

# LC09 : Stratégie en Chimie organique.

Nicolas Vitrant et Selim Touati

10/12/2013

## Bibliographie

- **JFLM 2** : synthèse de l'aspirine (éventuellement protection de la valine)
- **Dulaurans Ts Hachette** : chapitre sur le sujet assez bien fait. Synthèse de l'ester de banane.

## Prérequis

- Estérification
- Principe de la distillation
- Chromatographie sur couche mince
- Notion de solvatation

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Mélange réactionnel</b>	<b>2</b>
1.1	Synthèse de l'aspirine . . . . .	2
1.2	Conditions de réaction . . . . .	3
1.3	Catalyse . . . . .	3
<b>2</b>	<b>Sélectivité en chimie organique</b>	<b>4</b>
2.1	réactif chimiosélectif . . . . .	4
2.2	Protection de fonction . . . . .	5
<b>3</b>	<b>Extraction et purification et caractérisation</b>	<b>6</b>
3.1	Produit solide . . . . .	6
3.1.1	Extraction . . . . .	6
3.1.2	Purification . . . . .	6
3.1.3	Caractérisation . . . . .	7
3.2	Produit liquide . . . . .	7
3.2.1	Extraction . . . . .	7
3.2.2	Purification . . . . .	8
3.2.3	caractérisation . . . . .	8
<b>4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>9</b>

## introduction

Une synthèse organique est un procédé chimique permettant la production d'un produit désiré à partir de réactifs plus facile à obtenir, généralement plus petits et plus simples que le produit. Une synthèse peut être un processus complexe, nécessitant la formation de plusieurs produits intermédiaires.

Le schéma de principe d'une étape de synthèse organique est le suivant :

- **Réaction** : les réactifs sont mis en contact dans des conditions permettant la formation du produit désiré.
- **Séparation** : Le produit est séparé des autres composés présents dans le mélange réactionnel.
- **Purification** : Élimination des impuretés encore présentes dans le produit.
- **Caractérisation** : contrôle de la nature et de la pureté du produit obtenu.

En général, plusieurs protocoles sont possibles pour la synthèse d'un produit donné. De nombreux critères sont à considérer pour le choix du procédé utilisé :

- **chimiques** : rendement et pureté du produit
- **économiques** : coût des réactifs
- **sécuritaires** : dangerosité des espèces

Ces dernières années se sont ajoutés des considérations écologiques (En vrai on s'en tape!), visant à prendre en compte l'impact global d'un procédé sur l'environnement. Cela comprend la consommation d'énergie, la production des réactifs et le traitement des sous produits de la réaction.

## 1 Mélange réactionnel

### 1.1 Synthèse de l'aspirine

Un exemple simple de synthèse organique est la production d'aspirine (acide acétylsalicylique) à partir d'acide salicylique et d'anhydride acétique.

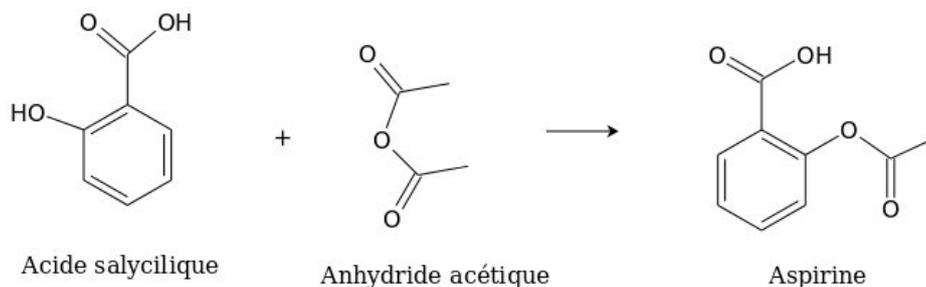


FIGURE 1 – Réaction de synthèse de l'acide acétylsalicylique (aspirine)

Bien que n'apparaissant pas dans le bilan de la réaction, le solvant choisi à une grande importance. Pour une réaction donnée, il doit respecter les critères suivants :

- Permettre aux réactifs de réagir (bien solvater les différentes espèces)
- Ne pas introduire de réactions parasites avec les espèces en présence (réactifs, produits ou intermédiaires de réaction)

- Être peu coûteux, et non nocif pour l'homme et l'environnement

Dans le cas de l'aspirine, le solvant utilisé est l'anhydride acétique en excès, ce qui permet de s'affranchir des éventuelles réactions parasites. L'acide salicylique est lui introduit sous forme solide.

