

Synthèse d'une espèce chimique organique

(1)

1 page expérimentale

Niveau: 1^{ère} STL, spécialité SPCL

- Prérequis:
- Vocabulaire de la réaction chimique (réactif, produit, solvant, réactif d'avancement, réactif limitant...) (1^{ère})
 - Première initiation au laboratoire (1^{ère})
 - Cours préalable sur les réactions de synthèse (type de réaction, ions électrophiles et nucléophiles, formalisme des flèches courbes pour représenter le mouvement d'un doublet d'e⁻, catalyseurs...) (1^{ère})

Introduction:

La recherche de nouvelles molécules aux propriétés innovantes pousse à élaborer de nouveaux protocoles. ~~Ils ont souvent la même architecture~~. Cependant, il faut connaître la base.

Nous allons voir ici le procédé expérimental de la synthèse d'une espèce chimique organique. Le fil rouge de notre cours sera la synthèse de l'acide acétylsalicylique, principe actif de l'aspirine et qui lui donne ses propriétés anti-pyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires. Le protocole que je vais exposer s'inspire directement de celui mis au point par Hoffman en 1897.

Je vais développer ce cours suivant quatre axes qui se suivent dans une synthèse: transformation, séparation, purification et identification. Je vais te expliquer à l'aide de la réaction de synthèse de l'acide acétylsalicylique.

I) Transformation: production de la molécule

- 1) Milieu réactionnel
Tout d'abord, on choisit les réactifs pour effectuer la réaction. Ensuite, on choisit le milieu réactionnel dans lequel s'effectue la réaction:
 - le solvant: il permet de dissoudre les réactifs dans le milieu réactionnel, ce qui permet de mieux favoriser la réaction. Évidemment, il faut que les réactifs soient solubles dans le solvant. Le solvant joue souvent un rôle cinétique puisqu'il peut aider à stabiliser les espèces intermédiaires créées lors de la réaction.
 - un catalyseur: On rappelle qu'un catalyseur est une espèce chimique qui permet d'augmenter la vitesse d'une réaction chimique thermodynamiquement spontanée sans apparaître dans les produits de la réaction.
 - le pH: il peut influencer la solubilité des réactifs, être un facteur cinétique ou provoquer des réactions parasites.

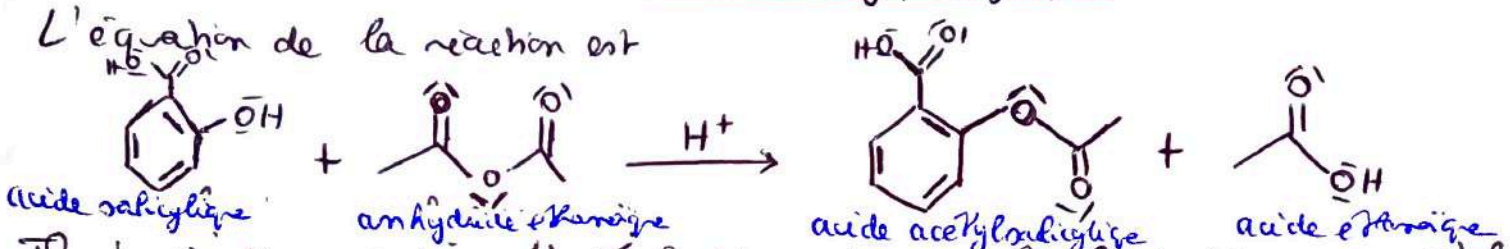
On peut aussi jouer sur des paramètres physiques externes comme la température ou la pression (si la réaction se fait sous phase gazeuse). La température permet de jouer sur l'état physique des espèces chimiques et ~~de~~ d'accélérer la réaction.

(Pg: Si la température est trop forte, cela peut ^{dans certains cas} défavoriser la réaction et diminuer son rendement.

Tous ces paramètres sont en partie choisis pour contrôler la durée de réaction qui est un compromis entre un temps long qui permet de consommer le plus possible les réactifs et une attente raisonnable.

