

LC06 : Stratégies de synthèse en chimie organique

BISOGNIN Rémi, GRZELKA Marion

12 décembre 2014

Table des matières

1 Choisir un protocole	2
1.1 Molécule cible à synthétiser	2
1.2 Protocole en laboratoire	2
1.2.1 Réaction de synthèse	2
1.2.2 Traitement après réaction	3
1.3 Protocole en industrie	4
1.4 Critères de comparaison	5
2 Mise en œuvre expérimentale d'une réaction de synthèse	5
2.1 La réaction	5
2.2 La séparation	6
2.2.1 Extraction Solide/Liquide, isoler un solide	6
2.2.2 Extraction Liquide/Liquide, isoler un soluté	6
2.2.3 La cristallisation	6
2.3 La purification	7
2.4 L'analyse	7
3 Effectuer une réaction sélective	8
3.1 Sélectivité	8
3.2 Protection	9

Niveau

Lycée – Terminale S

Prérequis

Réaction d'oxydo-réduction

Réaction acido-basique

Chimie et développement durable

Transformation en chimie organique

Aspect macroscopique :

- Modification de chaîne, modification de groupe caractéristique.
- Grandes catégories de réactions en chimie organique : substitution, addition, élimination.

Aspect microscopique :

- Liaison polarisée, site donneur et site accepteur de doublet d'électrons.
- Interaction entre des sites donneurs et accepteurs de doublet d'électrons; représentation du mouvement d'un doublet d'électrons à l'aide d'une flèche courbe lors d'une étape d'un mécanisme réactionnel

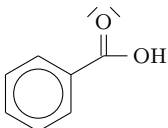
Introduction

Le travail du chimiste de synthèse est la construction de molécules. Ce processus assez aléatoire au XIX ième siècle est devenue une science cohérente et réfléchi au cours du vingtième siècle. Les synthèses peuvent être planifiés, mais pourquoi le fait-on ?

Les chimistes construisent des molécules entre autres pour développer des médicaments des parfums ou des matériaux. Certains médicaments sont eux-mêmes des produits naturels mais sont disponibles en quantités insuffisantes pour satisfaire la demande et les chimistes sont sollicités pour préparer des quantités de l'ordre du gramme, du kilo ou même de la tonne.

1 Choisir un protocole

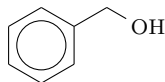
1.1 Molécule cible à synthétiser

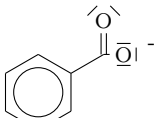
L'acide benzoïque  est naturellement présent dans certains végétaux comme la résine du styrax ou benjoin que l'on trouve au Laos et dans certaines baies rouges comme les canneberges. Il est présent à l'état naturel mais en trop faibles quantités par rapport à son utilisation. Il faut le synthétiser industriellement pour en assurer la production. En effet cette molécule sert de conservateur alimentaire dans vos sodas elle est notée E210 sur l'emballage.

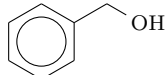
1.2 Protocole en laboratoire

1.2.1 Réaction de synthèse

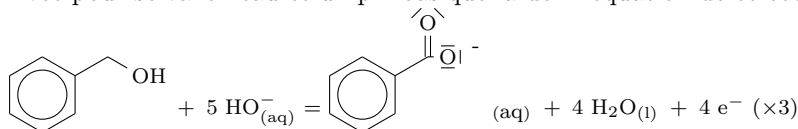
Un des réactifs de départ est 2,0mL d'alcool benzylique :

