

LCOS: Stratégies en synthèse Organique.

Niveau: Terminale

- prérequis:
- * Transformations en chimie Organique
 - Grandes catégories, groupes caractéristiques
 - * Cinétique et catalyse
 - * Notion d'équilibre chimique
 - * Réactions d'estérification
 - * Principes de la spectroscopie IR et RMN

Introduction: En chimie organique, la variété des molécules synthétiques est considérable! Nous allons nous mettre dans la peau du chimiste Organicien désireux d'effectuer une synthèse et regarder les angles d'attaques à adopter.

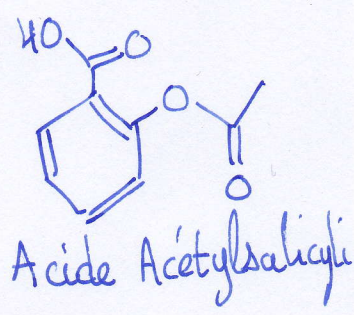
le fil rouge: Synthèse de l'aspirine. Un des médicaments les plus consommés $\approx 40\ 000\ t/an$.

Antalgique
Anti-Pyrétique
Saufe

Hémisynthèse
PIRIA
1838



HOFFMAN
1897



1 saule = 20m² ↔ 3kg/an

→ $\frac{4 \times 10^7}{3} \times 20 \approx 30\ 000\ ha$

de Saules = 3 fois Paris.

↑ KOLBE
1860
phénol.

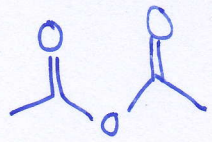
Stratégie de Commercialisation.

[1]

HOFFMAN propose son esterification, comment la rendre efficace en vue d'une commercialisation ?

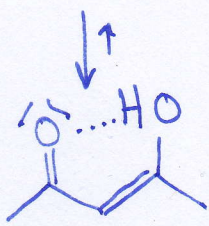
I. Optimiser le choix de ses paramètres expérimentaux.

I.1. Choix d'un réactif performant [2]



anhydride éthanoïque. $\approx 45 \text{ € / L}$

2 avantages : (i) grande réactivité (acide éthanoïque)

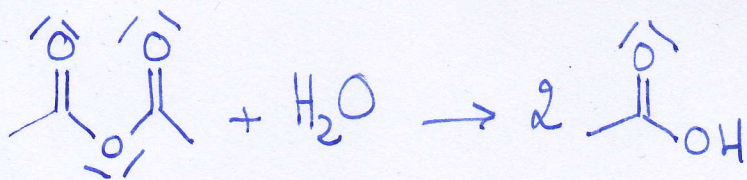


énol.

(ii) assèche le milieu réactionnel

→ hydrolyse de l'ester impossible
Stratégie la réaction est totale.

$K^o = 80.$

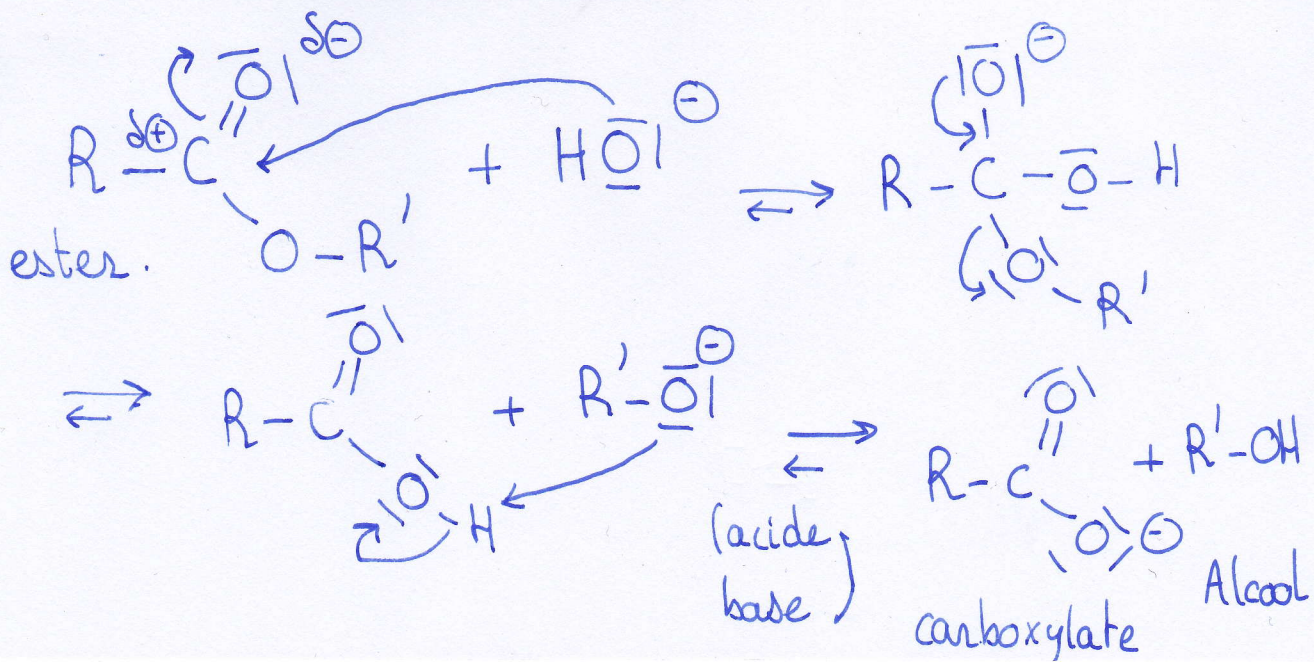


[3]

(pour les questions)

hydrolyse de l'ester, en milieu basique

= SAPONIFICATION.



I.2. Déplacement d'équilibre [2]

La température, la pression, la solubilisation des réactifs permettent de déplacer l'équilibre.