2. Réaction de synthèse de l'acide acétylsalicylique

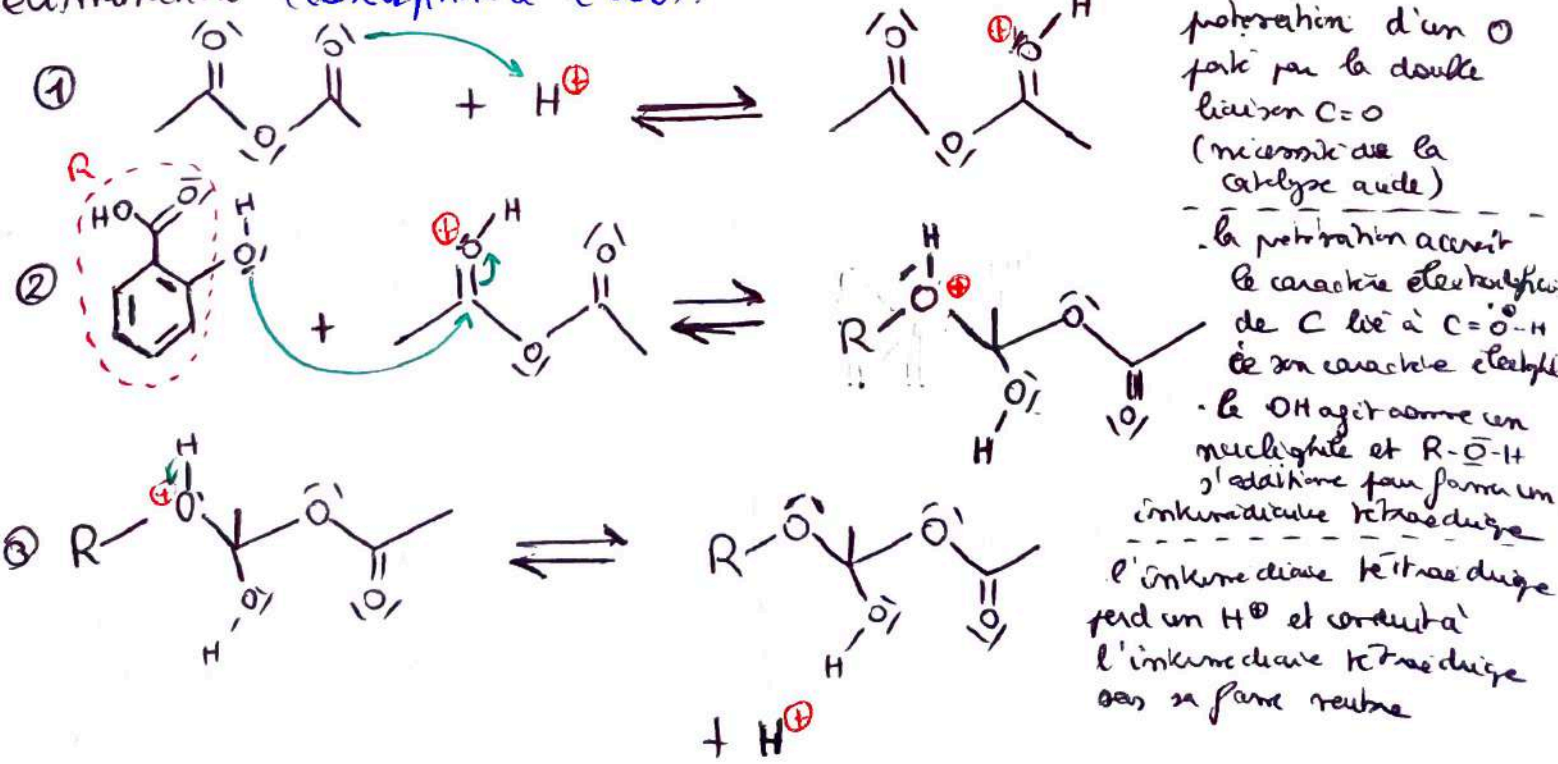
L'équation de la réaction est

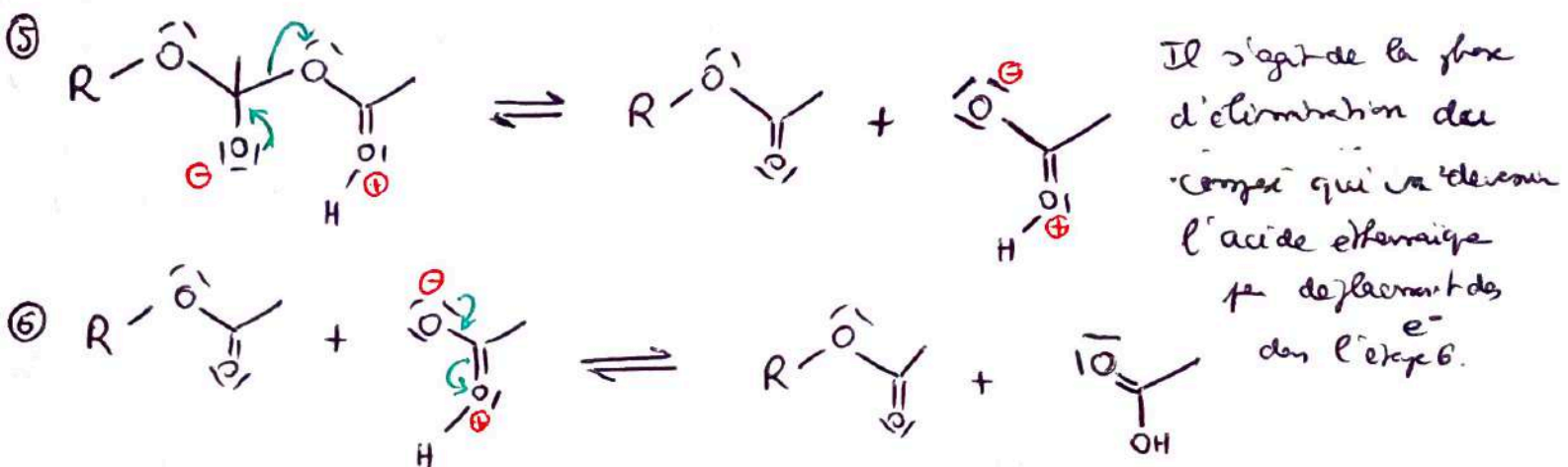
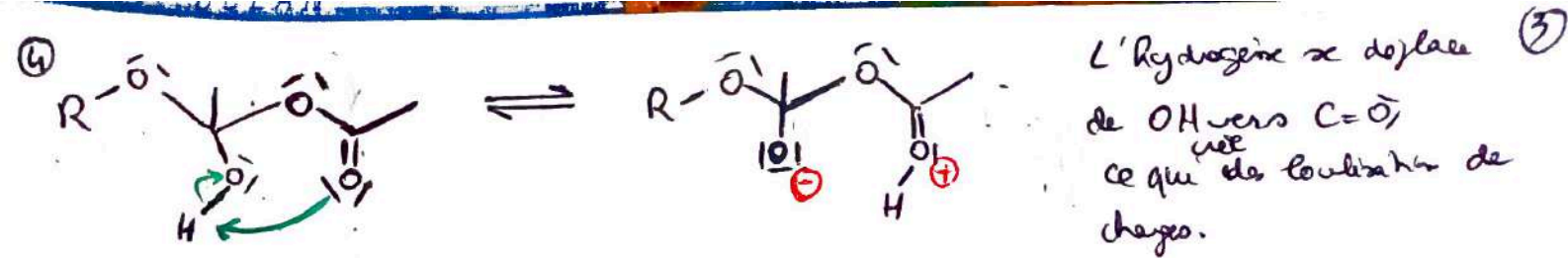


Il s'agit d'une réaction d'estérification et on fait la réaction sous catalyse acide: on fait réagir le groupement -OH de l'acide salicylique avec un C=O de l'anhydride éthanoïque.

On parle aussi d'acétylation de l'acide salicylique puisqu'on ajoute un groupement acétyle (-CO-CH₃).

Le ^{mécanisme} réactionnel de la réaction est le suivant: il s'agit d'une addition-élimination (description à l'oral).





3. Synthèse expérimentale de l'acide acétylsalicylique

Pour synthétiser la molécule d'acide acétylsalicylique, nous allons utiliser un montage à reflux.