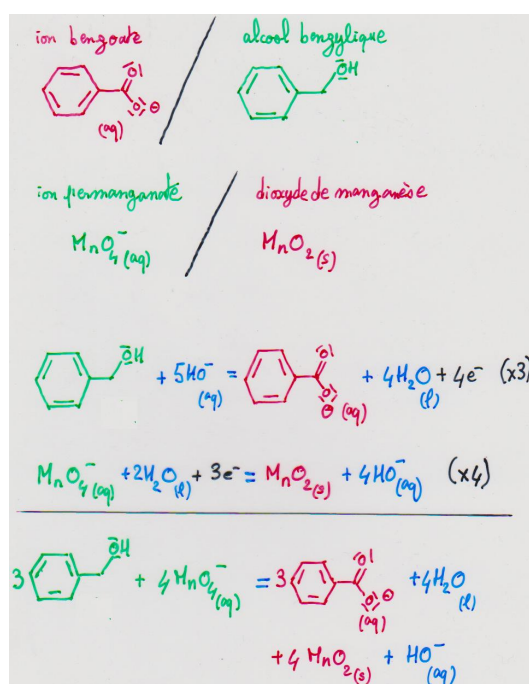


c'est le réducteur du couple d'oxydo-réduction ion benzoate  / et l'alcool ben-

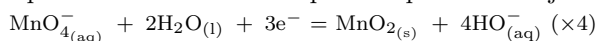
zylique 

Avec pour solvant l'eau et un pH basique la demi-équation de ce couple est :

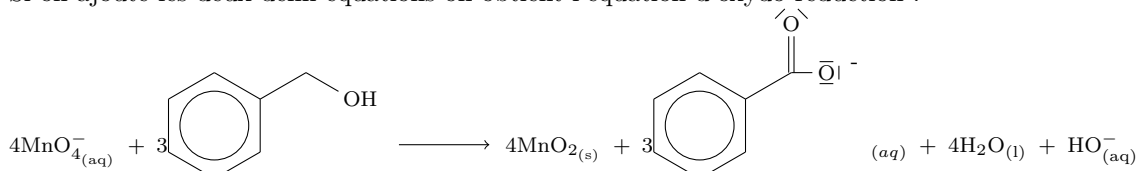




donc on le fait réagir avec un oxydant l'ion permanganate MnO_4^- d'une solution aqueuse de 100mL de permanganate de potassium KMnO_4 à une concentration de $0,20\text{mol.L}^{-1}$. Cet ion avec pour solvant l'eau et un pH basique entre en jeu dans la demi-équation d'oxydo-réduction :



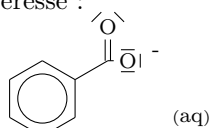
Si on ajoute les deux demi-équations on obtient l'équation d'oxydo-réduction :



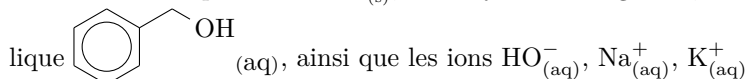
Pour effectuer la réaction en milieu basique on ajoute 40 mL de soude $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ à une concentration de $2,0\text{mol.L}^{-1}$

1.2.2 Traitement après réaction

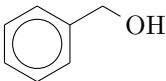

Après cette réaction on obtient une solution aqueuse qui comporte l'ion benzoate qui nous intéresse :

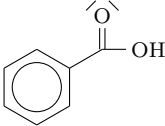
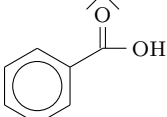
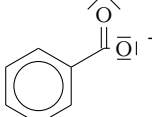


mais aussi le produit $\text{MnO}_2 (\text{s})$, le dioxyde de manganèse, les restes du réactif : l'alcool benzylique



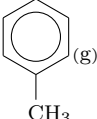
On va éliminer le précipité d'oxyde de manganèse $\text{MnO}_2 (\text{s})$ par filtration sous vide et le reste de

soluté d'alcool benzylique  _(aq) par lavage et décantation avec 40mL de cyclohexane de formule , je vous expliquerai dans la suite de cette leçon ces manipulations.

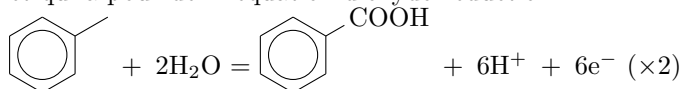
On veut obtenir l'acide benzoïque  qui forme le couple acide/base acide benzoïque  _(s) / ion benzoate  _(aq) (pKa = 4,2 dans l'eau)

Pour obtenir un milieu à pH acide on ajoute environ 10 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique HCl_(aq) à 6,0 mol.L⁻¹, puis on effectue une cristallisation pour obtenir des cristaux d'acide benzoïque et voilà ! C'est prêt !