Mais aussi l'ajout d'un excès de réactif ou encore le retrait d'un réactif (ici H_2O !)

Loi de Le Chatelier $A = -\frac{\partial G}{\partial \xi} = RT \ln \frac{K(T)}{Q_R(\xi)}$

Relation de Van't Hoff $\frac{d}{dT} (\ln K_p^0) = \frac{\Delta_r H^0}{RT^2}$ (pour les questions)

I.3. Optimisation de la cinétique [2]

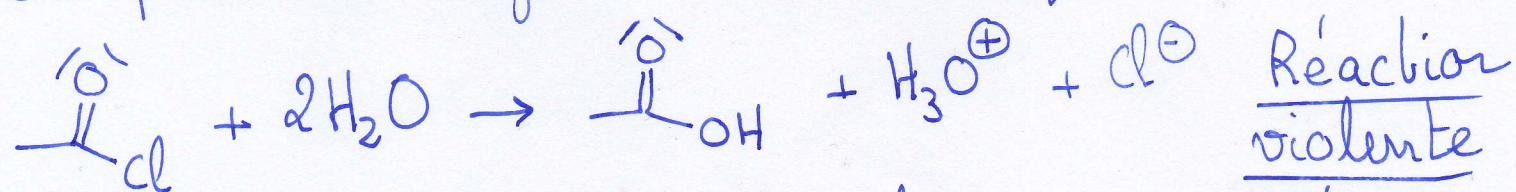
Trouver un compromis avec la durée de réaction

Effets de T^0 , Concentrations, solvants, Catalyseur H₂SO₄

Le pH permet de jouer sur la solubilité des réactifs, empêcher des réactions parasites.

I.4. Comparaison de 2 protocoles [2]

Avec le chlorure d'éthanoyle CC(=O)Cl ← très réactif
On peut envisager la même synthèse.



Il faut adapter le protocole avec l'eau

→ solvant : dichlorométhane.

→ température : maintenue à 0°C.

→ verrerie sèche !

→ Circulation de gaz diazote pour éviter le contact avec l'air.

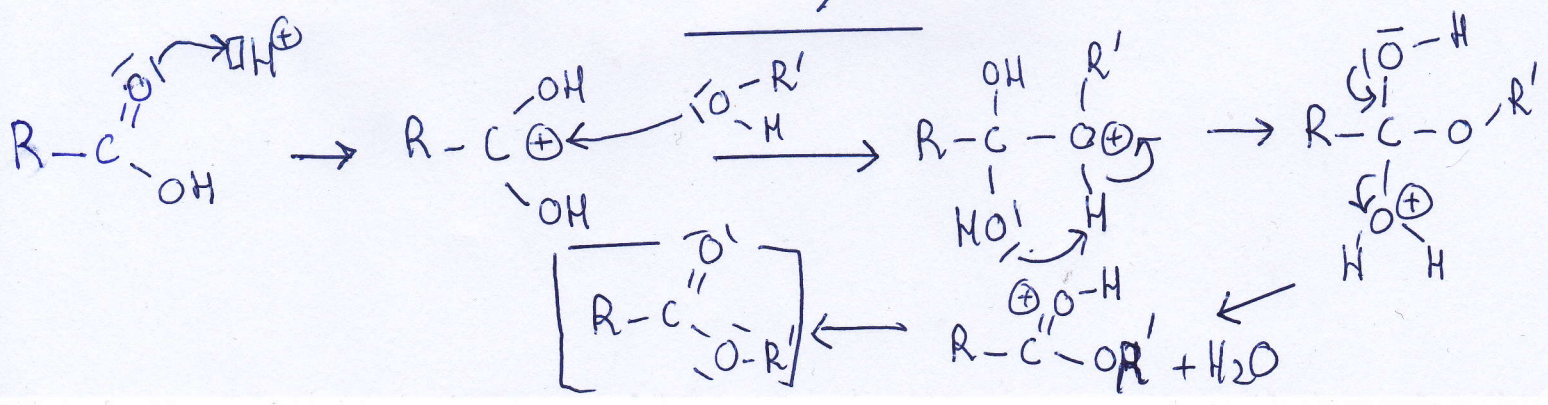
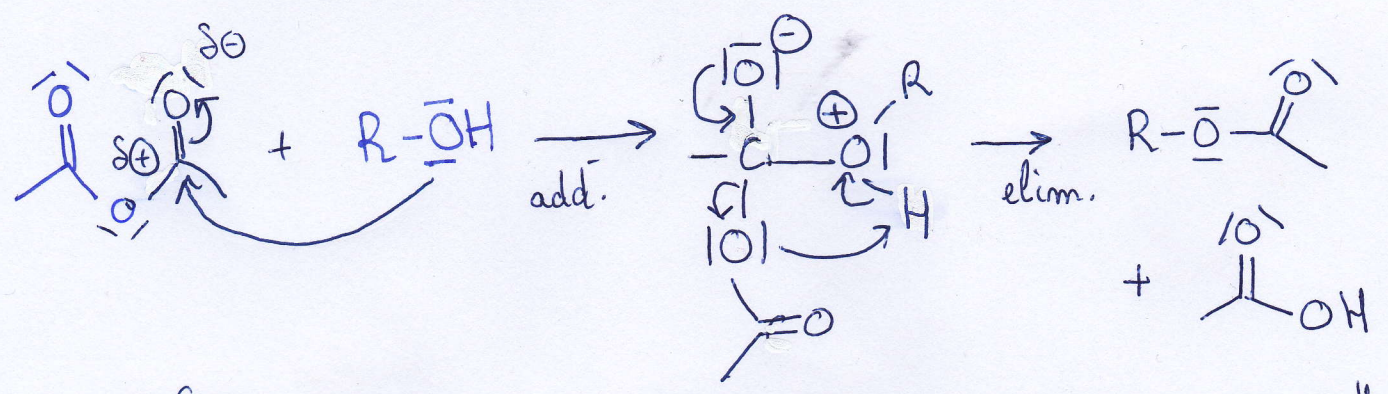
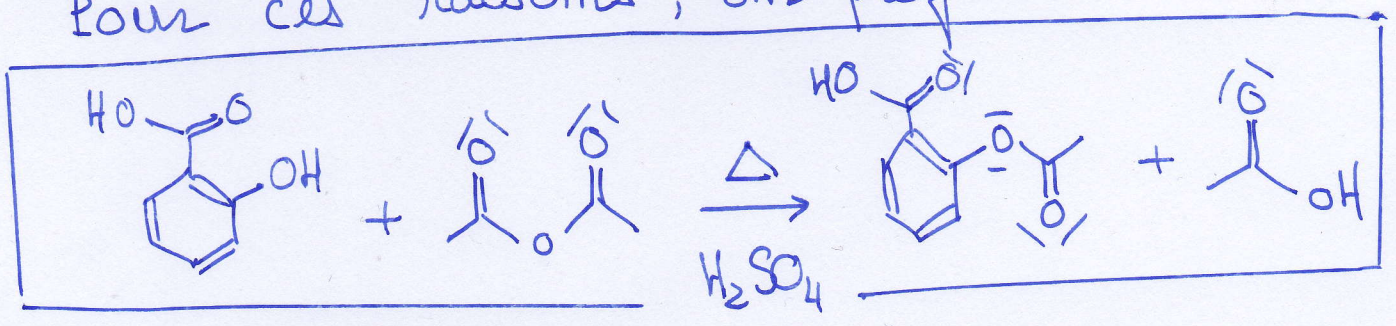
Pictogrammes :