Dans un ballon ^(36 mm) monocol de 100 mL, on a introduit 5,0 g d'acide salicylique ^{posé à la table}. On a ajouté ensuite 7 à 8 mL d'anhydride éthanoïque ^{74 à 85 mmol} et deux gouttes d'acide sulfurique concentré (à l'aide d'une ampoule de coulée). L'ampoule de coulée sert à ajouter progressivement un réactif pour limiter un échauffement nuisible par exemple. Ici, il est introduit dans un but pédagogique : il n'est pas indispensable au montage.

~~On introduit un bandeau aimanté de fer qui est adapté au ballon afin d'éviter le reflux. On a ensuite adapté un réfrigérant à eau.~~

L'anhydride éthanoïque sert à la fois de solvant et de réactif. Deux avantages, - associe le milieu réactionnel en réagissant avec d'éventuelles traces d'eau et l'hydrolyse de l'ester formé devient impossible : la réaction d'estérification est totale.

- on aurait pu faire la réaction avec de l'acide éthanoïque mais la réaction de l'anhydride éthanoïque est plus forte et elle est accélérée par la catalyse acide.

Seuils : Anhydride éthanoïque : corrosif, inflammable et irritant. Inflammable. Acide sulfurique concentré : corrosif, inflammable et irritant. Une des les plus dangereuses.

⇒ on manipule avec une blouse, une paire de lunettes de protection et une paire de gants.

On a ensuite introduit un biseau aisément de forme ovale, adapté au ballon: il permet d'homogénéiser le milieu réactionnel et donc d'augmenter la vitesse de réaction.

On a enfin adapté un refrigérant à eau sur le ballon. On fixe ensuite le tout à l'aide d'une pince, accrochée à un pied solide ^{à l'aide d'une mèche} et un feu doux, au niveau du rodage du ballon et du réfrigérant. On peut utiliser une deuxième pince comme garde-corp. ^{Il faut que le réfrigérant soit assez long pour que les vapeurs atteignent le milieu du réfrigérant.}

On place le ballon dans un bain-marie (eau dans un cristalliseur) puis place sur une plaque chauffante magnétique surélevée à l'aide d'un support élévateur. Ce dernier permet de stopper rapidement le chauffage à tout moment, on a alors à déplacer l'ensemble du montage chaud.

On fait chauffer la solution pendant 15 min avec un bain-marie à 70°C.

But du montage à reflux:

Il permet de réaliser une réaction chimique à T° constante, qui est la T° de reflux voisine de la T° d'ébullition du solvant, sans consommation notable de ce dernier. Le reflux est l'état d'équilibre obtenu lorsque le mélange réactionnel est à l'ébullition et que les vapeurs dégagées se condensent sur les parois froides du réfrigérant.

Une fois la réaction terminée, on ^{verse} immédiatement 10 ml d'eau, puis quand l'ébullition est calmée, on ajoute 50 ml d'eau*. Puis on refroidit dans la glace jusqu'à recristallisation complète de l'acide acétylsalicylique. (*) On peut de préférence l'anhydride éthanique en acide éthanique. (voir de danger).

II) Séparation: extraction du produit utile du mélange réactionnel

Pour autant que le produit utile a été vu, il convient de traiter le milieu réactionnel afin d'isoler le produit utile du solvant, des réactifs en excès et des produits non désirés.

1. Extraction par solvant

L'extraction consiste à transférer de façon aussi sélective que possible une espèce chimique d'une phase à une autre. La phase terminale est généralement un liquide, dans lequel le composé recherché est soluble. La phase de départ peut être une solution (on parle alors d'une extraction liquide-liquide), soit un mélange solide (on parle alors d'une extraction solide-liquide), que l'on ne devra pas oublier.

L'extraction liquide-liquide

✓ permet d'effectuer l'extraction d'un composé d'une phase aqueuse vers une phase organique à l'aide d'un solvant non miscible à l'eau ou le lavage d'une solution organique par une phase aqueuse afin de se débarrasser des impuretés les hydrosolubles. Elle repose sur la différence de solubilité d'une espèce dans les deux solvants non miscibles et en contact intime.