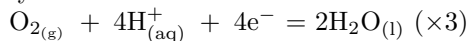
1.3 Protocole en industrie

En industrie un des réactifs de départ est le toluène  _(g)

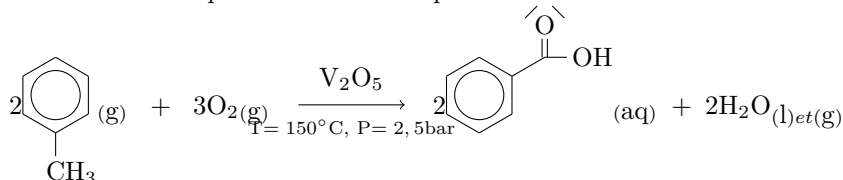
qui forme un couple oxydant/réducteur avec l'acide benzoïque et qui a pour demi-équation d'oxydo-réduction :



L'industriel le fait donc réagir avec un oxydant : le di-oxygène contenu dans l'air O_{2(g)} qui est un oxydant dans le couple oxydant/réducteur O_{2(g)}/H_{2O(l)} et qui a pour demi-équation d'oxydo-réduction :



Ces deux demi équation donnent l'équation bilan de la réaction :



Cette réaction est effectuée dans un réacteur maintenu à une température de 150°C et une pression de 2,5 bar, et en présence d'un catalyseur : le pentoxyde de vanadium V₂O₅.

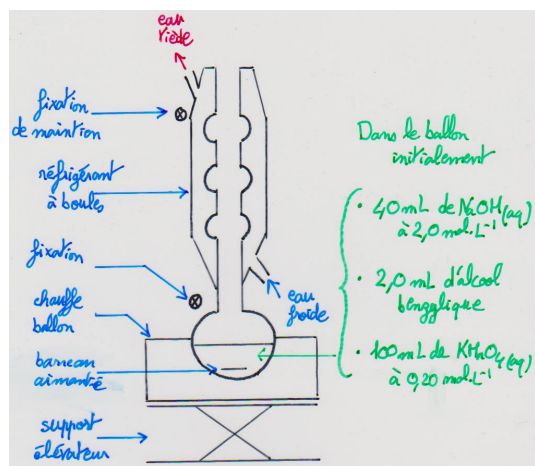
1.4 Critères de comparaison

	Laboratoire	Industrie
Utilité Atomique	$\frac{3M(\text{acide benzoïque})}{4M(\text{KMnO}_4)+3M(\text{alcool benzylique})} = 0.38$	$\frac{2M(\text{acide benzoïque})}{2M(\text{toluène})+3M(\text{di-oxygène})} = 0.87$
sécurité, dangerosité	alcool benzylique et KMnO_4^- nocifs	toluène volatil toxique
chimie verte-recyclage	pas de recyclage	recyclage et réutilisation du toluène
coût pour 2,3g	24 euros	toluène 0.02 / à la vente 0.05 euros
matériel	verrerie de labo	réacteur thermostaté et sous pression
vitesse de réaction	chauffage à 100°C	chauffage à 150°C et catalyse

2 Mise en œuvre expérimentale d'une réaction de synthèse

2.1 La réaction

Nous avons utilisé un montage à reflux
TRANSPARENT

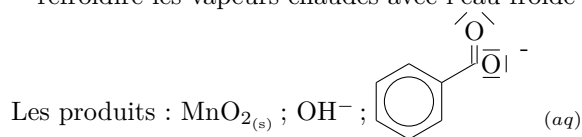


+ Sur la paillasse le montage débranché
durée de la réaction 15 min environ

Au tableau

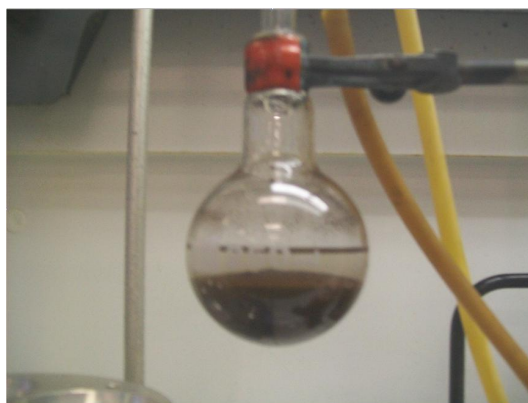
- Chauffage, élévation de température jusqu'à Téb du solvant, pour accélérer la réaction
- Agitateur magnétique, pour homogénéiser le milieu
- Réfrigérant, évite les pertes de matière par vaporisation, c'est le reflux