- provoque des brûlures
- lésions oculaires graves
- très inflammable.

Coût : 49€ les 2,5 mL

Pour ces raisons, on préfère :

[1]



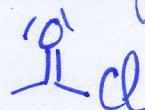
Une synthèse organique c'est aussi adapter ses 5 techniques de laboratoire pour l'élaboration d'un protocole efficace.

II. Un panel des techniques expérimentales au service de la synthèse organique. [2]

II.1. Dispositifs de Chauffage

* Chauffage à reflux Stratégie: éviter les pertes de matière en recondensant

* Bain eau-glacée

ex avec 

les vapeurs.
réactions.
exothermiques, sécurité.

* DEAN-STARK principe: le solvant (cyclohex. Toluène...)

entraîne l'eau lors du chauffage.

Lorsque le liquide se condense dans le DEAN STARK il se sépare en 2 phases: l'eau plus dense au fond et le solvant retourne dans le ballon.

Stratégie: déplacer l'équilibre en éliminant l'eau.

condition: eau plus dense que le solvant.

II. 2. Techniques d'extraction

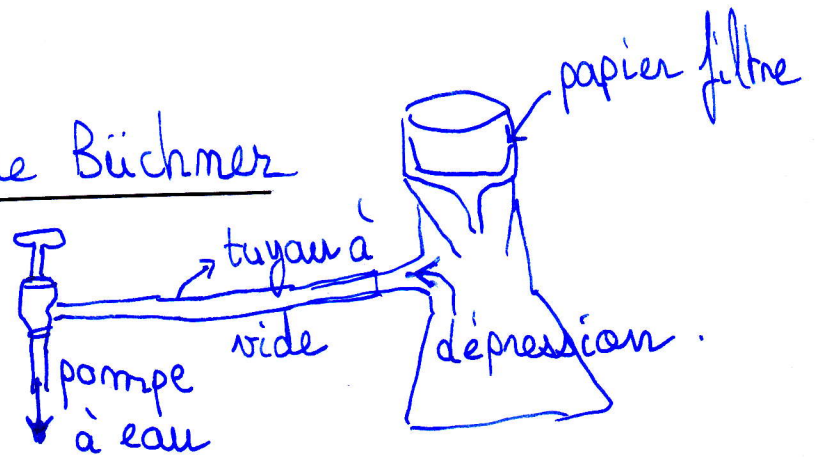
6.

* Cristallisation principe : extraire une espèce solide dissoute.

Il faut jouer sur la température, le pH pour diminuer la solubilité de l'espèce et la faire précipiter.

Puis essorage sur filtre Büchner

Aspect : Cristaux
Amorphes
désorganisés

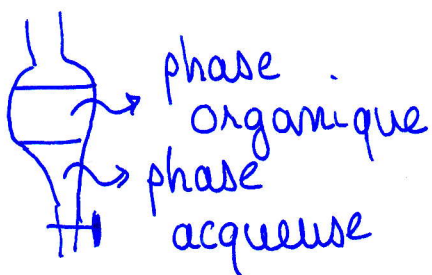


* Extraction liquide-liquide

principe : Extraire une espèce chimique à l'aide d'un solvant extracteur.

Il faut trouver un solvant qui solubilise bien l'espèce à extraire et non miscible avec le mélange.

Ampoule à décanter



II. 3. Techniques de purification

* Distillation

principe : jouer sur la différence de T_{eb} espèces chimiques / solvant.

* Recristallisation

7.

principe: on tire parti de la différence de solubilité à chaud et à froid.

Les impuretés en faible concentration, elles précipitent moins facilement que le produit à récupérer → on laisse refroidir.

Aspect Cristaux organisés, solide cristallin

Intérêt industriel / pharmaceutique → Polymorphisme
faculté de cristalliser en des structures différentes selon les conditions ambiantes.

Transition: Pour s'assurer que les stratégies mises en œuvre ont été payantes et dans un souci de contrôle qualité, le chimiste doit caractériser ses produits.