Expérimentalement, on utilise une ampoule à décanter posée sur un arceau métallique, lui-même appuyée par une noix de fixation sur un support. Elle ne doit jamais être remplie au delà des deux tiers de son volume afin d'assurer une bonne agitation et d'éviter des sursauts lors impondables. Il faut donc choisir son ampoule en conséquence. On place toujours un grand beçon en dessous au cas où le liquide se met à fuir.

Lorsque l'extraction est terminée, le solvant organique doit être débarrassé de l'eau qui y est présente: c'est l'étape de séchage. Pour sécher une solution organique, on utilise des sels inorganiques anhydres qui forment avec l'eau des hydrates stables comme le sulfate de magnésium $MgSO_4$ ou de sodium Na_2SO_4 anhydre. Les réactions d'hydratation sont souvent endothermiques et les sels anhydres, comme leurs hydrates, sont souvent irritants vis-à-vis des espèces en solution. On peut ainsi effectuer le séchage sans risque de dégradation thermique ou chimique de la solution.

~~juste éviter de faire des réactions acides avec le sel et un des composés de la solution.~~

b. Extraction solide-liquide

~~L'extraction solide-liquide pose un problème particulier: celui de la diffusion du solvant d'extraction dans le mélange solide. Il est donc nécessaire d'utiliser un appareil permettant de réaliser un très grand nombre d'extractions successives: l'extracteur de Soxhlet. Cet appareil est essentiellement utilisé pour la purification des solides. On peut aussi l'utiliser pour dissoudre de manière sélective un corps par un solvant approprié.~~

~~Je ne m'étend pas plus sur le sujet.~~

2. Filtration

La filtration permet la séparation des phases solide et liquide d'un mélange hétérogène, ce qui est le cas ici, le filtre poreux retient les particules solides et laisse passer le liquide, qui est alors appelé filtrat. On en distingue deux types : la filtration par gravité et la filtration par aspiration.

a. Filtration par gravité

On utilise généralement des filtres en papier, coniques ou plissés, à travers lesquels le liquide s'écoule librement sous la seule action de son poids. Le filtre est placé sur un entonnoir en verre, de taille adéquate, posé sur un récipient approprié comme pour une ampoule à décanter.

Les filtres papiers commerciaux sont classés suivant leur porosité. Les filtres dits "lents" retiennent les très fines particules mais la filtration est longue alors que les filtres "rapides" ont une plus grande porosité. Ce mode de filtration convient parfaitement à la filtration à chaud.

b. Filtration par aspiration

Encore appelée filtration sous vide ou Büchner, ce mode de filtration utilise la dépression créée par une pompe à vide sur le filtre pour accélérer la séparation de la phase liquide. Le montage comporte nécessairement :

- une fiole à vide, de volume supérieur à celui du mélange à filtrer qui doit être fermement maintenue par une pince;
- un joint conique en caoutchouc, assurant l'étanchéité entre le filtre et la fiole à vide.

On réalise ici le vide à l'aide d'une pompe. Un type de filtres est couramment utilisé :

- le filtre de type "Büchner" : il s'agit d'un entonnoir en porcelaine, de forme cylindrique, présentant un bouchon à ses deux extrémités. Ce bouchon doit être recouvert d'un filtre circulaire en papier suffisamment grand pour recouvrir tout le bouchon. L'élément filtrant est donc le filtre papier, l'entonnoir servant seulement de support entre le filtre et la fiole à vide.

~~Le filtre en verre fritté de même forme que l'entonnoir Büchner, le filtre en verre fritté est un entonnoir en verre qui contient la phase filtrante, sous la forme d'un disque de verre fritté de porosité fixe (n° 1, 2, 3 ; n° 4, 5, 6).~~
~~Le filtre a l'avantage d'être l'emploi du papier qui peut polluer le solide récupéré par filtration. De plus, il est totalement irréversible chimiquement et peut donc être utilisé dans le domaine de pH extrêmes où le papier ne résisterait pas.~~

Expérience (à faire à l'ad)

