

LC5 : Stratégies et sélectivités en synthèse organique

Niveau : Lycée

Pré-requis :

- Transformations en chimie organique (groupes caractéristiques, nomenclature, réactions)
- Techniques expérimentales en synthèse organique
- Chimie durable
- Déplacement d'équilibre
- catalyse homogène/hétérogène

REFERENCES :

[1] Florence DAUMARIE, Pascal GRIESMAR et Solange SALZARD. *Florilège de chimie pratique*, deuxième édition, Hermann, 2002.

[2] André DURUPHTY, THIERRY DULAURANS, *Physique Chimie, Terminale S enseignement spécifique*, Hachette Education, 2012.

Affichage titre leçon sur slide 1

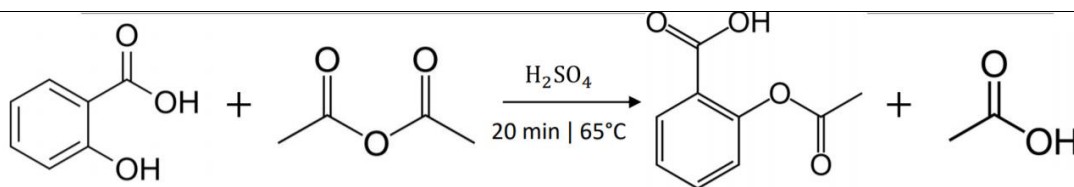
Introduction : On a vu qu'il était possible de synthétiser des molécules organiques au laboratoire, mais comment choisir le meilleur protocole pour passer à l'échelle industrielle ? Comment rendre une synthèse la plus "performante" possible ? Quel montage réaliser, quelle stratégie adopter ? En particulier, quelle est l'importance du choix des réactifs ?

Et surtout, quel sens on donne au mot « performant » ? La synthèse la moins polluante ? La plus rapide ? Celle qui donne le meilleur rendement ?

LA SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE AURA ÉTÉ FAITE DURANT LA PRÉPARATION. NOUS DÉTAILLONS ICI LE DÉROULE DE CETTE SYNTHÈSE. ATTENTION, IL FAUT PRÉVOIR DEUX SYNTHÈSES EN PRÉPARATION POUR POUVOIR FAIRE UNE ESSORATION DEVANT LE JURY.

Explication manip : (synthèse de l'aspirine p.53 dans [1])

- Réaliser un montage à reflux classique avec bain marie en utilisant : un ballon bicol de 250 mL, un réfrigérant, un cristalliseur (bain marie) + eau + thermomètre, un agitateur magnétique chauffant et un élévateur.
- Introduire dans le ballon 3,0 g d'acide salicylique (c'est le réactif limitant), 6 mL d'acide éthanoïque et 4 gouttes d'acide sulfurique concentré (18 mol/L).
- Chauffer à reflux au **bain marie** à 65°C pendant 20 min (vérifier la température du bain au thermomètre).
- La réaction qui se produit est la suivante :



