

La réaction de Leuckart : préparation de la 1-Phényléthanamine et résolution du mélange racémique

par André LAPORTERIE et Georges MANUEL
Laboratoire des Organométalliques, Unité Associée au CNRS n° 477,
Université Paul-Sabatier - 118, route de Narbonne
31062 Toulouse Cedex

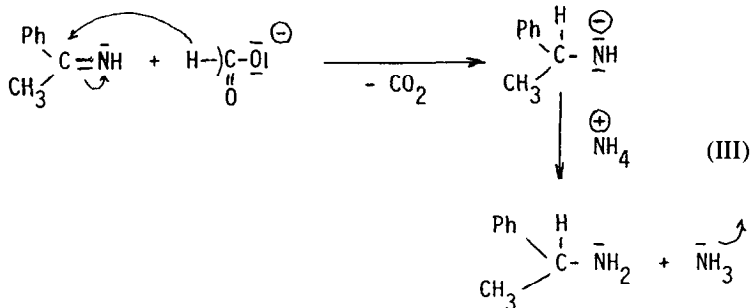
INTRODUCTION

La manipulation proposée consiste à préparer une amine comportant un atome de carbone asymétrique : la 1-phényléthanamine. Le mélange racémique obtenu, traité par l'acide (+) tartrique, permet la préparation des sels diastéréoisomères que l'on sépare par cristallisation fractionnée. Les deux amines énantiomères sont régénérées séparément. L'utilisation d'un polarimètre classique permet d'apprécier la pureté optique de chacune d'elle.

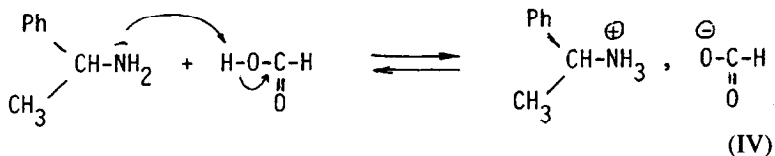
Cette manipulation est en place depuis deux ans dans le cadre des Travaux Pratiques de Chimie Organique de Licence, (Unité UL 5, «Chimie Organique Fondamentale») à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse. Elle se déroule sur deux séances de 5 heures et permet aux étudiants de se familiariser avec les techniques classiques de la synthèse organique (distillation sous vide partiel, distillation azéotropique, cristallisation fractionnée, choix d'un solvant, d'un desséchant, utilisation d'un appareil de Dean-Stark, d'un évaporateur rotatif...) et de les sensibiliser à des notions fondamentales, (énantiométrie, diastéréoisométrie, pouvoir rotatoire, pureté optique, ...)

La synthèse de la 1-phényléthanamine, décrite dans la littérature [1], [2], a été reconsidérée pour pouvoir être effectuée pendant une séance de 5 heures. Dans les conditions opératoires détaillées ci-dessous, on obtient habituellement de 12 à 16 grammes d'amine. La résolution du racémique [2], [4] qui s'effectue lors de la séance suivante (5 h) conduit à environ 3 grammes de chaque amine énantiomère.

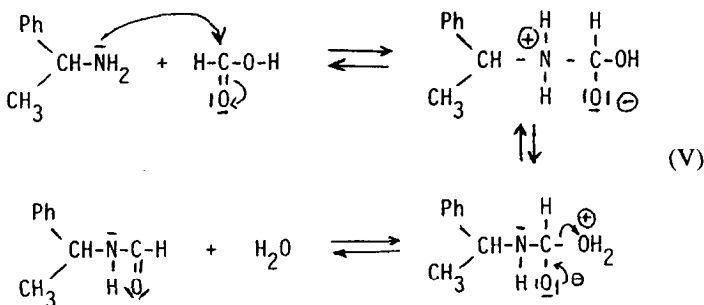
L'imine est alors réduite par un transfert de H^{\ominus} à partir de l'ion formiate :