④

Tout d'abord, on "amorce" le filtre, ie on l'humidifie un peu avec quelques gouttes de solvant pur afin de faire gonfler le papier, qui atteint ainsi sa porosité nominale. Puis, on verse le mélange hétérogène brutalement sur le filtre en commençant par le liquide surgissant pour finir par le solide. La pompe fonctionne en continu mais le niveau se doit pas être connecté à la fiole à vide pendant que l'on verse le mélange hétérogène: une filtration trop lente risque d'obstruer définitivement les pores du filtre. Quand le mélange est totalement versé, le vide est maintenu quelques minutes pour éliminer tout le liquide puis il est "cessé" en relevant le tuyau de la fiole. On recouvre alors le solide de solvant froid puis on applique à nouveau le vide. Après quelques rinçages, le vide peut être maintenu pour un séchage grossier par le courant d'air, si les composés ne sont pas oxydables. On peut ensuite un peu de produit non purifié.

III). Purification: élimination des impuretés

Les étapes de séparation permettent d'obtenir un produit dit "pur" mais elles ne permettent pas ^{toujours} de retirer toutes les impuretés. Il faut alors purifier le produit par une technique adéquate.

1. Distillation

Il s'agit de la principale méthode de séparation des constituants d'un mélange liquide, utilisant les différences entre les températures d'ébullition respectives. (Outre la purification des composés liquides, la distillation est également utilisée pour isoler un produit en cours de réaction, de façon un équilibre ou éliminer un solvant.)

~~On ne développe pas ici la théorie autour de la distillation (diagramme~~
liquide-vapeur). On va juste ici décrire le montage expérimental:

- la solution est placée dans un ballon mis à chauffer comme pour un montage à reflux (système de chauffage, support etc...) et il est fixé au niveau du col.
- le ballon est surmonté d'une colonne à distiller Vigreux, qui est un tube en verre formé de joints permettant de faire de multiples équilibres liquide/vapeur et ainsi d'améliorer la séparation.
- un thermomètre est placé en haut ^{de colonne} pour mesurer la température des vapeurs.
- derrière le raccord col de cygne est placé un réfrigérant et ensuite une entrée d'air pour assurer un débit constant dans le montage et un système de collection (pneum.

2. Recristallisation

Il s'agit d'une technique de purification des solides qui repose sur la différence de solubilité entre le composé à purifier et les impuretés présentes dans le solvant de recristallisation. La solubilisation est réalisée à chaud dans le minimum de solvant nécessaire afin d'obtenir au refroidissement une solution saturée en composé à purifier. (la cristallisation intervient donc pendant le refroidissement). Il faut observer dans le solvant adéquat pour faire les expériences. (pas de réaction avec le solide, le moins toxique possible, T° élevée < T° de fusion, solubilité à chaud du solide > 5x solubilité à froid, impuretés solubles à froid).

Dans notre synthèse de l'acide acétylsalicylique, nous recristallisons le produit dans un mélange méthanol/eau en proportions 1/5. La solubilité du produit dans l'eau est de 3,3 g.L⁻¹ et est 100 fois plus grande dans le méthanol donc plus le mélange est riche en méthanol et plus le produit est soluble.

Précaution: Méthanol: inflammable et toxique (ingestion, contact cutané, inhalation) - solide brut

On place le bûche réactionnel dans un petit erlenmeyer muni d'un réfrigérant à air (on pourrait utiliser un ballon avec un réfrigérant à eau). Le solide doit être juste couvert par le solvant de recristallisation. Le mélange est porté au reflux et on ajoute du solvant, par le haut du réfrigérant, en petites quantités, on laisse le reflux s'établir entre chaque addition (minimum de 5 min) jusqu'à obtenir une dissolution quasi-totale. (Environ 15 mL. iii). Le chauffage est alors réglé de façon à maintenir une ébullition douce.

La solution est alors filtrée à chaud afin d'éliminer les impuretés insolubles à chaud. Le récipient qui reçoit la solution doit lui aussi être chaud afin d'éviter une cristallisation brutale au contact d'un corps froid. On choisit de préférence un bûcher qui permet de récupérer aisément le solide.

Lorsque la solution chaude est parfaitement filtrée, elle doit refroidir lentement jusqu'à T° ambiante. En effet, un refroidissement trop rapide a généralement pour conséquence de piéger les impuretés dans les cristaux formés. On attend quelques dizaines de minutes.

