicomposante qui permettent de former des molécules intéressantes, ici des alcaloïdes (avec des bases azotées) ayant des activités biologiques importantes (notamment en médecine : penser à cocaïne, caféine, morphine ...). Dans notre cas, c'est une voie d'accès aux hydro-pyrimidines qui constitue une étape clé de synthèses de molécules tels que : le monastrol (un anti-cancérigène) ou de la batzellanide A ou B.

Gestes manipulateurs à montrer :

- Réaction micro-onde - 4x20s
- Essorage, lavage d'un solide
- CCM (lancement et analyse)
- Lancement de recristallisation
- Point de fusion

2 Matériel

Réactif	Concentration	Remarques
urée benzaldéhyde acétoacétat d'éthyle éthanol Acide chlorydrique Cyclohexane Acétate d'éthyle	37% (12M)	

TABLE 1 – Réactifs

Il faudra également disposer d'un micro-onde et d'un montage de distillation.
Le tableau d'avancement complet est celui présenté dans la Figure 1

Réactifs	M (g.mol ⁻¹)	Eq	d	T _f (°C)	T _{eb} (°C)	Sécurité
Urée	60,06	1		132- 135		-
Acétoacétate d'éthyle	130,14	1.52 eq.	1.029	-	181	-
Benzaldehyde	106.12	1 eq.	1.044		178	H302 + H312 - H315 P264 - P270 - P280 - P301 + P312 + P330 - P302 + P352 + P312 - P501

FIGURE 1 – Récapitulatif du nombre d'équivalent

On introduit 12 gouttes de HCl à 12 M. Cela signifie que l'on ajoute 7.2 mmol d'acide soit 0.58 équivalent.

3 Protocole

3.1 Synthèse classique par activation thermique

- Dans un ballon tricol de 100 mL, introduire 750 mg d'urée, 1.3 mL de benzaldéhyde, 2.4 mL d'acétoacétate d'éthyle, 5.0 mL d'éthanol et 10 gouttes d'acide chlorydrique à 12 mol.L⁻¹
- Lancer l'agitation et porter à reflux pendant 1h30.
- L'urée se dissout et la solution doit prendre une coloration jaune/verte.
- Après 30 min la solution doit devenir jaune pâle.
- Refroidir avec un bain de glace à environ 273 K.
- Filtrer sur Buchner et laver le solide avec de l'éthanol froid.
- Faire les caractérisations : IR, RMN, CCM, point de fusion
- Si temps, recristalliser dans l'éthanol

3.2 Synthèse micro-ondes

- Placer dans un erlenmeyer les mêmes quantités que précédemment. Couvrir d'un entonnoir.
- Mettre au micro-onde à 1000 W 4x20s. Agiter entre chaque chauffage et ajouter de l'éthanol si nécessaire.
- Récupérer le solide et filtrer et laver à l'éthanol froid.
- Faire sécher un peu de produit
- Faire les caractérisations : IR, RMN, CCM, point de fusion.
- Recristalliser dans l'éthanol s'il y a le temps.
- Refaire les caractérisations

3.3 Distillation de l'acétone

- Laver la vaisselle pour la Biginelli (micro-onde) avec de l'acétone. RÉCUPÉRER L'ACÉTONE.
- Faire un IR de l'acétone récupérée. Et peser la masse d'acétone de lavage.
- Faire une distillation de cette acétone. Mettre un thermomètre en tête de colonne et noter la température de palier. Arrêter quand toute l'acétone est passée.
- Peser la masse d'acétone récupérée et faire un IR.

Caractérisations : CCM avec les réactifs, le brut (éluant : cyclohexane/acetate d'éthyle 2 :8) ; IR des réactifs, du brut et du produit recristallisé s'il y a eu le temps ; RMN produit ; point de fusion ($T_{fus} = 206 - 207$)

Gestes manipulateurs montrés : Réaction avec Micro-onde, filtration-lavage, caractérisation : RMN, IR, CCM, point de fusion