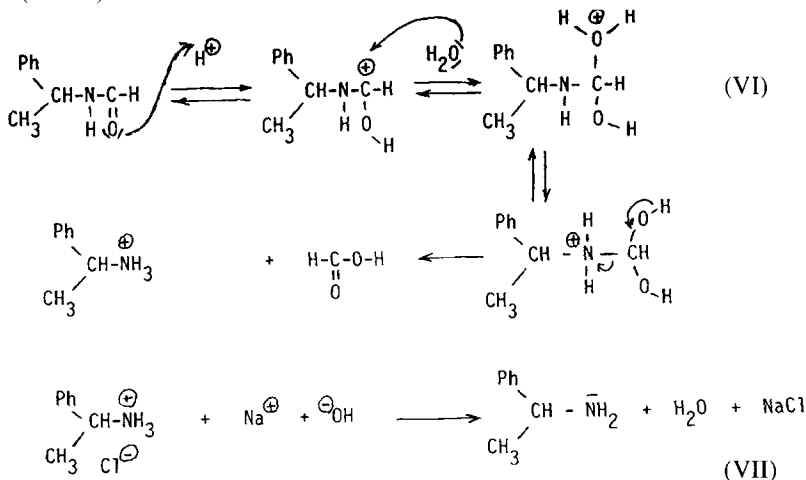
En présence d'acide formique, l'amine formée se transforme en sel d'ammonium :



A chaud, cette réaction est équilibrée et la formation de l'amide par une réaction d'addition-élimination, thermodynamiquement favorisée, a lieu :



L'hydrolyse de cet amide est ensuite effectuée en milieu acide (H-Cl). L'amine est libérée de son chlorhydrate en milieu basique (NaOH) :



2. RÉOLUTION DU MÉLANGE RACÉMIQUE (\pm) 1-phényléthanamine

Principe

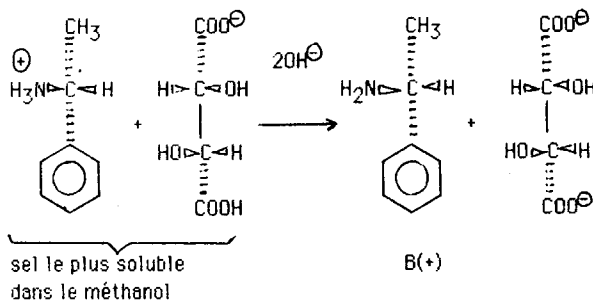
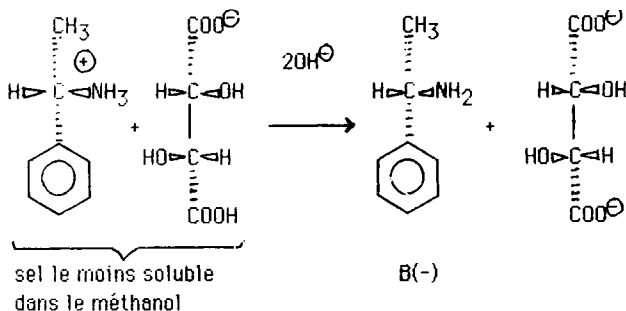
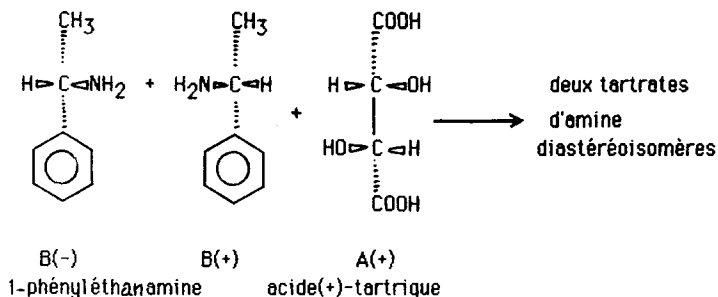
La 1-phényléthanamine possède un atome de carbone asymétrique. La synthèse conduit à un mélange racémique.