Lors du refroidissement, la solubilité de l'acide acétylsalicylique et celle des impuretés diminuent mais ces dernières se sont en quantité suffisante pour cristalliser. L'acide acétylsalicylique est ainsi purifié.

On filtre ensuite la solution par Büchner avec la même méthode que dans la partie II.2.b.

On fait ensuite sécher le solide à l'air en le pesant à intervalles réguliers. Si sa masse ne bouge pas, le solide est sec. On note la masse de produit obtenu. On n'ajoute plus d'eau et on évapore.

IV. Identification: vérification de la nature de l'espèce synthétisée

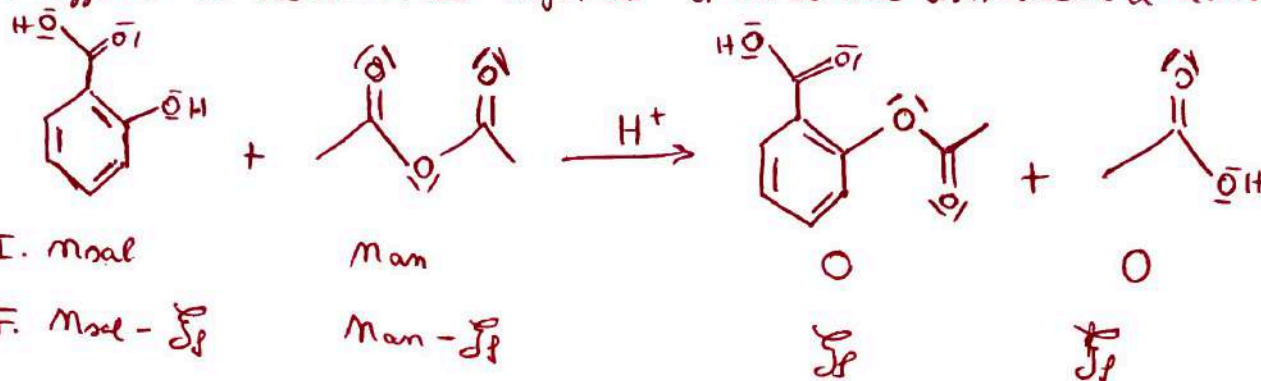
2. Rendement

Def: Le rendement d'une synthèse est donné par

$$\eta = \frac{n_{\text{exp}}}{n_{\text{th}}}$$

où n_{exp} est la quantité de matière de produit effectivement formé et n_{th} la quantité de matière maximale qui pourrait théoriquement se former.

On rappelle la réaction de synthèse et on dresse un tableau d'avancement.



O₂ M_{sal} = 5,00g et M_{sal} = 138,1 g.mol⁻¹ donc n_{sal} = $\frac{m_{\text{sal}}}{M_{\text{sal}}} = 36,2 \text{ mmol}$.

Et V_{an} = 7,00mL, ρ_{an} = 1,08 g.mL⁻¹ et M_{an} = 102,1 g.mol⁻¹ donc

$$n_{\text{an}} = \frac{V_{\text{an}} \times \rho_{\text{an}}}{M_{\text{an}}} = 74,0 \text{ mmol}.$$

Donc l'acide salicylique est le réactif limitant et, en supposant la réaction totale, la quantité maximale d'acide acétylsalicylique formée est

$$n_{\text{th}} = n_{\text{r}} = n_{\text{sal}} = 36,2 \text{ mmol}$$

On prie ce que l'on se obtient expérimentalement. On a n_{exp} =

$$O_2 M_{\text{acet}} = 180,2 \text{ g.mol}^{-1} \text{ donc } n_{\text{exp}} = \frac{m_{\text{exp}}}{M_{\text{acet}}} =$$

On obtient un rendement $\eta =$

1. Caractérisation du produit

Différents types d'analyse permettent d'identifier et de contrôler la pureté du produit synthétisé. Nous allons en voir deux types: la chromatographie sur couche mince et la mesure de la température de fusion.

a. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Il s'agit d'une technique de caractérisation mais aussi une technique d'extraction.

Elle est fondée sur la différence d'affinité entre les constituants d'un mélange, une phase solide (silice, alumine ou cellulose) et un solvant liquide (éluant).