4 Autour de la manipulation

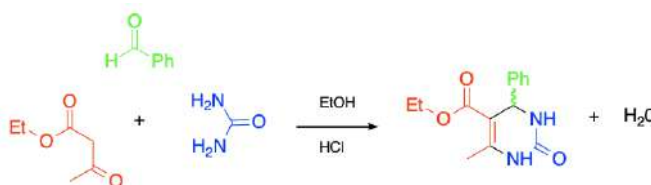


FIGURE 2 – Équation bilan de la réaction de Biginelli

La réaction chimique idéale n'existe pas. Néanmoins de nouvelles formes de chimie permettent d'offrir de nouvelles alternatives. Cette réaction est dite : multicomposante. c'est une réactions qui assemblent en une seule étape plus de trois produits de départ dans une structure finale. C'est une approche importante et un axe de recherche actif en chimie car cela répond bien aux problématiques de chimie verte : en effet, on limite le nombre d'étapes et les produit qui sont formés. Cela fait partie des nouveaux types de synthèse avec la synthèse parallèle, synthèse domino, cascade, qui permettent d'éviter un certain nombre de problématiques liées aux mélanges. La réaction ici est une réaction "one pot". Autre grande réaction multicomposante : Ugi 1959.

Ce type de réaction permet également de limiter le temps de manipulation, donc les pertes et diminue les risques pour l'expérimentateur. ici, cette réaction permet d'obtenir des composés naturels. On peut utiliser des catalyseurs acide de Lewis et comparer les rendements. D'un point de vue chimie verte : la réaction peut être analysée comme suit :

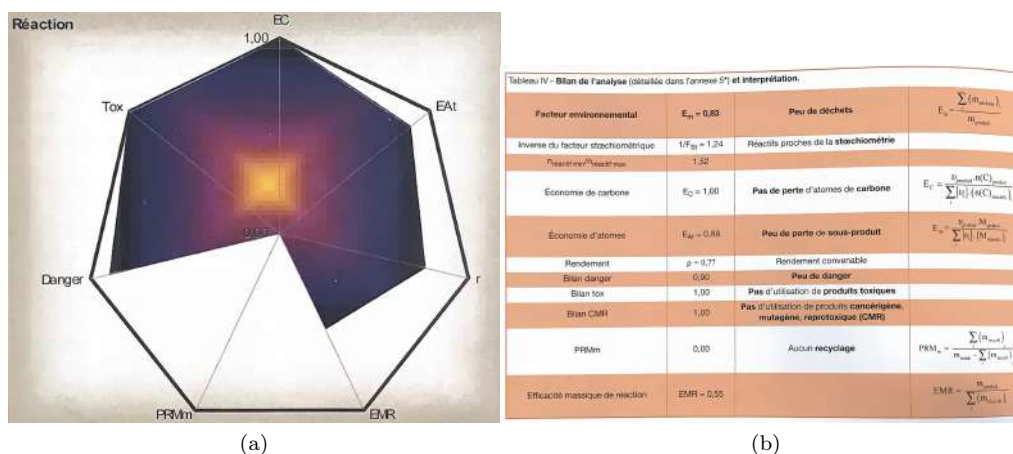


FIGURE 3 – Chimie verte et Biginelli. source : actualité chimique mai 2009

Les calculs ont été fait ici (à retrouver en annexe de l'article) pour calculer l'impact environnemental de cette synthèse. Peut-être intéressant de regarder pour en utiliser un en particulier et détailler le calcul.

Calcul du Facteur environnemental :

Pour calculer l'économie d'atome d'une réaction le facteur E a été introduit par Sheldon, il est défini comme la somme des masses molaires des déchets réalisés au cours de la réaction sur la masse molaire du produit désiré. On peut par la suite définir l'utilisation atomique U.

$$E = \frac{\Sigma M(\text{dechets})}{M(\text{produit})}$$

$$U = \frac{1}{1 + E}$$

On a donc une utilisation atomique qui est d'autant plus importante que E est petit. C'est donc le facteur E que l'on cherche à limiter. Pour ce calcul, on peut aussi prendre en compte la masse de produit post-traitement. Les facteurs E et U tiennent compte uniquement des atomes conservés ou non entre réactifs et produits or cela ne donne pas d'indication sur la toxicité ou non des produits qui sont employés. Pour cela il est possible d'introduire un facteur Q appelé **facteur environnemental** qui tient compte de tous les facteurs auxiliaires tels que la toxicité des sous produits, la facilité de séparation,... C'est alors le produit E×Q qui est le facteur le plus intéressant car si l'économie d'atome est un critère important de la chimie verte la dangerosité et la toxicité des solvants l'est aussi ainsi que le coup énergétique des réactions.

Un paramètre intéressant à regarder ici est l'efficacité massique de réaction EMR :

$$EMR = \frac{m_{\text{produit}}}{\sum_i (m_{\text{réactif } i})} \quad (1)$$

Ça donne l'efficacité de la réaction. Une EMR de 1 signifie qu'il y a eu à la fois un rendement de 100% et pas de pertes d'atomes.