Acide salicylique

Anhydride acétique

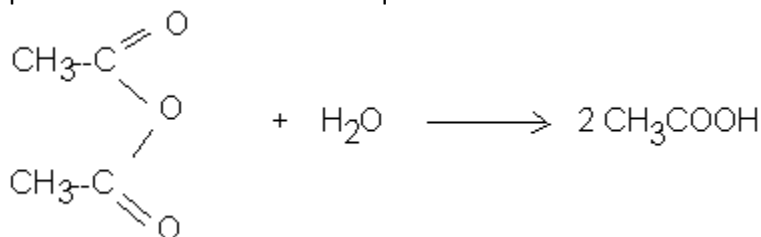
Acide acétylsalicylique

Acide acétique

- Après réaction, arrêter le chauffage en retirant le ballon du bain marie en continuant d'agiter.
- Sans attendre le refroidissement, ajouter 30 mL d'eau en agitant jusqu'à apparition des premiers cristaux.
- Lorsque l'ébullition est calmée, ajouter 30 mL d'eau **glacée**.
- Placer ensuite le ballon dans un bain eau-glace pendant dix minutes (pour former les cristaux).
- Essorer le solide obtenu en filtrant sur Buchner en rinçant les cristaux à l'**eau glacée**. Sécher à l'étuve.
- On peut éventuellement recrystalliser l'aspirine de la manière suivante (aspirine peu soluble dans l'eau froide) :
 - Dans un erlenmeyer de 50 mL, mélanger les cristaux d'aspirine dans 10 mL d'un mélange eau/acide éthanoïque (50/50).
 - Chauffer le mélange jusqu'à disparition des cristaux.
 - Ajouter 15 mL d'eau distillée.
 - Laisser la solution refroidir à l'air pendant 5 min puis dans un bain eau-glace pendant 5 min.
 - Essorer sur Buchner en rinçant à l'eau glacée puis sécher à l'étuve.

- Commentaires :

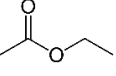

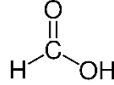

- L'acide sulfurique est le catalyseur de la réaction.
- Le matériel doit être bien sec sinon l'anhydride éthanoïque va réagir violemment avec l'eau pour former de l'acide éthanoïque :



- On met l'anhydride éthanoïque en excès pour déplacer l'équilibre vers la production des réactifs. On choisit ce composé car il est moins cher que l'acide salicylique.
- On ajoute de l'eau à la fin de la réaction pour transformer l'anhydride en excès en acide éthanoïque.
- L'acide éthanoïque est soluble dans l'eau donc évacuée avec l'eau pendant lavage.

EN TOUT DEBUT DE LECON, ON LANCE LA CCM QUI SERA EXPLOITEE AU MOMENT OPPORTUN

Explication manip : (CCM pour identification des espèces présentes)

- On utilise l'éluant suivant : soit **acétate d'éthyle**  /**cyclohexane**  /**acide méthanoïque**  en proportions 6/4/1 ou alors **pentane**  /**acide acétique** en proportions 4/1

- Sur une plaque de silice déposer :

- En A : **l'aspirine synthétisée en TP** que l'on aura diluée en en prélevant un peu (à l'aide d'une cure dent par exemple) pour la dissoudre dans un pilulier contenant de l'acétate d'éthyle.
- En B : De même mais avec de **l'aspirine commerciale**.
- En C : une goutte d'acide salicylique dans l'acétate d'éthyle

EXPERIENCE 1

I. Conception et optimisation d'un procédé chimique

- Pendant toute cette première partie nous allons baser très souvent notre discussion sur la synthèse de l'aspirine. L'aspirine (nom commercial presque devenu un nom commun), qu'elle soit sous forme de comprimé à avaler ou sous forme d'un cachet effervescent à mettre dans de l'eau, contient une molécule facile à synthétiser en laboratoire : l'**acide acétylsalicylique**. C'est le principe actif de nombreux médicaments aux propriétés **analgésiques** (prévient ou diminue sensation de douleur), **antipyrétiques** (lutte contre l'hyperthermie de l'état fébrile), et **anti-inflammatoires** (combat les inflammations). Il est aussi utilisé comme **antiagrégant plaquettaire** (anticoagulant). Il s'agit de l'un des médicaments les plus consommés au monde (plus de 35 000 tonnes ou 100 milliards de comprimés consommés par an).

Ne pas décrire les effets de l'aspirine (connu de presque tout le monde, mais juste de sa production)

a) Cahier des charges

Avant d'élaborer la stratégie il faut établir le but recherché. Ceci se fait dans un cahier des charges et impose des restrictions quant aux choix des différents protocoles.

L'objectif recherché peut être d'avoir la synthèse la moins coûteuse. Ceci doit prendre en compte :

- le rendement de la synthèse
- l'économie d'atomes
- le coût énergétique associé à la synthèse
- le temps de réaction
- le coût des réactifs
- les règles de sécurité (machinerie spéciale pour des réactifs nocifs/dangereux pour la santé/environnement)

- cout associée au traitement des déchets

L'objectif peut être aussi d'avoir la synthèse la plus respectueuse de l'environnement, dans ce cas on s'intéresse à :

- l'économie d'atomes

- la pollution et dangerosité des réactifs/déchets/produits, leur traitement et stockage ;

- la consommation énergétique entre autres.