- Circulation d'eau refroidie les vapeurs, de haut en bas pour remplir le réfrigérant et pour refroidir les vapeurs chaudes avec l'eau froide

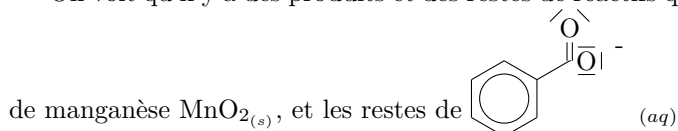


Remarque l'agitation est difficile on ne voit pas le barreau aimanté, prendre un gros barreau aimanté

2.2 La séparation



On voit qu'il y a des produits et des restes de réactifs qui ne nous intéressent pas : le dioxyde



2.2.1 Extraction Solide/Liquide, isoler un solide

TRANSPARENT Filtration sur Büchner par dépression

2.2.2 Extraction Liquide/Liquide, isoler un soluté

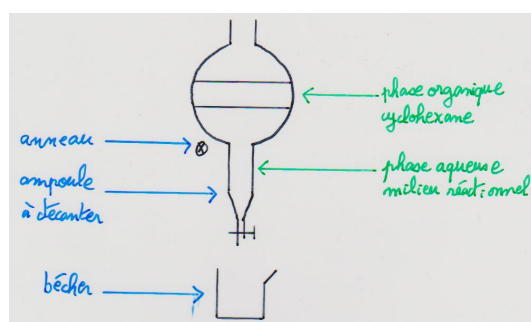
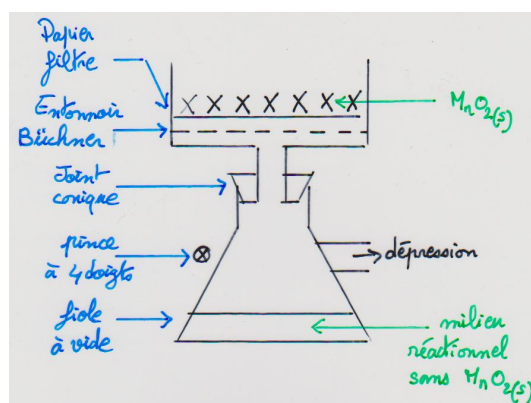
TRANSPARENT Ampoule à décanter +tableau des solubilités

Espèces	alcool benzylique	ion benzoate
Solubilité dans l'eau	faible	grande
Solubilité dans le cyclohexane	grande	nulle

Au tableau : schéma
manip

2.2.3 La cristallisation

TRANSPARENT + tableau + schéma filtration



pH	basique	acide
Forme	ion benzoate	acide benzoïque
Solubilité dans l'eau	grande	faible

manip.

2.3 La purification

Méthode pour les solides : la recristallisation

TRANSPARENT schéma montage

Au tableau : Principe basé sur : acide benzylique plus soluble à chaud que à froid et impuretés en faible quantité. Protocole : sous chauffage à reflux on ajoute progressivement du solvant jusqu'à dissolution du dernier cristal d'acide benzylique. On laisse recristalliser à température ambiante : l'acide benzylique est moins soluble à froid se recristallise et on a mis le minimum de solvant pour que ça se recristallise au maximum, les impuretés sont dissoutes dans le solvant ne se recristallise pas.