On prend 3 piluliers. On introduit une pointe de goute d'acide salicylique sur le n°1 et le n°2, et de l'acide acétylsalicylique sur le n°2 et le n°3. On introduit ensuite 1 à 2 mL d'éthanoate d'éthyle dans chacun des piluliers. (Plutôt n°2 : acide acétylsalicylique ^{non purifié}).

On dépose en 3 positions distinctes quelques microgouttes de chacun des piluliers, à l'aide de capillaires, sur la surface d'une plaque (qu'on appelle plaque stationnaire). Cette dernière est constituée par une couche de gel de silice, ~~silice~~ ^{ou phase solide} ~~ou cellulose~~ ^{ou phase solide} fixée sur une plaque de verre, matière plastique ou aluminium. L'échantillon liquide déposé sur la phase solide y est adsorbé, ie il s'établit avec la surface solide des interactions attractives dont l'intensité augmente avec la polarité de l'échantillon liquide déposé / augmente avec sa polarité à l'accroissement de la surface solide.

On place ensuite la plaque chromatographique dans une cuve adaptée contenant un solvant dit éluant (ou phase mobile). Il s'agit ici d'un mélange 25/1/1 d'éthanoate d'éthyle / éthanol / acide éthanoïque. L'éluant monte le long de la plaque (essentiellement par capillarité) et entraîne derrière le front de solvant chaque constituant déposé sur la phase stationnaire, avec une efficacité variable en fonction de l'oxyde déposé.

On arrête l'expérience lorsque le front de solvant arrive à 1 cm du sommet de la plaque. Les substances de faible polarité / qui s'accroche moins bien à la plaque sont facilement entraînées tandis que les substances de forte polarité / qui s'accroche mieux sur la plaque sont moins entraînées. La CCM permet donc de séparer les constituants déposés sur la phase stationnaire en fonction de leur polarité / tendance à rester ou non, s'accrocher sur la plaque.

Le choix du solvant est primordial pour avoir une séparation efficace. On observe que plus le solvant est polaire, meilleure est la migration des oxydes déposés sur la phase stationnaire, de type silice ou alumine.

On relève enfin sous UV pour voir la migration des oxydes.

Thème de
la Température de Fusion

Elle s'effectue au banc Köfler. Cet appareil est constitué d'une plaque de nickel chauffée à l'une de ses extrémités. Il s'établit alors un équilibre thermique et on peut, après étalonnage, se servir du gradient de T° obtenu le long de cette plaque pour mesurer des points de fusion. On lit la T° de fusion sur les graduations.

On seche une pointe de goute du produit recristallisé entre 2 feuilles de papier filtre et on mesure le point de fusion sur le banc Köfler. On ne se sert pas au-dessus puis on vis-à-vis pour lire vite le point et ne pas se faire de vapeur.

Le point de fusion attendu pour l'acide acétylsalicylique est entre 138 et 140°C. et pour l'acide salicylique, c'est entre 158 et 160°C.

Conclusion

En conclusion, nous relierons les 4 étapes d'une synthèse chimique organique.

- + transformation: montage à reflux
- extraction/séparation: ~~extraction~~ extraction liquide-liquide, filtration (sur vide)
- purification: distillation et recristallisation
- identification: CCM, ^{mesure de} T° de fusion et calcul de rendement.

Ces différentes techniques sont très d'actualité pour synthétiser de nouvelles espèces.

Bibliographie:

- Nouveau Pluriméga, Physique-Chimie. Terminale S, sous la direction de S. Antonik et J-F Le Maréchal, Haché 2012 (pour les idées de départ)
- Chimie organique expérimentale, R. Blandand-Jesse, B. Fosset, F. Guyot, L. Tullien et S. Palacin, Hermann 1987 (explication manipulation)
- La chimie expérimentale, 2. Chimie organique et minérale, Ploniges: CAPES et Agrégation de Sciences physiques, R. Barbe et J-F. Le Maréchal, Dunod 2007 (pour la CCM)
- Montage de chimie organique, Tome 1, S. Antonik (juste en feuilletant)
- Chimie PSI Tout-en-un, 6^e édition, Dured, 2021 (pour la CCM)