Tout ceci pour dire que l'objectif dictera les choix faits dans toute la suite de la leçon.

b) Choix d'un protocole

Une fois les objectifs fixés, il faut déterminer le protocole que l'on va suivre pour réaliser la synthèse. Le choix du protocole comprend le choix :

- Les **réactifs** et leur quantités (Par exemple, ça peut être rentable de mettre un réactif peu coûteux en excès pour avoir plus de produit à même quantité d'autres réactifs plus chers)
- Le **solvant** : les réactifs doivent y être solubles, sa température d'ébullition doit être adaptée au besoin de la synthèse.
- Un **catalyseur** pour accélérer la réaction ().
- Un **jeu de paramètres expérimentaux** (température, durée de la réaction, et couts associées !)
- Un **montage approprié** (reflux, bain marie, machinerie spécifique)

Suivons notre exemple de l'aspirine, le cahier des charges veut un protocole qui minimise le cout de la synthèse.

Comparer les protocoles montrés en slides 2, 3, 4 et 5.

(http://wiki.scienceamusante.net/index.php/Synth%C3%A8se_de_l%27aspirine,
<https://web.njit.edu/~lipuma/Aspirin/ap8.htm#int>)

- Du fait que le **coût** des composés chimiques nécessaires au protocole 1 est inférieur à celui des composés chimiques nécessaires au protocole 2 mais aussi que le dichlorométhane utilisé dans le protocole 2 est **cancérigène** et que le chlorure d'acétyle réagit violemment avec l'eau (obligeant à travailler sous **atmosphère sèche de diazote**, ce qui est une contrainte supplémentaire) le protocole 1 est un choix plus judicieux. [Et celui utilisé en industrie.](#)

De plus la première réaction est catalysée (respect d'un des principes de la chimie verte).

Rq. Protocole 2 prend une nuit à se faire, longue !

ATTENTION POUR LE DEUXIEME PROTOCOLE IL NE S'AGIT PAS DE L'EQUATION BILAN (LA BASE INTERVIENT DANS L'EQUATION BILAN).

Vrai réaction industrielle utilise les réactifs du protocole 1

(<https://web.njit.edu/~lipuma/Aspirin/ap8.htm#int>).

Dans le choix des protocoles, il faut aussi s'intéresser à comment nous allons récupérer le produit.

c) Traitement et analyse des produits

Sur ce point le protocole 2 avait l'avantage que HCl est un gaz qui naturellement s'échappe de la solution.

Définition (isolement) : L'**isolement** consiste à séparer au mieux le produit des réactifs n'ayant pas réagi, des produits secondaires, du catalyseur du solvant et des sous-produits dus à des réactions parasites. L'isolement conduit au **produit brut**.

- Il existe plusieurs méthodes de séparation, à choisir notamment en fonction de l'état physique du produit brut. Ainsi pour un **produit solide**, on peut réaliser une **filtration sur Büchner**.
- Si le produit est **liquide**, on peut utiliser une **extraction liquide-liquide**. On utilise alors le fait que le produit est plus soluble dans solvant non miscible avec le solvant utilisé lors de la synthèse.

Explication manip : (isolement de l'aspirine)

IL FAUT QUE LES ETAPES SUIVANTES AIENT ETE FAITES EN PREPARATION (il faut faire deux synthèses)

- Après réaction, arrêter le chauffage en retirant le ballon du bain marie en continuant d'agiter.
- Sans attendre le refroidissement, ajouter 30 ml d'eau en agitant jusqu'à apparition des premiers cristaux.
- Lorsque l'ébullition est calmée, ajouter 30 ml d'eau **glacée**.
- Placer ensuite le ballon dans un bain eau-glace pendant dix minutes (pour former les cristaux).

A FAIRE DEVANT LE JURY

- Essorer le solide obtenu en filtrant sur Buchner en rinçant les cristaux à l'**eau glacée**.

EXPERIENCE 2

Caractérisation : maintenant que l'on a isolé le produit, il faut d'une part s'assurer que l'on a bien synthétisé le bon produit, et d'autre part contrôler sa pureté. Tout produit industriel, pour sa mise au marché doit avoir affiché quelque part sa composition. C'est particulièrement important dans l'industrie pharmaceutique.