III. Caractérisation des produits

III. 1. Rendement d'une synthèse [2]

Répond à une logique économique

Rapport $\frac{\text{réelle}}{\text{totale}}$
qté produits

$$\eta = \frac{m_{\text{produits}}}{m_{\text{réactifs}}} = \frac{m_{\text{produits}}}{M_{\text{produits}}} \times \frac{M_{\text{réactif}}}{m_{\text{réactif}}} = \frac{4,7}{180,2} \times \frac{128,1}{5}$$

aspirine acide salicylique

= 70% [1]

Sans montage à reflux $\rightarrow \eta \approx 5\% \Rightarrow$ Stratégie payante.
 \rightarrow Pureté?

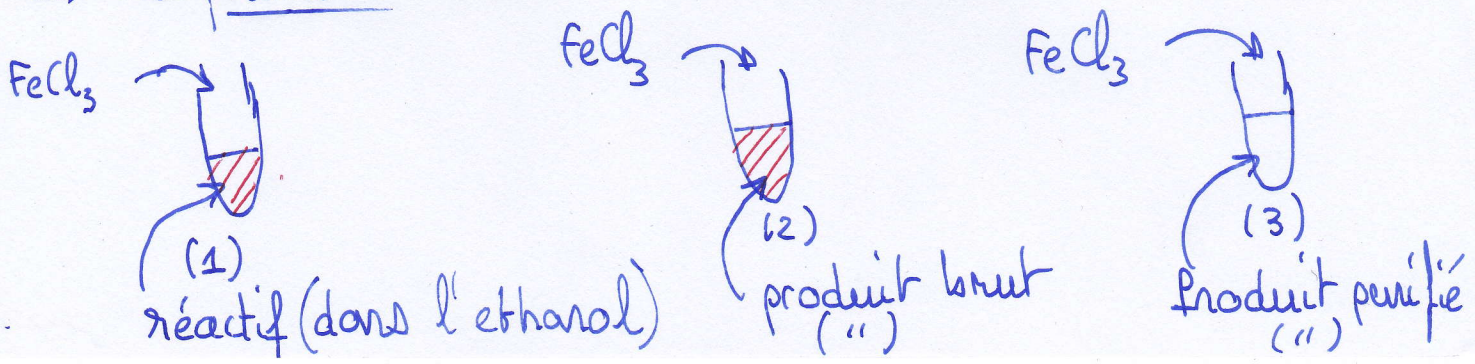
III. 2. Caractérisation par les grandeurs physico-chimiques

* Températures de fusion au Banc Köfler

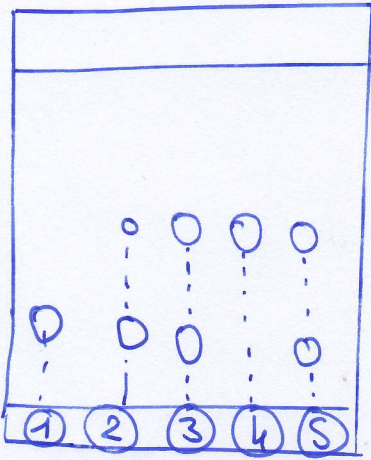
$T_{\text{fus}} \approx 120^{\circ}\text{C}$ brut $< T_{\text{fus}} = 138^{\circ}\text{C}$ Aspirine. \leftarrow Les impuretés abaissent T_{fus}

$T_{\text{fus.}} \approx 140^{\circ}\text{C}$ \leftarrow plus pure.
recristallisé

* Tests caractéristiques \rightarrow Avec du (FeCl_3) [4] \rightarrow des phénols \rightarrow NON INFAILLIBLE



* La Chromatographie sur couche mince



front d'éluant

Principe . Migration par capillarité sur une phase fixe (silice) du produit entraîné par une phase mobile : l'éluant.

- ① Aspirine pure du commerce.
- ② Aspirine purifiée par mes soins
- ③ Brut réactionnel
- ④ Réactif pur du commerce.
- ⑤ Aspirine + réactif du commerce

III. 3. Caractérisation par Spectroscopie

RMN protons (Transparents)
IR
UV ...

Conclusion:

messages importants:

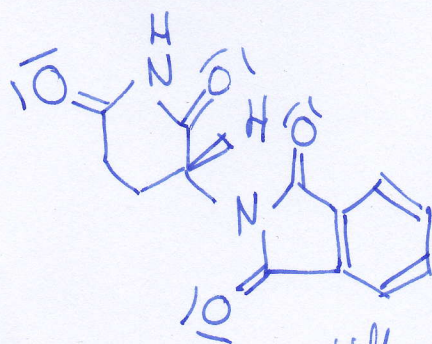
- justification des ^{10.}
- * Choix des paramètres expéri.
 - * Choix des techniques, montages, purification, caractérisation.
 - * Coût
 - * Sécurité.
 - * Comparaison des avantages et inconvénients de 2 protocoles.

Ouverture:

Nous verrons au prochain chapitre la notion de sélectivité, qui est importante dans les stratégies de synthèse à mettre en œuvre.

Sélectionner un produit plutôt qu'un autre a une grande importance pour les laboratoires pharmaceutiques.

Scandale du (S)-Thalidomide



Nausées
femmes
enceintes.

Emantiomères

difformité des foetus

Molécules chirales
dotées de pouvoir
rotatoire

BIBLIOGRAPHIE

[1] R. Barbe, J.F. Maréchal. La chimie expérimentale - 2 chimie organique et minérale. DUNOD, 2007.

[2] Physique - Chimie TS - NATHAN, 2012
- HACHETTE, 2012
- BELIN, 2012

[3] P. Grélias, Chimie PCSI 1^{ère} année, TEC & DOC.

* Commentaires et questions aux pages suivantes
La leçon était trop longue → il faut mettre les techniques expérimentales en prérequis et utiliser la synthèse de l'aspirine juste pour en illustrer quelques points (par exemple le filtrage en live).

