

LC 5 - Stratégie et sélectivité en synthèse organique

• Terminale S

• Pré-requis

- Estérification
- Facteurs cinétiques
- Acides aminés

• Introduction :

- Lors de la synthèse d'un produit, on cherche à obtenir le meilleur rendement possible, ce qui implique de réfléchir au protocole expérimental à mettre en œuvre. Plusieurs questions se posent :

- quels réactifs utiliser et en quelles proportions ?
- quel solvant employer ?
- dans quelles conditions cinétiques travailler : T , catalyseur ?
- quel matériel utiliser ?

- La recherche d'un bon rendement ne suffit pas et d'autres aspects doivent être pris en considération. Par exemple :

- la sécurité, la toxicité des espèces chimiques utilisées
- l'impact sur l'environnement
- le coût énergétique et financier

On peut résumer tout ceci par la question suivante : quelle stratégie adopter lors d'une synthèse et des étapes qui suivent : le produit doit être isolé, purifié et analysé.

Par illustrer l'ensemble de cette démarche, appuyons-nous sur un exemple : celui de la synthèse du principe actif de l'aspirine ; l'acide acétylsalicylique.

• Recommandations : Allumer Kofler Hot

- 1 synthèse complète en préparation + produit à l'état peser avant et en direct
- 1 synthèse jusqu'au brut en préparation, avant le gon
→ d'où le contrôle de T
- 2 béciers d'eau froide, maintenus à basse T dans une glacière ou un cristalliseur d'eau + glace.

I - Choix d'un protocole

1° Comparaison de trois protocoles

⇒ Transparent

• Choix des réactifs:

acide éthanique ⇒ estérification standard, rendement 60%

anhydride éthanique ⇒ réaction totale, on évite l'hydrolyse de l'ester (réaction inverse)

chlorure d'éthanoyle ⇒ très réactif, produit de l'acide chlorhydrique dont on ne veut pas et qu'il faut neutraliser (nécessité d'ajouter une base (non nucléophile, donc encombrée), pour éviter des réactions parasites)

• Choix du solvant:

* Réactions ① et ② : le solvant est un réactif, c'est un plus car cela

fait une espèce de moins à séparer du produit en fin de réaction

De plus, l'acide salicylique est le réactif d'intérêt, dont on veut qu'il réagisse totalement et qui est le plus précieux. Ce sera le réactif limitant.

Acide acétique: corrosif, inflammable

Anhydride acétique: nocif, corrosif, inflammable

* Réaction ③ : dichlorométhane cancérigène, donc on évite ⇒ **ÉLIMINÉ**

• Catalyseur: acide sulfurique ou acide paratoluènesulfonique (APTS)

⇒ les 2 sont utilisables et sont des acides forts

Triéthylamine pour la réaction 3, mais réaction éliminée par toxicité

• Économie d'atomes:

$$EA_1 = \frac{M(\text{Aspi.})}{M(\text{Aspi.}) + M(\text{H}_2\text{O})} = \frac{180,2}{180,2 + 18,0} = 90,92\%$$

$$EA_2 = \frac{M(\text{Aspi.})}{M(\text{Aspi.}) + M(\text{Acide éthanique})} = \frac{180,2}{180,2 + 60,1} = 74,99\%$$

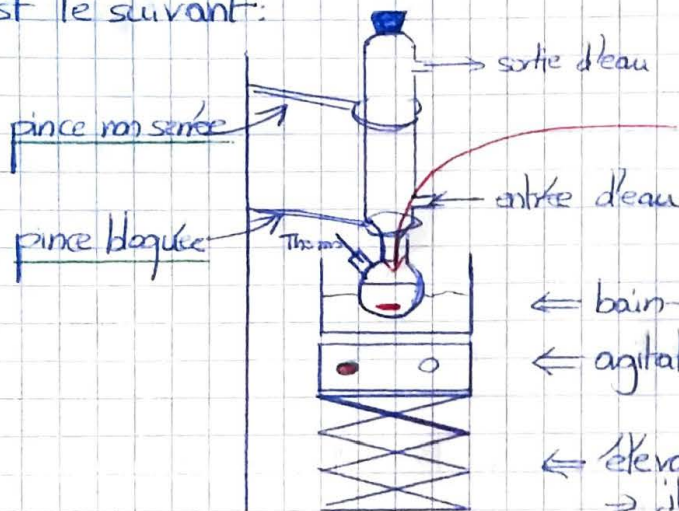
Plus économique en atomes utilisés.

$$EA_3 = \frac{M(\text{Aspi.})}{M(\text{Aspi.}) + M(\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3)} = \frac{180,2}{180,2 + 159,5} = 56,72\%$$

On a un bien meilleur rendement théorique avec la réaction impliquant l'anhydride éthanóique car la réaction de synthèse est totale. L'économie atomique est certes moindre qu'avec l'acide éthanóique, mais 40% du réactif d'intérêt serait gaspillé et il faudrait le récupérer
⇒ étapes et coûts supplémentaires.