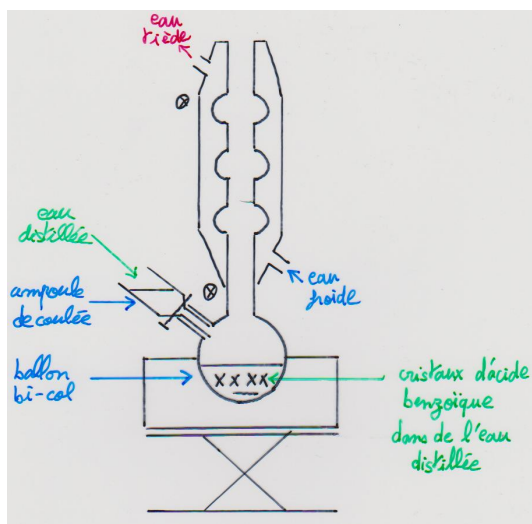
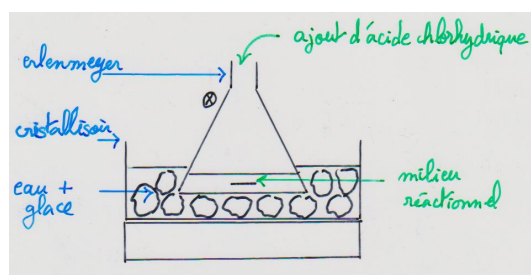
2.4 L'analyse

Méthode d'analyse pour un solide : mesure de température de fusion avec un Banc Köfler.

La température attendue est de 122,4°C

manip avec cristaux impur $T_f=122-123^\circ\text{C}$ avant recristallisation et le recristallisé $T_f=121-122^\circ\text{C}$ après recristallisation.

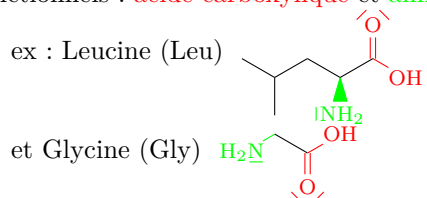
(voir si on peut avoir le spectre IR du produit sur diapo et si on a le temps)

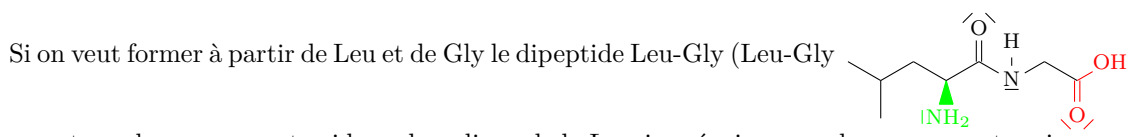


3 Effectuer une réaction sélective

3.1 Sélectivité

Un des problèmes qui se posent lors d'une synthèse organique vient du fait que certains réactifs possèdent plusieurs groupes fonctionnels. Ce sont des composés polyfonctionnels. Prenons le cas de molécules biologiquement importantes : les peptides. Ces molécules présentent 2 groupements fonctionnels : **acide carboxylique** et **amine**.





), on veut que le groupement acide carboxylique de la Leucine réagisse avec le groupement amine de la Glycine on veut que la réaction se fasse préférentiellement de cette manière : on veut que la réaction soit sélective.

Le "problème" ici est que l'acide carboxylique de la Glycine et l'amine de la Leucine peuvent réagir... On pourrait avoir Leucine-Leucine ou Glycine-Glycine qui ne nous interesse pas.

on va protéger ces groupes fonctionnels afin qu'ils n'interagissent pas par la suite

3.2 Protection

Quel groupe protecteur choisir ?

groupe protecteur doit :

- réagir de manière sélective sur la fonction à protéger, ex : sur Glycine on veut protéger l'acide carboxylique mais pas l'amine.
- être stables dans les réactions suivantes, on veut que la protection reste efficace pendant toute la synthèse
- pouvant être enlevé facilement et de manière sélective une fois la réaction effectuée, par exemple un groupe protecteur pour Glycine (resp. Leucine) qui s'enlève en milieu basique (resp. acide).