Cette synthèse s'effectue en une seule étape. Cependant, la mise en contact des deux réactifs n'est pas suffisante pour voir la réaction se produire : celle-ci est beaucoup trop lente dans ces conditions pour être utilisée expérimentalement.

## 1.2 Conditions de réaction

De nombreux paramètres peuvent influencer sur la cinétique d'une réaction, ainsi que son équilibre final.

Ceux-ci peuvent être physiques (température, pression, potentiel électrique) ou chimiques (solvant, autres espèces en présence).

La température est un paramètre relativement facile à contrôler et qui a un grand impact sur la cinétique des réactions chimiques en règle générale. C'est donc une pratique très courante que de chauffer le mélange réactionnel lors de synthèses organiques.

Pour ne pas perdre trop de solvant par évaporation (ce qui aurait pour effet de faire varier le volume du mélange réactionnel, et donc les concentrations des réactifs), et pour ne pas rejeter trop de solvant sous forme gazeuse, un montage de chauffage à reflux est très souvent utilisé (figure 2).

Le mélange réactionnel est placé dans un ballon chauffé (bain marie, bec Bunsen...), surmonté d'une colonne réfrigérante (à air ou à circulation d'eau) dans laquelle se condense la fraction gazeuse du solvant qui retombe dans le mélange. Le haut de la colonne est laissé libre afin de travailler à pression constante (et d'éviter une surpression très importante due au chauffage du milieu).

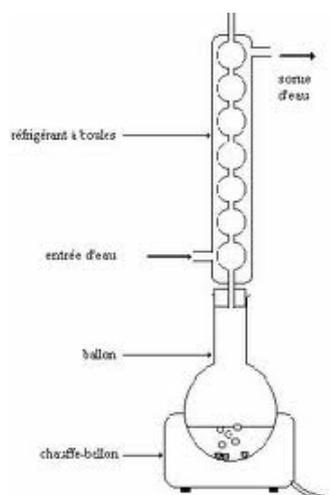


FIGURE 2 – Montage de chauffage à reflux

Dans le cas de la synthèse de l'aspirine, la température d'ébullition du solvant (ici l'anhydride acétique en excès) serait atteinte avant de réussir à amorcer la réaction. Il serait alors possible d'augmenter la pression de travail afin de pouvoir monter encore en température, mais cela nécessite un montage bien plus compliqué. De plus, une température trop élevée pourrait endommager les réactifs avant de les voir réagir.

## 1.3 Catalyse

Pour cela, une stratégie courante en chimie est l'utilisation d'un catalyseur. Un catalyseur est une espèce chimique intervenant dans le mécanisme d'une

réaction, mais ne figurant pas dans son bilan global : elle est en général consommée en début de mécanisme pour être reformée plus tard. Un catalyseur est généralement utilisé pour son influence sur la vitesse de réaction, ce qui permet en général de réduire la température à laquelle s'effectue la réaction, et donc de faire des économies d'énergie.

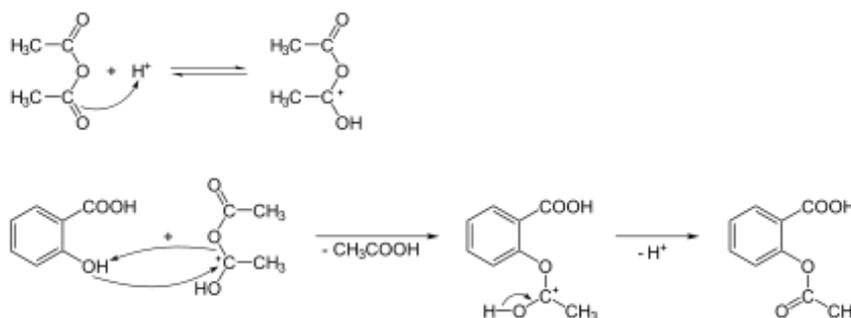


FIGURE 3 – Mécanisme de la synthèse de l'acide acétylsalicylique (aspirine)

Dans le cas de la synthèse de l'aspirine, les protons  $H^+$  sont catalyseurs de la réaction (voir figure 3) : ils ne sont pas consommés, mais interviennent dans le mécanisme et influent sur la cinétique de la réaction.

Le protocole final de la synthèse d'aspirine est alors le suivant :

1. On introduit dans un ballon :
  - acide salicylique
  - anhydride acétique
  - quelques gouttes d'acide sulfurique
2. On place le ballon dans un montage de chauffage à reflux (fig 2)
3. le mélange est chauffé à environ  $70^\circ\text{C}$  pendant 20min.