* D'autres manipulations sont proposées par la correctrice
→ BELIN p 248 : synthèse de la diésmalacétone.

IDÉE : faire des comparaisons → tableau comparatif de deux protocoles.

Queso.

1) qu'est-ce qu'il y a ds le cachet d'aspirine?

↳ groupe actif

↳ excipient

2) A quoi sert un excipient?

↳ forme...

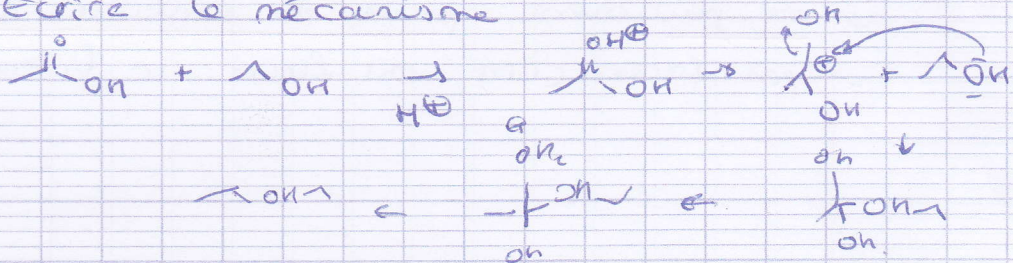
3) Comment on appelle le domaine de la chimie qui met en forme?

4) qu'elles st les réactifs d'une esterification?

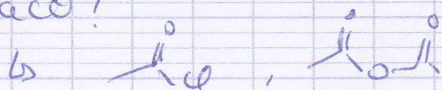
↳ Alcool + Acide

5) quelles st les caractéristiques? → réversible!

7) écrire le mécanisme



8) qu'elles st les autres manières d'envisager cette réaction?



9) CCM ac dichloro sélectif?

↳ part - note.

10) qu'est ce que vs pensez des rf sur la CCM?

donner les valeurs approximatives.

$r_f \sim 0,2 - 0,2$ C'est quoi r_f ?

11) ds quelle solvant a été ft cette RMN? -chloroforme deutéré

12) on utilise quoi cō solvant pr une RMN? TMS

↳ référence

13) acide carbo → quelle type de bande sur un spectre IR? bande caractéristique! $\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$

14) grde synthèse d'un produit anticancéreux.

↳ Taxol. réussit par un labo de Gif...

↳ chimiste Polien

deuté: remplace le H par le deutérium

Commentaire

- new leçon
- Intus supra!
- I. / très bien → comparer vraiment les 2 probables.
- II. / (H)

Mettre juste les techniques qu'on utilise lors de notre manip et mettre les pré-requis à filtrer

- III / par faire spectro →
- mettre sur transparent 2 voies de synthèse.
- on peut aussi parler de sélectivité, chimie verte.
- par faire CCM ms faire le filtrage (essorage)

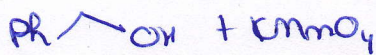
Idee manip: strategie en synthese orga

• synthese de PhCO_2H Espace Bondas p459

actuellement, en industrie



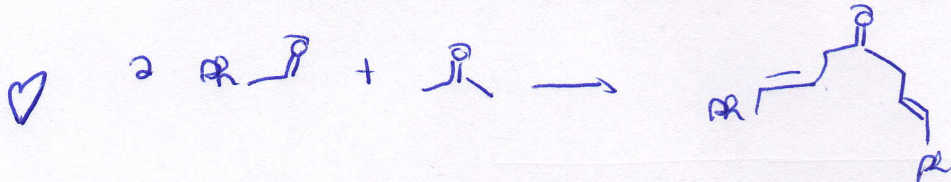
On compare cette synthese ac une synthese de labo.