2° Choix du montage

⇒ On utilise donc l'anhydride éthanóique. Le montage utilisé pour la synthèse est le suivant:



25g d'acide salicylique (pesée)
4 mL d'anhydride (en excès)
+ 2 gouttes d'acide sulfurique, ou un peu d'NTC

← bain-marie à 70°C

← agitateur chauffant

⇒ T est un facteur cinétique

← élévateur en position intermédiaire

→ il faut passer le bécot en cas de problème (casser le chauffage) ou pour sortir le ballon avant de traiter le produit brut

Dire:

- Travail sous hotte avec lunettes, voire gants par l'acide
- Graisser le rodage du ballon, donc introduire les produits en utilisant des entonnoirs (à liquide, à solide)
- T est un facteur cinétique, on chauffe à 70°C, l'acide salicylique est soluble: chauffer améliore sa solubilité.

⇒ Besoin d'un réfrigérant à eau pour condenser les vapeurs de solvant (nocif par inhalation et corrosif)

Bain-marie plutôt que chauffe-ballon: on peut agiter et contrôler T

Éventuellement ballon bécot par thermomètre.

- Excès d'anhydride: la concentration est un facteur cinétique.

Rq: la pierre ponce, qui emprisonne de l'air, permet d'homogénéiser T par circulation du liquide.

II - Isolement, purification et analyse

1° Isolement (Manip. en direct)

L'isolement consiste à séparer le produit d'intérêt des réactifs restants, des produits non désirés, du catalyseur et du solvant.

- (2) pince en bois pour tenir le ballon et verser dans 20 mg d'eau très froide. Pas trop d'eau, sinon on risque d'hydrolyser l'ester et donc de revenir à l'acide salicylique.

On récupère ainsi le produit brut. Les techniques diffèrent en fonction de l'état physique de celui-ci.

- (1) Abaisser l'élévateur (souligner l'intérêt du graissage des rodages et du positionnement correct de l'élévateur)

- (2) ici.

↳ L'acide acétylsalicylique est peu soluble à froid \Rightarrow il précipite.

↳ L'anhydride en excès s'hydrolyse préférentiellement en acide éthanrique.

On veut isoler un solide d'une phase liquide : **Filtration sous vide**

\Rightarrow on aspire par la fiole à vide le liquide, en versant lentement le produit brut dans le Buchner. On lave trois fois à l'eau froide le solide pour éliminer les impuretés solubles en surface.

Rq: si besoin de parler, mentionner l'extraction liquide-liquide pour isoler un produit liquide

2° Purification

La purification consiste à éliminer les faibles quantités d'impuretés contenues dans le produit brut pour obtenir un **produit purifié**.

Le produit étant un solide, on opte pour une recristallisation.

on joue sur la différence de solubilité du produit et des impuretés dans un solvant donné.

Rq: distillation pour purifier les liquides, en jouant sur les différences de températures d'ébullition entre produit et impuretés.

⇒ Lors d'une recristallisation, on utilise le minimum de solvant pour limiter les pertes: la solution doit être saturée en produit, ce dernier totalement dissout.

Il subsiste peut-être de l'acide salicylique dans notre aspirine:

- on porte à ébullition le solvant, choisi tel que

- les impuretés et le produit soient solubles à chaud

15 ml

⇒ 3 ml d'éthanol

12 ml d'eau

- le produit soit moins soluble et précipite à froid, la solution étant saturée à chaud.

⇒ Reste à éliminer la phase liquide par filtration sous vide et à placer le produit purifié à l'étuve pour chasser l'eau.

3/ Analyses

Elles permettent d'identifier le produit et d'en contrôler la pureté.

De façon générale: spectres IR et RMN, chromatographies

Pour un solide: contrôle du point de fusion au banc Koffler

$$T_{\text{fus}}(\text{aspi}) = 138^{\circ}\text{C}$$

$$T_{\text{fus}}(\text{acide salicylique}) = 158^{\circ}\text{C}$$

1/ Etalonner le banc avec un Kéran de $T_{\text{fus}} \sim 130$ à 140°C

2/ Mesurer avec une pointe de produit purifié

3/ Nettoyer à l'éthanol + coton du chaud vers le froid.

Rq: pour les liquides, point d'ébullition, indice de réfraction

4/ Rendement

quantité obtenue après toutes les étapes

$$\rho = \frac{m_p}{m_{\text{max}}} = \frac{m_p}{M(P)m_{\text{max}}} = \frac{m_p}{M(P)m_{\text{max}}}$$

obtenue si la réaction était totale + zéro pertes durant la suite des opérations.