On peut calculer la quantité d'électricité nécessaire par chauffage et pour le micro-onde. Pour le micro-onde : $E = P \times t = 1000 \times 80 = 80 \times 10^3 \text{ J}$ ou encore en kWh : $1 \times 0.22 = 0.22 \text{ kWh}$ soit 0.004 centimes d'euros. On fait de même pour la plaque. On voit qu'il y a quand même un avantage à utiliser le micro-onde. D'un point de vue mécanistique, bien qu'ancienne, celui-ci n'est pas encore pleinement déterminé. En effet plusieurs propositions ont été faites mais il n'y a pas encore consensus.

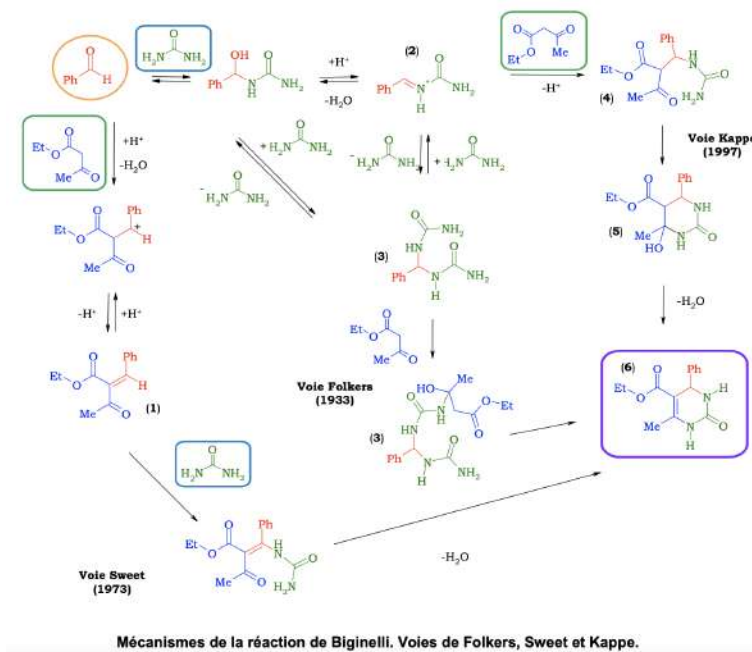


FIGURE 4 – Mécanismes proposés pour la réaction de Biginelli. source : actualité chimique mai 2009

Une autre voie de synthèse des dihydropyrimidines a été proposée par [2]. Celle-ci met en jeu une synthèse par étape ce qui est intéressant à comparer. Un article très intéressant qui peut être utilisé pour le calcul de facteurs environnementaux et pour discuter de la métrique [1].

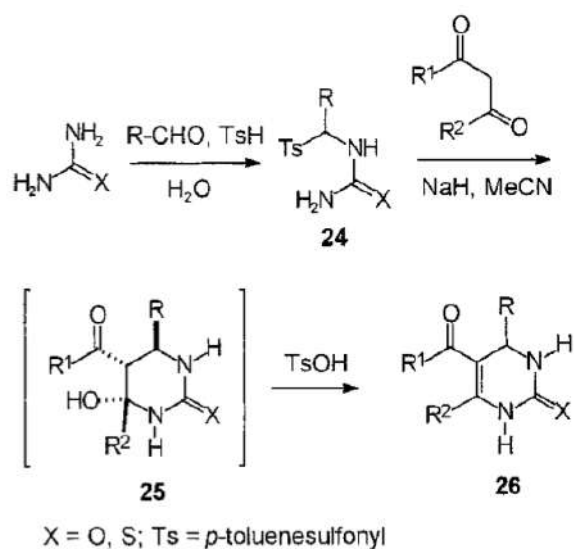


FIGURE 5 – Autre moyen de formation de DMPH

Références

- [1] John Andraos and Murtuzaali Sayed. On the Use of "Green" Metrics in the Undergraduate Organic Chemistry Lecture and Lab To Assess the Mass Efficiency of Organic Reactions. *Journal of Chemical Education*, 84(6) :1004, June 2007. Publisher : American Chemical Society.
- [2] C. Oliver Kappe. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog. *Accounts of Chemical Research*, 33(12) :879–888, December 2000. Publisher : American Chemical Society.