Passer des 12 pps de la xcelle

• synthese selective du paracetamol p490 Bondas Espace

• synthese de la dicinnalacetone Belin p48



interessant car balbance de resultat ou y a $\pm \tau$,

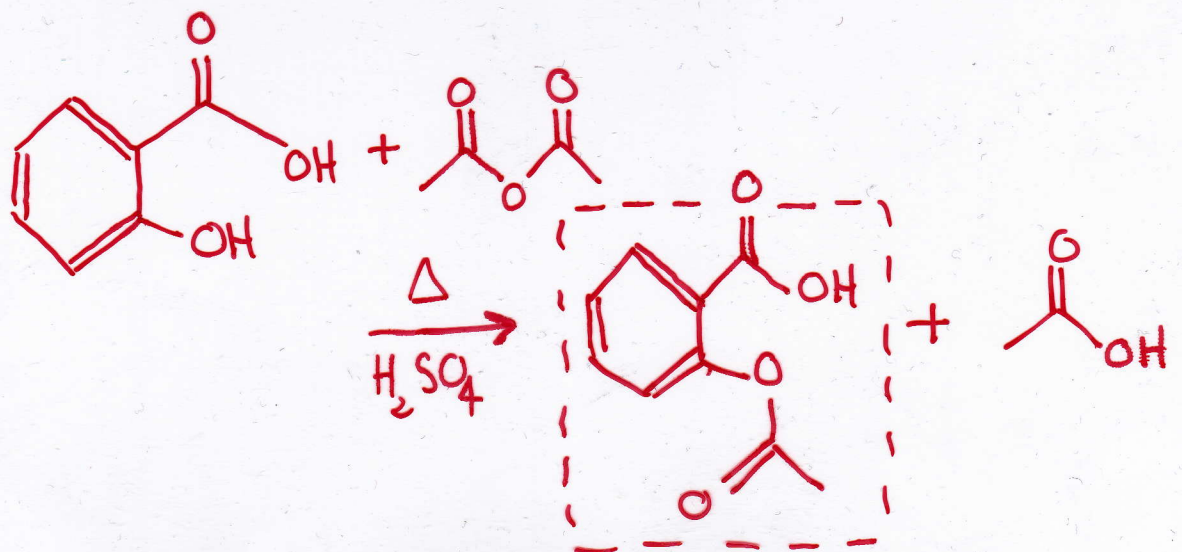
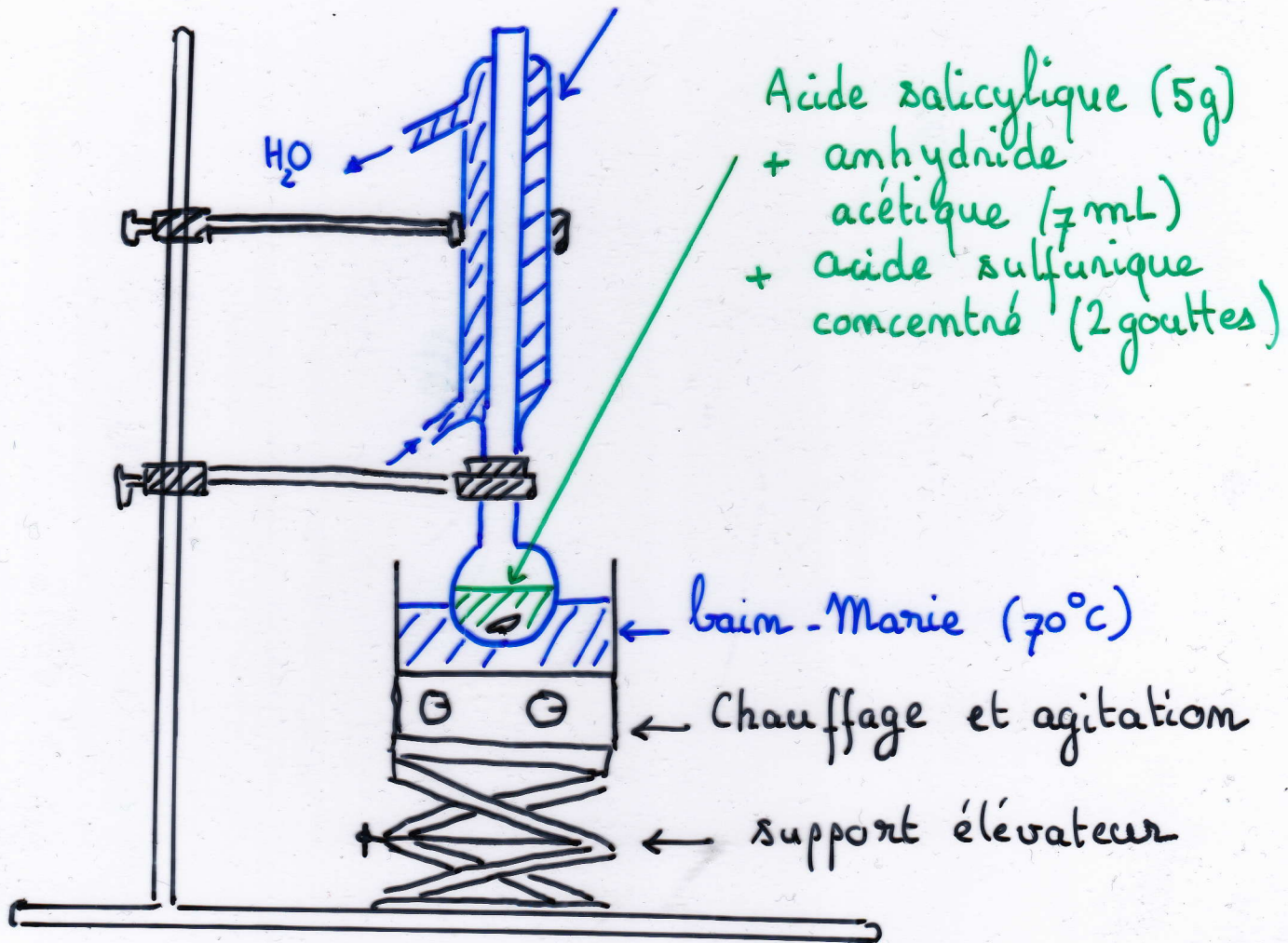
\neq volume. $\neq \eta$ \neq bp; on pourrait faire une manip

pour comparer! permet une analyse critique des modes op.