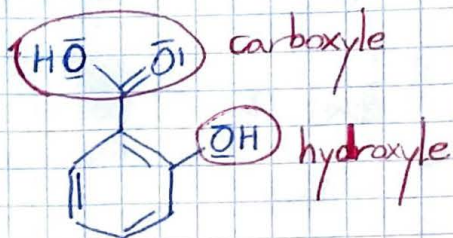
III - Sélectivité

1°/ Chimiosélectivité

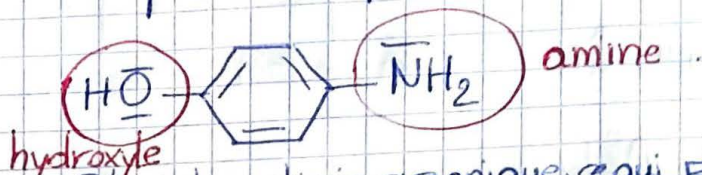
Certains composés sont polyfonctionnels :

ils possèdent plusieurs groupes caractéristiques.

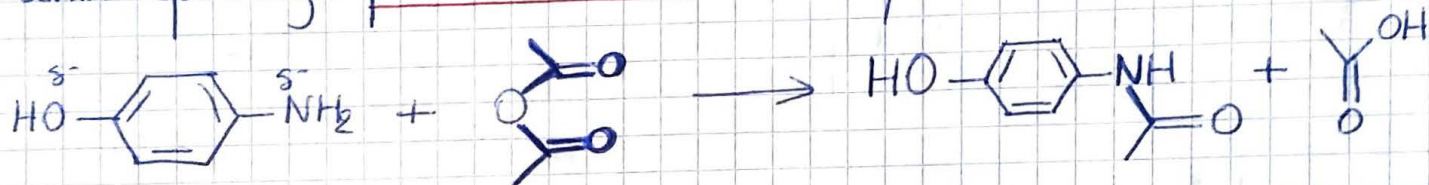
C'est le cas de l'acide salicylique :



et du para-aminophénol



- L'emploi de molécules polyfonctionnelles est fréquent en chimie organique, ce qui peut être source de problèmes. Lors de la réaction entre l'acide salicylique et l'anhydride éthanoïque, seule la fonction -OH réagit. Lors de la synthèse du paracétamol, c'est la fonction amine qui réagit préférentiellement avec l'anhydride :



- Ces réactions sont sélectives car elles impliquent préférentiellement une fonction d'un réactif polyfonctionnel. Dans les deux cas, l'anhydride éthanoïque réagit toujours avec le même groupe du composé polyf., l'amine pour le para-aminophénol ou l'hydroxyle pour l'acide salicylique. On dit que l'anhydride éthanoïque est **chimiosélectif** (un réactif chimiosélectif).

- La sélectivité d'une réaction et le caractère chimiosélectif d'un réactif dépendent aussi des conditions expérimentales : à température ambiante, les ions HO^- de la soude réagissent avec la fonction phénol de l'aspirine alors qu'à chaud et en présence d'un excès de soude, OH^- réagit avec les fonctions phénol et ester.

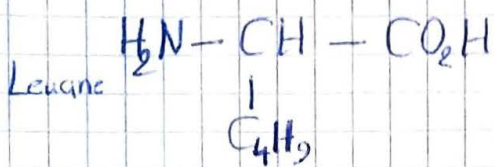
- Ces comportements peuvent s'expliquer en étudiant le mécanisme réactionnel d'un processus. Il peut y avoir une compétition entre toutes les fonctions, une étant plus avantagée que les autres du fait de la nature de l'autre réactif et des conditions exp.

2° Protection de fonctions (Schéma à reproduire: Doc 9 p 501)

Lors d'une synthèse on cherche à faire réagir un groupe fonctionnel d'un réactif polyfonctionnel en particulier, et pas les autres car cela peut conduire à des produits indésirables.

L'emploi de réactifs chimiosélectifs est une possibilité pour empêcher ou limiter ces effets pervers, mais ce n'est pas toujours possible. Il est alors nécessaire de protéger les fonctions qui ne doivent pas réagir.

Exemple: assembler des acides aminés Leu et Gly selon un ordre précis



Ils vont s'assembler en formant une fonction amide:



appelée liaison peptidique en biochimie.

Reste à savoir comment: Leu-Leu, Leu-Gly, Gly-Leu ou Gly-Gly sont possibles. Si aucune précaution n'est prise, on obtient un mélange des quatre dipeptides.

Supposons qu'on veuille Gly-Leu: H_2N de Leu et CO_2H de Gly doivent réagir.

⇒ On doit bloquer CO_2H de Leu et H_2N de Gly:

⇒ Solution: on utilise un groupe protecteur qui va réagir sélectivement avec les fonctions à protéger (blocage). Ce blocage doit être stable pendant qu'on forme Gly-Leu, et doit pouvoir être retiré facilement et sélectivement ensuite.

Dans l'optique d'une stratégie efficace de synthèse, ces opérations supplémentaires de protection et de déprotection doivent se faire avec un très bon rendement.