Dans un environnement symétrique, les deux énantiomères possèdent des propriétés physiques et chimiques identiques à l'exception d'une seule : chaque énantiomère fait tourner le plan de polarisation de la lumière de la même valeur, mais en sens opposé.

Les deux énantiomères ne peuvent donc pas être séparés par des techniques habituelles (distillation, cristallisation, chromatographie...).

Cependant, des diastéréoisomères diffèrent par leurs propriétés physiques (point d'ébullition, solubilité...). Le procédé le plus général pour résoudre un racémique consiste à transformer les énantiomères en diastéréoisomères, à séparer les diastéréoisomères et à régénérer les énantiomères à partir des diastéréoisomères séparés. Cette méthode de résolution d'un racémique nécessite l'emploi d'un agent optiquement actif (il s'agit souvent d'une molécule d'origine naturelle).

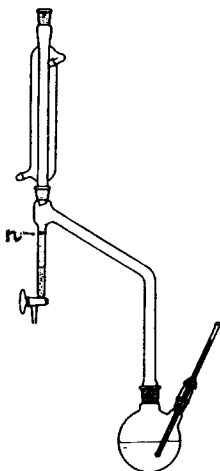
Nous utiliserons l'acide (+)-tartrique pour former avec la 1-phényl-éthanamine des sels diastéréoisomères dont les solubilités dans le méthanol sont différentes, d'où la possibilité de séparation.



On déterminera la pureté optique des **amines énantiomères** régénérées à partir des sels, par polarimétrie.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Pour éviter une perte de temps et respecter les délais impartis, il est nécessaire de préparer les sels diastéréoisomères (partie A «RÉSOLUTION DU MÉLANGE RACÉMIQUE») pendant la synthèse de la 1-phényléthanamine. La quantité d'amine nécessaire sera fournie en début de séance.

SYNTHÈSE DE LA 1-PHÉNYLÉTHANAMINE (à effectuer sous une hotte)

Dans un ballon «pyrex» de 250 ml (col 29/32 ; tubulure 14/23), on introduit 50,0 g de formiate d'ammonium, 30 g d'acétophénone et 2 grains de pierre ponce. On réalise le montage de l'appareil de Dean-Stark et on remplit la tubulure d'eau saturée de NaCl et de NaCl cristaux (env. 5g) (voir schéma).

Pour le principe de fonctionnement de l'appareil de Dean-Stark et le rôle de l'eau salée, voir note 1.

On chauffe progressivement de 100 à 200° C (chauffe ballon électrique) le contenu du ballon pour distiller régulièrement le mélange eau-acétophénone. Ce dispositif permet de séparer l'eau formée au cours de la réaction.

En soutirant cette eau par le robinet, on maintiendra le niveau n indiqué sur le schéma de façon à recycler toute l'acétophénone.

On arrête le chauffage quand le thermomètre indique 200° C ; l'acétophénone est alors entièrement transformée (réactions I-V).

On refroidit la solution et introduit 40 ml d'eau. On extrait au benzène (2 x 20 ml) dans une ampoule à décantier. On réintroduit la phase organique dans le ballon et la traite à HCl conc. (30 ml). On chauffe le mélange au reflux en utilisant le même appareil de Dean-Stark qui permet de soutirer l'azéotrope eau-benzène. Lorsque tout le benzène a distillé, le contenu du ballon devient homogène. On

maintient une douce ébullition (5 à 10 mm) pour parachever la réaction (VI) tout en évitant de distiller une quantité d'eau supplémentaire.

Sur le mélange refroidi, on verse, par petites fractions, une solution de soude (25 g NaOH, 50 ml H₂O). (Réaction VII).

- attention à la soude caustique, très corrosive !