L'acide acétylsalicylique se forme alors dans le ballon.

## 2 Sélectivité en chimie organique

### 2.1 réactif chimiosélectif

La réaction de synthèse du paracétamol est présentée figure 4.

Cette réaction est très proche de celle de synthèse de l'aspirine : cette fois-ci, l'anhydride acétique réagit sur la fonction amine du para-aminophénol (Encore un nom à dormir debout...). Une fonction alcool est cependant également présente sur le site : l'anhydride peut alors également réagir avec celle-ci, ce qui conduirait à un autre produit.

Il s'agit alors d'un problème de chimiosélectivité, assez courant en synthèse organique : pour des réactifs suffisamment complexes, plusieurs fonctions chimiques peuvent a priori réagir, conduisant à des produits différents. Plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour n'obtenir que le produit désiré.

Dans le cas de la synthèse du paracétamol, seule la réaction présentée figure 4 est observée. L'anhydride acétique est alors un réactif dit chimiosélectif.

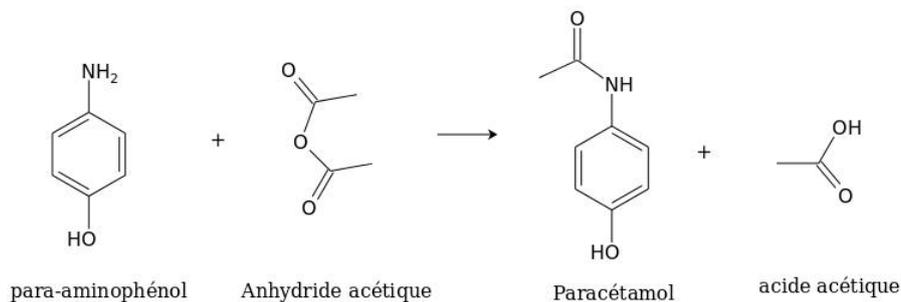


FIGURE 4 – Réaction de synthèse du Paracétamol

## 2.2 Protection de fonction

Dans certains cas, il n'est pas possible de trouver de réactif chimiosélectif pour une réaction donnée. Par exemple, un réactif permettant la réduction d'un groupement ester en alcool réagira également avec une cétone (figure 5).

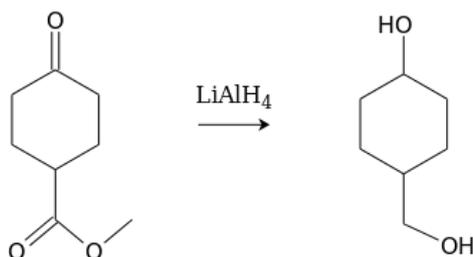


FIGURE 5 – Réduction d'un ester et d'une cétone

La stratégie généralement adoptée pour palier à ce genre de problème est la méthode de protection de fonction. L'exemple de la protection de fonction cétone est présenté figure 6 :

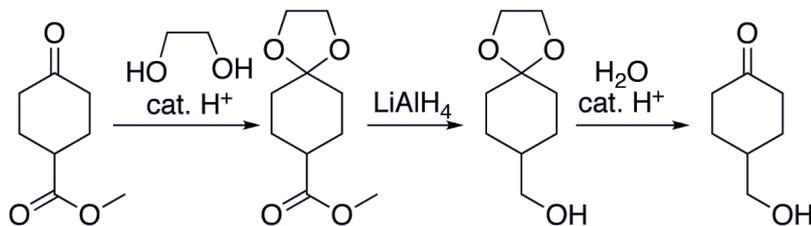


FIGURE 6 – Protection d'une fonction cétone, et réduction sélective d'un ester

Pour être une bonne réaction de protection, un procédé chimique doit respecter 7 critères :

1. réaction simple et efficace (quantitative)
2. réactifs facilement accessible (peu coûteux)

3. groupe protecteur facilement caractérisable
4. résistant aux méthodes usuelles de purification
5. résistant à un grand nombre de réactions chimiques
6. déprotection douce et sélective
7. sous produits de la déprotection facilement éliminables.

### 3 Extraction et purification et caractérisation

L'extraction du produit désiré, sa purification et sa caractérisation chimique sont des étapes importantes du processus de synthèse organique. Les méthodes utilisées diffèrent beaucoup selon que le produit final soit en phase solide ou liquide. Nous étudierons le premier cas sur l'exemple de l'aspirine, et le second sur celui de l'acétate d'isoamyle (ou ester de banane). Le procédé de production de cet ester est très semblable à celui de l'aspirine, et ne sera pas décrit ici.