Dans notre exemple, acide salicylique est nocif en cas d'ingestion, il faut s'assurer qu'il en soit plus dans le produit final.

- Pour obtenir une indication sur sa pureté, on peut mesurer sa température de fusion au banc Koffler si c'est un solide, où son indice de réfraction au réfractomètre si c'est un liquide. On fait ceci en premier.

- Il existe plusieurs méthodes. Pour caractériser le produit, on peut faire une CCM, ou bien utiliser une méthode spectroscopique (IR, RMN). (CCM nous renseigne aussi sur pureté vis-à-vis des réactifs)

Explication manip : (analyse de la CCM lancée en début de leçon)

- Placer la plaque sous la lampe à UV. Entourer au crayon à papier les taches qui apparaissent.
- Interpréter.
- Faire la manip du banc Koffler avec l'aspirine non recristallisée séché en préparation.
- On s'attend à une température de fusion de 135 °C. On devrait trouver une température différente (commenter en fonction que si au-dessus (solvant) ou en dessous (impuretés))

EXPERIENCE 3

- Déduire de cette dernière expérience la nécessité de purifier le produit obtenu.

Purification : il faut en général ajouter à la synthèse une étape de purification du produit brut. Le but d'une purification est d'éliminer les impuretés présentes dans le produit brut, pour aboutir au produit purifié. Les deux méthodes les plus courantes sont la recristallisation pour les solides, et la distillation pour les liquides.

Principe de la recristallisation : (à écrire au tableau) Une recristallisation consiste à **solubiliser à chaud** un composé solide impur **dans un minimum de solvant dans lequel le solide est insoluble à froid**. En refroidissant, le composé recristallise débarrassé des impuretés qui elles restent en solution.

Il faut donc que les **impuretés soient solubles** dans le solvant de recristallisation **à chaud comme à froid**.

Explication manip : (recristallisation de l'aspirine) (ne pas faire)

- Pour recristalliser l'aspirine on utilise le solide filtré sur buchner devant le jury un peu plus tôt dans la leçon.
- Recristalliser l'aspirine de la manière suivante (aspirine peu soluble dans l'eau froide) :
 - Dans un erlenmeyer de 50 mL, mélanger les cristaux d'aspirine dans 10 mL d'un mélange eau/acide éthanoïque (50/50).
 - Chauffer le mélange jusqu'à disparition des cristaux.
 - Ajouter 15 mL d'eau distillée.
 - Laisser la solution refroidir à l'air pendant 5 min puis dans un bain eau-glace pendant 5 min.
 - Essorer sur Buchner en rinçant à l'eau glacée puis sécher à l'étuve.
- Mesurer au banc Koffler la température de fusion de l'aspirine recristallisée faite en préparation.

- On s'attend à une température de fusion de 135 °C.

Une fois recristallisé, il faut vérifier à nouveau la pureté au banc Koffler ou par spectroscopie (*IR en milieu très basique*).

EXPERIENCE 4

- Si le produit à purifier est liquide on peut procéder à une **distillation**. Dans ce procédé, on utilise la différence de températures d'ébullition du produit et des impuretés. Les vapeurs sont principalement constituées du composé le plus volatil.

Remarque : A l'aide d'une colonne à distiller (comme la colonne Vigreux par exemple), qui agit comme un gradient de température, permet de réaliser des distillations simples successives. Des équilibres liquide-vapeur successifs s'établissent le long de la colonne. Ces distillations successives permettent d'obtenir un distillat plus pur.

d) Paramètres de synthèse et rendement

Une fois le protocole choisi il est testé et ses résultats sont annotées. Notamment dans notre exemple on cherchait à minimiser les coûts en priorité, mais si le rendement est faible il se peut qu'une autre stratégie en apparence plus coûteuse puisse être plus rentable.

Définition (rendement) : On appelle **rendement** le quotient de la quantité du produit d'intérêt obtenue par la quantité maximale attendue. $\eta = \frac{n_{obtenue}}{n_{max}}$.