On agite avec précaution, sépare la phase organique surnageante, extrait la phase aqueuse à Et₂O (2 × 30 ml), lave les phases organiques rassemblées dans l'ampoule à décanter (50 ml H₂O) et sèche sur Na₂SO₄ (dans un erlenmeyer). Après avoir éliminé le solvant à l'évaporateur rotatif, on distille l'amine sous pression réduite. Préciser le point d'ébullition et la pression mesurés (Eb. 185-192^o/760 mm Hg). Calculer le rendement.

RÉSOLUTION DU MÉLANGE RACÉMIQUE

A - Dans un ballon de 250 ml à col 29/32, on introduit 0,0925 mole (13,85 g) d'acide (+)- tartrique et 140 ml de méthanol. On place le réfrigérant vertical et chauffe jusqu'à ébullition du mélange, tout en agitant. A la solution chaude, on ajoute lentement 0,0916 mole (11,1 g) de 1-phényléthanamine fraîchement distillée. On rince avec 5 ml de méthanol et laisse revenir à température ambiante. Les cristaux apparaissent au bout de plusieurs heures. Dans le cadre des T.P., la solution chaude sera transvasée dans un flacon qui sera bouché et étiqueté (nom du produit, des étudiants, date, quantité d'amine distillée et utilisée).

B - Les cristaux prismatiques (voir note 2) formés à partir de la solution obtenue à la séance précédente sont isolés par filtration sous pression réduite (verre fritté n^o 2). Les peser après les avoir bien essorés sur le disque fritté.

On solubilise ces cristaux, placés dans un erlenmeyer de 100 ml, dans une solution de soude (5 g NaOH, 40 ml H₂O). L'amine, libérée après agitation du mélange, est extraite à Et₂O (2 × 25 ml). On sèche la phase étherée sur Na₂SO₄ et évapore le solvant (évaporateur rotatif) dans un ballon préalablement taré. Déterminer le poids de (-) **1-phényléthanamine** obtenue, son pouvoir rotatoire, en dilution dans l'éthanol, sa pureté optique (%).

La solution obtenue après filtration des cristaux de tartrate d'amine est débarrassée du méthanol (évaporateur rotatif). Les cristaux obtenus sont, comme précédemment, traités à la soude pour libérer l'amine. La mesure du pouvoir rotatoire de celle-ci permet de vérifier l'existence de la deuxième configuration. Déterminer la pureté optique de la (+) **1-phényléthanamine** régénérée. Conclure.

Détermination du pouvoir rotatoire des deux 1-phényléthanamines.

Dans une fiole jaugée de 20 ml, on introduit une quantité d'amine pesée au 1/10^e de mg, de l'ordre de 3 g et complète avec de l'éthanol à 95%. Après agitation, on verse la solution dans le tube du polarimètre en évitant toute bulle d'air. Mesurer précisément la valeur de la rotation du plan de polarisation de la lumière avec un polarimètre de Laurent.

La relation $\alpha = [\alpha] l c$ permet de mesurer le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$ (en degré) d'un énantiomère optiquement pur ou bien de déterminer la pureté optique d'une substance énantiomériquement enrichie..

- α : rotation mesurée (degrés),
- $[\alpha]$: pouvoir rotatoire spécifique,
- l : longueur du liquide traversé, en décimètres,
- c : concentration en g/ml.

Dans les conditions expérimentales utilisées en T.P. (raie D du sodium ; conc. 0,1 g/cm³ ; solvant C₂H₅OH à 95% ; température 20°C) le pouvoir rotatoire spécifique d'un énantiomère est égal à $\pm 30,5^\circ$ [4].

Le rapport du pouvoir spécifique de l'amine préparée au pouvoir rotatoire spécifique de l'amine optiquement pure permet d'évaluer la pureté optique P de l'échantillon :

$$P \% = \frac{[\alpha]_{\text{exp}}}{\pm 30,5} \times 100$$

NOTE 1

L'appareil de Dean-Stark permet d'effectuer la distillation des mélanges azéotropiques à bas point d'ébullition tels que eau-acétophénone ou eau-benzène. Une fois condensée, l'eau se sépare du composé organique et se dépose dans la tubulure. Quand le niveau n est atteint, le produit organique (dont la densité est en général inférieure à celle de l'eau) est recyclé dans le ballon.