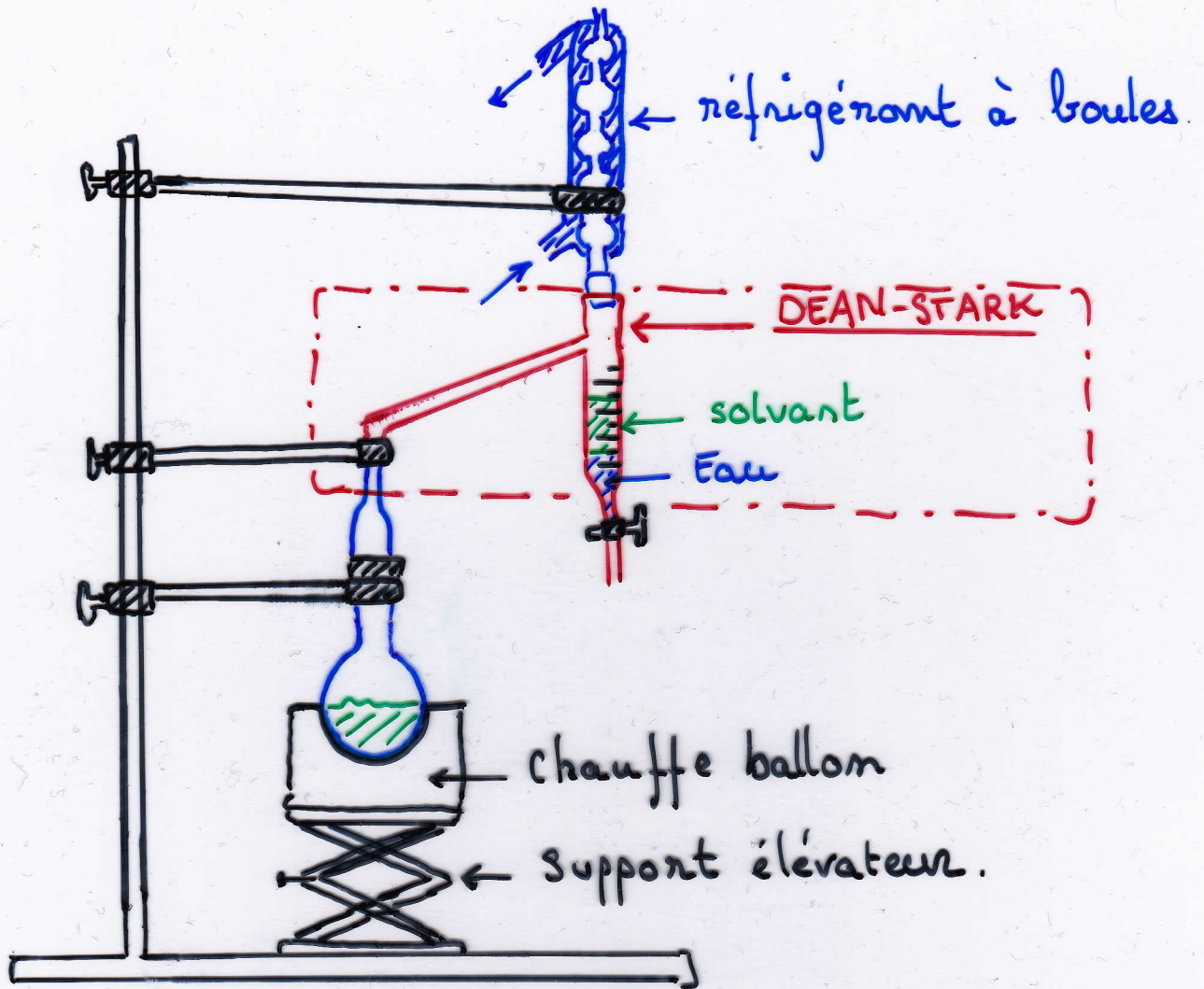
• NaBHy sur l'acetate de vanilline \rightarrow sachet de un sachet Belin TS p292