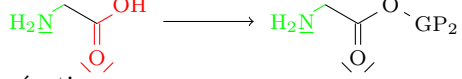
Cela est utile si on veut continuer la synthèse de la protéine. Par exemple pour former de l'oxytocine (hormone de déclenchement de l'accouchement) H₂N-Cys-Tyr-Ile-Glu-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-CONH₂ on veut déprotéger NH₂ de Leucine et garder le groupement carboxylique de la Glycine

Résumé :

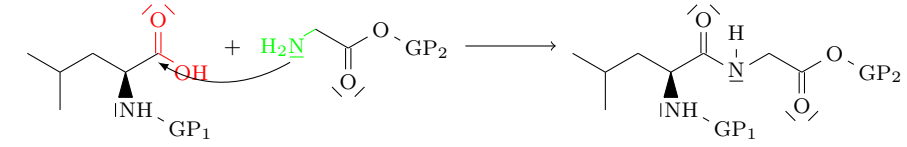
protection de NH₂ :



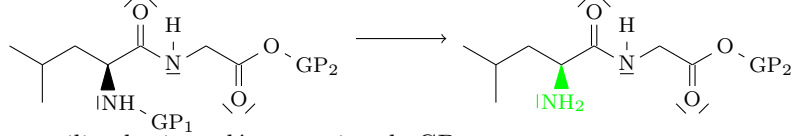
protection de COOH :



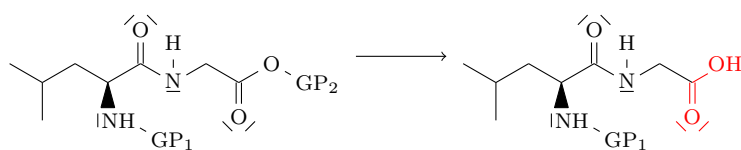
réaction :



en milieu acide dé-protection de GP₁ :



en milieu basique dé-protection de GP₂ :



Conclusion

Bibliographie

- RUFFENACH Mathieu, CARIAT Thierry, MORA Valérie, *Physique Chimie T^{le}S PROGRAMME 2012*, édition Bordas 2012. Pour avoir le sujet de TP de la synthèse de l'acide benzoïque.
- RUFFENACH Mathieu, CARIAT Thierry, MORA Valérie, *Physique Chimie T^{le}S PROGRAMME 2012 Livre du professeur*, édition Bordas 2012. Pour avoir quelques informations complémentaires.
- DULAURANS Thierry, DURUPHTY André, *Physique Chimie T_S Nouveau programme*, édition hachette éducation 2012. Possède un cours bien écrit sur la synthèse organique et une activité documentaire sur les acides aminés.
- CLAYDEN, GREEVES, WARREN, WOTHERS *Chimie Organique*, édition de boeck, 2003. Pour tout savoir sur les acides aminés
- DURUPHTY André, *Chimie 1^{re}S Collection Duruphty*, édition Hachette éducation, 2008. Pour avoir quelques infos de plus sur l'acide benzoïque.
- BERNARD M., BUSNOT F., *Usuel de chimie générale et minérale*, édition Dunod. Pour trouver les valeurs de pKa, de potentiels standard.

Questions

- Où se trouve le benjoin ? C'est une plante ? un arbre ? Au Laos
- Nombre d'oxydation du carbone pour l'ion benzoate ? +III pour l'alcool ? -I
- Nombre d'oxydation du dioxyde de manganèse ? +IV De l'ion permanganate ? +VII
- équation d'oxydo-réduction de la réduction de l'ion benzoate en alcool benzylique en milieu acide ?
- Vous parlez de cristallisation. Y a-t-il un autre nom ? précipitation par réaction acido-basique. pKa du couple ? 4.2 Autre couple avec l'ion benzoate ?
- KMnO₄ est-il nocif ? OUI OUI OUI!!!
- Peut-on travailler en surpression au labo ? Oui. On scelle les tuyaux et on chauffe.
- Y a-t-il un risque à trop chauffer ? détruire les produits.
- Y a-t-il une utilité au dioxyde de manganèse ? couple MnO_2/Mn^{2+} oxydant sélectif doux
- comment montrer qu'on a bien éliminé l'alcool lors de la décantation ? test caractéristique de Lucas + CCM
- Pour la cristallisation, à quel moment est-on certain d'avoir fini de cristalliser tout le produit ? pour quel pH ? $pH < pKa - 1 = 3.2$ On aurait dû utiliser du papier pH pour vérifier... (comme on avait fait en préparation)
- Quelle est l'utilité du bain de glace lors de la cristallisation ? réaction exothermique car ajout d'acide fort dans solution basique + solubilité moins importante si milieu froid donc meilleur cristallisation.
- Quelle est la précision du banc Köfler ? au degré. Comment avoir une précision de 122.4°C comme dans les tables ? manipulation de thermo avec la mesure de l'enthalpie de fusion