Ce dispositif permet donc d'éliminer l'eau d'un dérivé organique humide (on utilise souvent le benzène ; l'azéotrope $\text{H}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_6$ bout à 69°C et renferme 9% H_2O , 91% C_6H_6) ou de soustraire l'eau formée au cours d'une réaction chimique (d'où le déplacement d'un équilibre).

Pour que l'acétophénone ($d = 1,03$) constitue la phase surnageante, et soit recyclée, il est nécessaire d'augmenter la densité de la phase minérale par addition de NaCl . (On pourra vider le contenu de la tubulure verticale par le robinet et l'y réintroduire ensuite. Ce processus répété une ou deux fois permet de saturer en NaCl l'eau formée).

On aura avantage à calorifuger (laine de verre + papier aluminium) la partie de Dean-Stark reliant le ballon au bas du réfrigérant. Pourquoi ?

NOTE 2

Les cristaux de tartrate d'amine doivent être prismatiques. Si des cristaux en aiguille se forment, il convient de les redissoudre à chaud. Au besoin, utiliser un germe de cristal prismatique.

ANNEXE

Produits utilisés

- Formiate d'ammonium (50 g)
- Acétophénone (30 g)
- Chlorure de sodium technique (10 g)
- Benzène (50 ml)
- Acide chlorhydrique commercial (30 ml)
- Soude en pastilles ou en écailles (35 g)
- Ether éthylique ordinaire (200 ml)
- Sulfate de sodium anhydre (30 g)
- Acide (+) - tartrique « Prolabo » (14 g)
- Méthanol (150 ml) ; éthanol à 95% (70 ml)
- 1-phényléthanamine (11,1 g), pour démarrer la première séance ; une quantité au moins équivalente sera récupérée à la fin de la première séance.

Matériel utilisé

- 1 ballon de 250 ml à 2 tubulures rodées (14-23 et 29-32)
- 1 ballon de 250 ml à 1 tubulure (29-32)
- 1 appareil simplifié de Dean-Stark (§ schéma)
- 1 thermomètre (0-250° C)
- 2 réfrigérants verticaux (14-23 et 29-32)
- 1 chauffe-ballon électrique de 250 ml
- 1 ampoule à décanter de 250 ml
- 1 appareil à distiller muni d'un pis à 2 voies et de 2 récepteurs
- 2 erlenmeyers de 250 ml
- 1 fiole jaugée de 20 ml
- 1 hotte bien ventilée
- 1 balance de précision
- 1 polarimètre avec son alimentation et sa cuve (l = 20 cm).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A.W. INGERSOLL, Organic Syntheses, A.H. BLATT, Ed. ; J. Wiley, New York 1943, Coll. Vol. II, p. 503.
- [2] F. CLARK, Jr. MOST, Experimental Organic Chemistry, J. Wiley, New York 1988, p. 403.
- [3] A. AULT, Organic Syntheses, J. Wiley, New York 1973, Coll. Vol. V, p. 932.
- [4] J.A. LANDGREBE, Theory and Practice in the Organic Laboratory, D.C. Heath and Company 1982, p. 483.
- [5] a) M.L. MOORE, Organic Reactions, Vol. V, «The Leuckart Reaction», J. Wiley, London 1957, p. 301
b) K. ITO, H. OBA and M. SEKIYA, Bull. Chem. Soc., Japan, 49 (9) 2485, 1976.
c) V.C. AGWADA and P. AWACHIE, Tetrahedron Letters, 23 (7) 779, 1982.
- [6] R.O.C. NORMAN, Principles of Organic Synthesis, Methuen 1968, p. 311.