#### 3.1 Produit solide

##### 3.1.1 Extraction

La méthode la plus utilisée pour la séparation d'une phase solide et d'une phase liquide est la filtration sous vide (ou filtration sur Buchner) dont le schéma de principe est présenté figure 7.

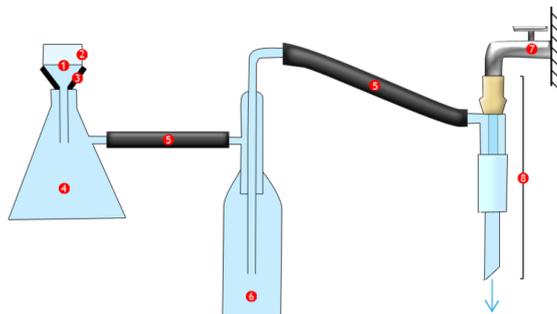


FIGURE 7 – Principe de la filtration sous vide

Cette méthode permet de récupérer à la fois la phase liquide et la phase solide. La dépression dans la fiole à vide permet également un séchage grossier du solide.

##### 3.1.2 Purification

La purification d'un produit solide est généralement effectuée par recristallisation. Pour cela, il est nécessaire de trouver un solvant dans lequel le produit est bien soluble à chaud, et peu à froid. Le produit impur obtenu est alors dissout dans une quantité minimale de solvant chaud (pour limiter les pertes de

produit, et donc de rendement), éventuellement filtré à chaud (si des impuretés non solubles à chaud sont présentes), puis refroidi lentement (voir fig 8).

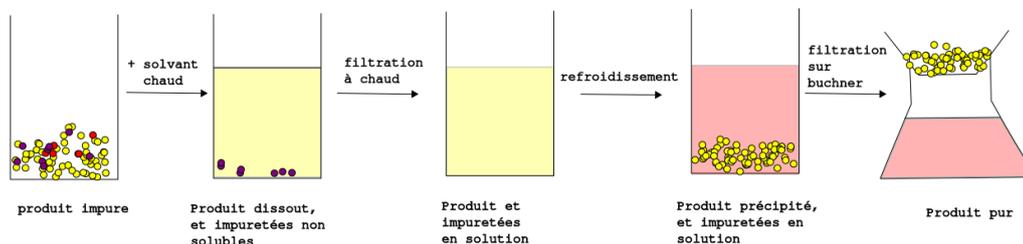


FIGURE 8 – Principe de la recrystallisation

Le produit, à la limite de solubilité à chaud, précipite alors, tandis que les impuretés, en bien plus faible concentration, restent dans le solvant. La solution est alors filtrée à nouveau, pour en extraire le produit pur.

Cette étape peut être répétée plusieurs fois, mais conduit à une chute du rendement de la synthèse en raison de la faible quantité de produit encore en solution dans le solvant froid.

### 3.1.3 Caractérisation

Plusieurs techniques complémentaires peuvent être utilisées pour contrôler la présence et la pureté d'un produit chimique.

Ces tests peuvent être qualitatifs (réaction chimique propre à une espèce, température de changement de phase ou spectre d'absorption), ou quantitatifs, et se baser sur des caractéristiques physiques (indice optique, pouvoir rotatoire) ou chimiques (propriétés acido-basiques, affinité avec un solvant donné).

Dans le cas d'un solide, une technique très utilisée est la mesure de la température de fusion du produit obtenu à l'aide d'un banc Kofler. Ce procédé présente l'avantage d'être simple et rapide, et de donner des indications tant sur la nature du produit (la température de fusion étant caractéristique de l'espèce considérée) que sur sa pureté, selon la netteté de la ligne de changement d'état sur l'appareil. Elle ne permet cependant pas de mesure quantitative de la pureté du produit obtenu.

Le rendement final de la réaction peut être calculé à partir des masses de réactifs :

$$\eta = \frac{\xi_f}{\xi_m} = \frac{n_{\text{produit}}}{n_{\text{réactif}}} = \frac{m_{\text{produit}} \cdot M_{\text{réactif}}}{m_{\text{réactif}} \cdot M_{\text{produit}}} = 0.583$$

## 3.2 Produit liquide

### 3.2.1 Extraction

Nous nous intéresserons ici à la réaction de synthèse de l'acétate d'isoamyle présentée figure 9.

Comme pour la production d'aspirine, les réactifs (tout deux en phase liquide) sont simplement mélangés sans autre solvant.