- Qu'est ce qu'un groupement caractéristique? le méthyle en est-il un? non. Ce sont des groupements fonctionnels que nous citons dans la leçon.
- Leucine et Glycine appartiennent à quelle famille? acide aminé
- Stéréochimie du carbone asymétrique de la Leucine? S
- Quelle est le nom de la fonction $CONH_2$? amide
- Qui est le plus réactif vis à vis d'un nucléophile entre un ester et un acide carboxylique? ester

Commentaires

- mettre le tonnage de l'acide benzoïque (quelle est la production mondiale?)
- Décrire comment équilibrer les équations rédox qu'on met au tableau.
- Décrire plus l'utilité atomique. A quoi ça sert...
- Ne pas parler d'isolement mais de séparation. C'est un terme plus scientifique.
- Dans les équations d'oxydo-réduction, ne pas mettre alcool benzylique aqueux mais liquide ou rien...
- On active plutôt l'acide carboxylique et pas trop de protection. Pour cela, on transforme l'acide carboxylique en ester pour l'activer.
- Mettre le prix du pentoxyde de vanadium ou au moins dire que ça rentrera en compte dans le coût de la réaction.
- METTRE LA DANGEROUSITE DE $KMnO_4$
- Les 2 premières parties sont vraiment bien de l'avis du correcteur. Mais le tableau de comparaison des protocoles est traité trop rapidement. La partie sur la protection n'est pas jugé essentielle par le correcteur, qui ne la mettrait pas. Ne pas oublier qu'on est au niveau lycée... Nous sommes d'accord le correcteur qu'il s'agit d'un autre encadré du Bulletin Officiel. Cependant le jury de l'année précédente a reproché l'absence de la protection des acides aminés. (cf Bilan à la suite) Dans tous les cas, défendez votre plan.

Bulletin Officiel

Synthétiser des molécules, fabriquer de nouveaux matériaux

Stratégie de la synthèse organique

Protocole de synthèse organique :

- identification des réactifs, du solvant, du catalyseur, des produits;
- détermination des quantités des espèces mises en jeu, du réactif limitant;
- choix des paramètres expérimentaux : température, solvant, durée de la réaction, pH;
- choix du montage, de la technique de purification, de l'analyse du produit;
- calcul d'un rendement;
- aspects liés à la sécurité;
- coûts.

Effectuer une analyse critique de protocoles expérimentaux pour identifier les espèces mises en jeu, leurs quantités et les paramètres expérimentaux. Justifier le choix des techniques de synthèse et d'analyse utilisées.

Comparer les avantages et les inconvénients de deux protocoles.

Sélectivité en chimie organique

Composé polyfonctionnel : réactif chimiosélectif, protection de fonctions.

Extraire et exploiter des informations :

- sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs,

– sur la protection d'une fonction dans le cas de la synthèse peptidique, pour mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction. Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole. Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis.

Bilans de l'an dernier

Sujet : LC09 « Stratégies en synthèse organique » Plan (ATTENTION : un peu hors sujet)

En s'appuyant sur la synthèse d'un ester -Maréchal Orga :

I- Choix des espèces mise en jeu

- 1) Les réactifs
- 2) Le solvant
- 3) Catalyseurs

II- Choix des conditions expérimentales

- 1) Définitions
- 2) Loi de LeChatelier
- 3) Tests de plusieurs conditions XP

J'ai fait trois esterifications avec Dean Stark (protocole Maréchal), j'ai regardé le volume d'eau recueilli à plusieurs instants (petits traits au marqueur) :

- a) sans catalyseur et chauffage modéré rien
- b) avec catalyseur H⁺ et chauffage modéré OK
- c) avec catalyseur H⁺ et fort chauffage plus rapide que b), même état final, mais produit cramé.