Montage à reflux
pour la synthèse de l'aspirine

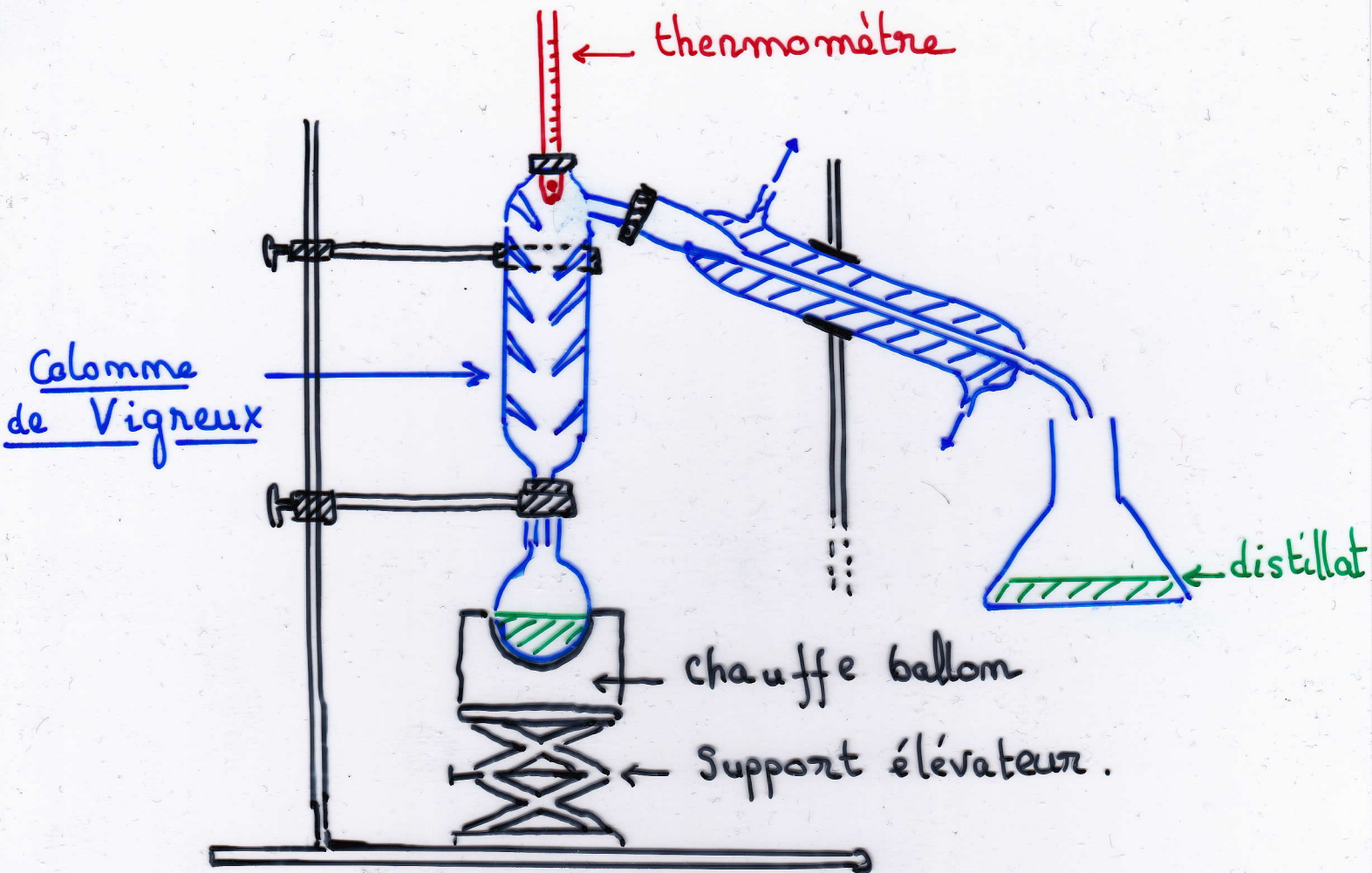
réfrigérant à eau



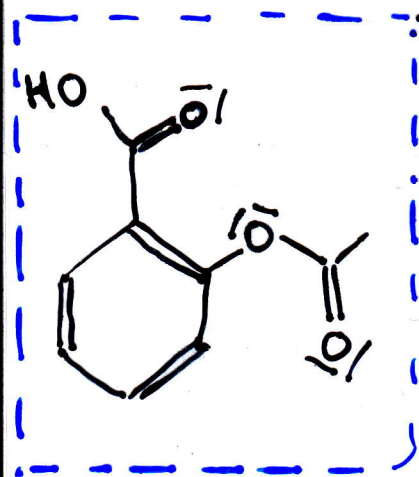
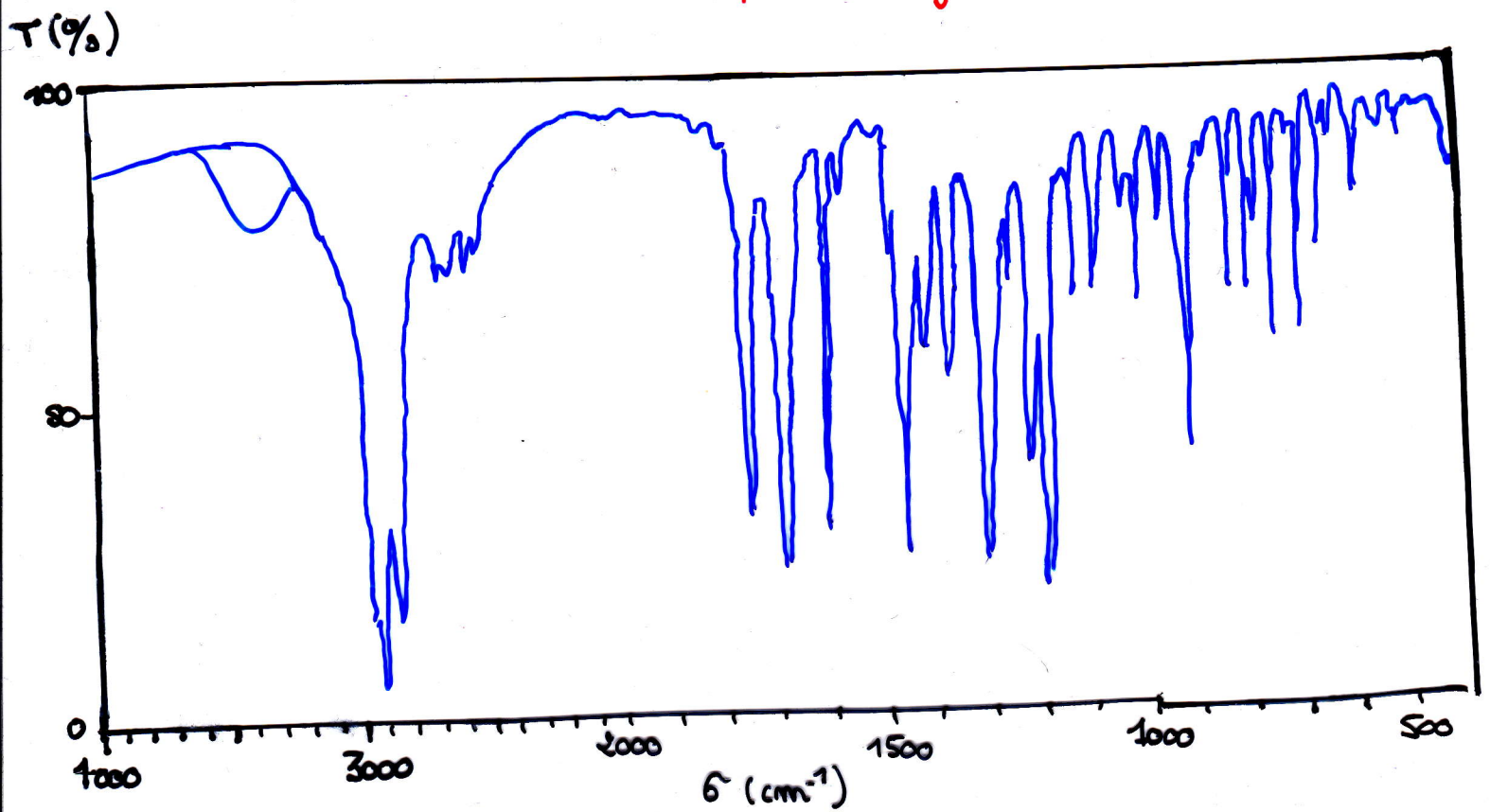
Montage DEAN-STARK



Purification par distillation



Spectre infra-rouge.



Acide
Acétylsalicylique

liaison	σ (cm ⁻¹)
C-C	< 1500
C-N	< 1500
C-O	< 1500
C=C	≈ 1600
C=N	1600 - 1700
C=O	≈ 1700
C-H	2800 - 3000
O-H	3200 - 3600
N-H	3100 - 3500

Spectre RMN