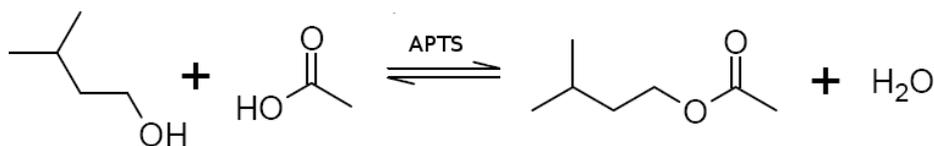


FIGURE 9 – réaction de synthèse de l'acétate d'isoamyle

Les réactifs sont tout deux assez soluble dans l'eau, tandis que le produit l'est très peu. On observe à la fin de la réaction la formation de deux phases liquides : une aqueuse, contenant les réactifs résiduels et l'eau produite, et une organique contenant principalement l'acétate d'isoamyle. L'utilisation d'une ampoule à décanter (représentée figure 10) permet de séparer ces deux phases pour n'obtenir que le produit désiré.

Il peut être utile de rincer préalablement la phase aqueuse avec une solution saturée en chlorure de sodium pour en extraire un maximum du produit dissout. Il est également possible de rincer la phase organique avec un solvant non miscible avec celle-ci, mais dans lequel les impuretés sont très soluble.

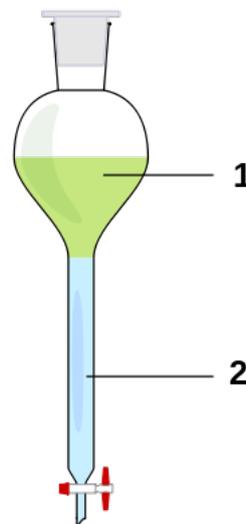


FIGURE 10 – Principe de la décantation

### 3.2.2 Purification

La méthode la plus utilisée pour purifier un produit en phase liquide est la distillation. Si les températures d'ébullitions du produit et des impuretés diffèrent suffisamment (de l'ordre de 25°C), une distillation simple peut être suffisante (La chimie ça craint un max!). Ce n'est pas le cas ici (voir température d'ébullition des différentes espèces), nous utiliserons donc un montage de distillation fractionnée pour purifier l'acétate d'isoamyle obtenu, dont le schéma est présenté figure 11.

acétate d'isoamyle :  $T_{eb} = 142^\circ\text{C}$   
 acide acétique :  $T_{eb} = 118^\circ\text{C}$   
 alcool isoamylique :  $T_{eb} = 132^\circ\text{C}$   
 eau :  $T_{eb} = 100^\circ\text{C}$

On repère la distillation du produit désiré en suivant la température en haut de colonne de distillation, qui marque un plateau pour  $T = T_{eb}$ .

### 3.2.3 caractérisation

Pour contrôler la nature et la pureté du produit obtenu, nous utilisons une méthode de chromatographie sur couche mince (CCM), très courante en chimie de laboratoire.

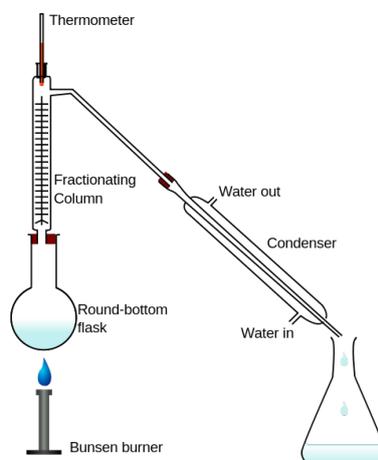


FIGURE 11 – Montage de distillation fractionnée

## 4 Conclusion

Nous avons vu les étapes principales d'une synthèse organique, et différentes techniques expérimentales couramment utilisées en laboratoire.

A chaque étape, plusieurs stratégies sont à priori envisageable, et le choix du protocole à utiliser dépend des objectifs fixés pour la synthèse. Ainsi, les méthodes utilisées industriellement diffèrent en général beaucoup de celles mises en oeuvre dans un laboratoire en raison des différentes contraintes pratiques et des buts visés.

De même, les techniques expérimentales évoluent constamment pour s'adapter à l'apparition de nouveaux procédés, et de nouveaux objectifs (on peut penser au développement du concept de chimie verte, respectueuse de l'homme et de son environnement).

L'objectif est alors de savoir analyser un protocole de synthèse organique, et de l'adapter en fonction des contraintes expérimentales et des objectifs visés (rendement, pureté, économie d'atomes...).