III- Résultats et analyse

- 1) Influence de T (expliquer la différence entre effets thermodynamiques et cinétiques)
- 2) Influence de la catalyse (présenter le mécanisme réactionnel)

IV – Extraction du produit (suivre le maréchal. Attention pas de CCM proposée dans le protocole)

Questions (plus ce que j'ai répondu) :

- Quel est le rôle du cyclohexane dans le montage à Dean Stark ? (il m'a fait parler de mélange binaire, d'hétéroazéotrope, petit schéma au tableau)

- Sûre que c'est du sodium anhydre que vous utilisez pour sécher le produit ? (euh non du sulfate de sodium ;)

- Comment voit-on que c'est bon on en a mis assez ? (aspect pulvérulent)

- Principe de l'évaporateur rotatif ? Pourquoi pomper ? (pour abaisser T_b)

- Êtes-vous sûre que c'est le produit qui est dénaturé (peut être que c'est un réactif qui a cramé)

- Schéma énergétique illustrant la catalyse ? (graphe avec CR et les intermédiaires réactionnels)

- Autres aspects de la stratégie : protection des fonctions tout ça... Exemple d'une réaction, quelle est votre stratégie (je n'ai pas du tout su faire je ne me rappelle plus de la réaction)

- C'est pourtant au pg de terminale, dans quel domaine ? (les acides aminés)

- Protection des AA ? (euh... Mais donc c'est dans les livres de Term)

Commentaires : Après discussion avec le Jury, je me suis rendue compte que ce que j'ai fait correspondait plus à « optimisation » que « stratégie ». Il fallait parler des protections de fonctions tout ça... Comme ils ont quand même aimé en gros la leçon j'ai eu la moyenne.

(Note = 8/15)

Sujet : LC09 « Stratégies en synthèse organique » Plan suivi :

Intro : Importance d'optimiser les synthèses tout en respectant au mieux l'écologie dans notre contexte actuel... Leçon basée sur l'exemple de l'estérification d'un ester odorant (banane)

Choix des réactifs/produits et leur quantité

Equation de la réaction d'estérification et définition des produits/réactifs

Ajout d'un réactif : Optimisation d'un point de vue cinétique car la concentration augmente et d'un point de vue thermodynamique

Retrait d'un produit : dans le cas de notre réaction : retrait de l'eau et présentation du dean stark

Choix des paramètres extérieurs

La température : ici réaction athermique mais joue un rôle d'un point de vue cinétique

La pression : inutile ici car pas de composants gazeux

Catalyseurs : ici H⁺ optimisation d'un point de vue cinétique

III. Méthodes de purification

1. La décantation : but purifier le produit en le lavant et expérience en live

2. Le séchage sur H₂SO₄ anhydre

3. Le filtrage sur filtre buchner

4. Séchage par évaporateur rotatif et calcul de rendement

5. La chromatographie sur couche mince pour vérifier la pureté du produit

Conclusion : nécessité de jouer sur les réactifs, produits, paramètres extérieurs pour optimiser une synthèse organique et vérification de la pureté par différentes méthodes. Ouverture sur la chimie verte et les réactions sans solvant

Questions :

Qu'est-ce que la loi d'Arrhénius ?

Montrer l'effet d'un catalyseur d'un point de vue énergétique (parler de l'effet sur l'énergie d'activation)

Qu'est-ce que le point hétéroaséotrope ? Application en parfumerie ?

Pourquoi un dean stark est-il gradué ?

Principe de l'évaporateur rotatif ? La température d'ébullition est-elle plus faible ou plus grande sous pression réduite ?

Comment avez-vous calculé le rendement ? Les quantités de matière pour les réactifs ? (repartir de la densité et du volume introduits)

Connaissez-vous différentes méthodes de révélation pour la chromatographie sur couche mince ?

Quelles sont les différentes méthodes de vérification de la pureté d'un produit que vous connaissez ?

(Note : 2/15)