- Calculer avec les incertitudes associées le rendement de la réaction. On aura mesuré la masse de produit recristallisé et séché : $m_{obtenue}$. $\eta = \frac{\frac{m_{obtenue}}{M_{aspirine}}}{n_{max}}$ avec $M_{aspirine} = 180,158 \text{ g/mol}$ et $n_{max} = 2,2 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$.

- Retour sur des points non étudiés dans le choix du protocole : choix du matériel (montage à reflux), consommation en énergie (chauffe ballon). Vitesse de la réaction (catalyseur et chauffage).

- Montage à reflux pour ne pas perdre les réactifs qui s'évaporent. Attention cependant, on ne se trouve pas au reflux car l'anhydride éthanoïque s'évapore à 139°C.
- On augmente la température pour accélérer la réaction mais pas trop pour ne pas dénaturer les réactifs/produits.
- Durée de la réaction : assez longue pour avoir un bon avancement mais assez courte car la réaction coûte beaucoup d'énergie (un chauffe-ballon agitateur consomme environ 150 W)
- Utilisation catalyseur

Transition : Typiquement, la stratégie présentée en première partie est celle faite dans l'industrie pour optimiser la production d'une molécule d'intérêt dont on sait comment produire. En recherche industrielle, cette étape est précédée par une étape où on essaye de synthétiser une molécule spécifique qui pourrait avoir des propriétés intéressantes. On s'intéresse alors à l'aspect microscopique

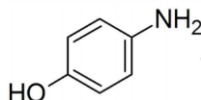
des réactions chimiques pour créer un premier protocole qui permet de synthétiser la molécule d'intérêt.

II) Sélectivité en synthèse organique

Montrer sur le slide la synthèse du paracétamol (réactifs, réactif limitant, produits,)

a) Réactifs chimiosélectifs et synthèse sélective

On s'intéresse cette fois-ci à un autre médicament connu, le paracétamol. Imaginons que on connaisse la structure du paracétamol mais qu'on ne sache pas comment le synthétiser. Or il se trouve qu'on sache comment arriver au para-aminophénol.



- Tracer la molécule de para-aminophénol au tableau : . Il s'agit d'un **composé polyfonctionnel** : il y a en effet à la fois un groupe hydroxyle et un groupe amine.

Ça tombe bien il ressemble à une partie du paracétamol. Or eut on arriver à l'autre partie ?

Définition (sélectivité) : Une réaction est dite **sélective** lorsque, parmi plusieurs fonctions d'une même molécule, l'une d'elles régit préférentiellement avec le réactif considéré. Ce réactif est dit **chimiosélectif**.

- Dire que la sélectivité dépend des conditions expérimentales. Elle peut être ajustée dans une certaine mesure. Ceci rentre en jeu aussi dans la stratégie de synthèse.

Montrer sur le slide 7

- Montrer dans le cas de la réaction du para-aminophénol avec l'anhydride acétique c'est le groupement fonctionnel amine qui réagit.

- Ce concept est très important car la synthèse aurait un rendement bien plus bas car il y aurait formation de composés indésirables.

Transition : Comment faire lorsqu'on ne peut pas trouver de réactif chimiosélectif adapté à la synthèse désirée ?

b) Protection de fonctions

Montrer slides 8, 9, 10, 11, 12.

- On a une molécule A (4-oxo-cyclohexanoate de méthyle), on veut la molécule B (4-hydroxyméthyl-cyclohexanone).

- Il se trouve que on connaît des réactifs qui peuvent donner des fonctions alcool, NaBH_4 ou LiAlH_4 , mais aucun des deux ne fonctionne. On réalise une protection par acétalisation. On modifie de manière réversible la fonction qu'on veut protéger pour ensuite modifier l'autre fonction.

- Caractéristiques attendues d'un groupe protecteur : réagit de manière sélective, reste stable, peut être enlevé facilement. La réaction de protection est réversible et quantitative.

- Protection-déprotection : cela rajoute au moins deux étapes dans la synthèse et va impacter le rendement.

Conclusion : On a montré qu'il y avait beaucoup de paramètres à prendre en compte : coût (argent et énergétique), sécurité, respect de l'environnement, rendement... Ouvrir sur la stéréospécificité (exemple $\text{S}_\text{N}2$) et la stéréosélectivité ($\text{S}_\text{N}2$ également).