LC 13 - Stratégies de synthèse (Lycée)

4 juin 2021

Clément Gidel & Pascal Wang

Extraits du programme :

Stratégie de 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.

STL : - Comparer des protocoles de synthèse et choisir le plus performant en termes de rendement, de coût et de respect de l'environnement, en s'appuyant sur les principes de la chimie verte.

- Déterminer le rendement d'une synthèse en une ou plusieurs étapes

Bibliographie

- ✍ TS, Hachette, Bordas, Belin, Nathan ⟶ en vrac
- ✍ Hachette, Terminale S, 2012, collection Dulaurans, p.513. ⟶ Synthèse vanilline
- ✍ Belin, Terminale S, Chimie, 2012, p. 292 ⟶ Réduction de la vanilline

Prérequis

- ➢ Principes de la chimie verte

Expériences

- ☕ Biréfringence du quartz

Table des matières

1 Plan : Rémi **2**

2 Stratégie de synthèse **4**
- 2.1 Premier protocole de synthèse . . . 4
- 2.2 Amélioration de la stratégie par élimination d'eau . . . 6

3 (Chimio)séléctivité **7**
- 3.1 Composés polyfonctionnels . . . 7
- 3.2 Chimiosélectivité . . . 7
- 3.3 Activité sur les procédés Boots et BHC de fabrication de l'ibuprofène. . . . 8

4 Protection, synthèse peptidique **9**
- 4.1 Nécessité de la protection en synthèse peptidique . . . 9
- 4.2 Application à la synthèse peptidique . . . 10

Plan : Clément

A mon avis le plan de Julie Deleuze (insipiré de Francis) est une bonne solution. Il est pas mal axé sur la notion de sélectivité et moins sur les notions de températures, quantité de réactifs. Je pense que c'est un choix qui peut se justifier car c'est réellement propre à une synthèse alors que les déplacements d'équilibre et la température c'est propre aux discussions thermo/cinétique. **Il faut donc être en mesure de justifier ses choix.**

La protection de l'aspartame est bien, le seul bémol c'est à mon avis la toxicité du chloroformiate. On peut quand même bien mettre en évidence les conditions opératoires : pH, réactif en excès, température (prérequis cinétique), agitation...

Point important : Il est important de faire l'extraction liquide liquide, qu'on peut montrer en direct (c'est ici un lavage). Pour la question de la recri + Kofler, hum... Je pense qu'il est pas mal d'aller au bout de la synthèse (le pb c'est que c'est HP en terminale générale : on peut alors se placer en Terminale STL comme ça on peut mentionner Nucléophile/électrophine, Kofler et recri sont au programme en 1ère STL). L'idée est d'avoir un rendement et une température de fusion pour caractériser notre étape de synthèse, c'est important !

La dernière partie sur la notion de catalyse mérite d'être davanatage mise en valeur. Typiquement on peut faire une manip catalysée avec de la soude et une sans (j'ai peut être peur que ça soit un peu lourd en manip...). L'idée c'est quand même de montrer le rôle du catalyseur, on peut faire ça de manière qualitative, ou si on ets chaud on fait un rendement dans les deux cas. (Pas vraiment de bails à faire en live comme tout se passe dans un erlen).
Alternative : Comme le suggère N. Barros, on peut faire à la place une esterification catalysée et une pas catalysée et on peut titer à la soude les traces d'acide ethanoique restant pour remonter à l'avancement (pb : ça donne lieu à des réactions parasites et en gros la quantité d'acide restant est pas liée directement à l'avancement. Néanmoins on a des vrais bons résultats qualitatifs). Après une longue synthèse on pourra aisément se contenter de résultats qualitatifs. https://spcl.ac-montpellier.fr/moodle/pluginfile.php/11625/mod_resource/content/3/Chapitre%205%20-%20Aspects%20macroscopiques%20-%20Activite%202.pdf Pour l'exploitation voir LC 09, il vaut mieux en effet faire le dosage colorimétrique avec la soude de l'acide juste à la sortie du ballon au lieu de faire les deux lavages.

La comparaison des deux procédés de synthèse permet de bien revenir sur les différents paramètres pertinents d'un synthèse. (**Rajouter prix sur diapo de Francis**). Cela permet d'amorcer l'ouverture (dire sur quoi on a pas joué) et de faire un bilan en guise de conclusion.

Important : Penser à doubler les quantités de réactif de la première protection afin de pouvoir faire une extraction liquide / liquide en live.

Tampon : Recri de l'alanine protégée. Mais on fait au moins le Kofler pour avoir température de fusion.
Reste à faire :

- Tableau récapitulatif sur le diapo de Francis : mettre en avant les paramètres qu'on a etudié dans cette leçon sur la comparaison des deux protocoles de l'aspartame.
- Mettre les prix des synthèses (Bonus).
- Préparer une slide pour expliquer qu'on fait deux expériences : une avec catalyse et une sans.
- **Préparer une diapo du montage de protection de l'alanine : Montage avec Tricol + lavage**
- Vérifier température de fusion de l'alanine protégée (84 deg apparament)

Manip : Ca marche a peu près, bon on a un rendement pourri de 10 % sans avoir recristalliser... Le passage à l'évaporateur rotatif était peut être pas ouf. On a aussi une phase organique avec le surplus de réactif qu'on garde, peut être qu'on a du produit qui se perd la dedans.. **Il faut être prêt à discuter du faible rendement**, invoquer notamment les nombreuses étapes !

1 Plan : Rémi

Il faut suivre le plan de Yohann Faure qui a fait un truc propre, ainsi que celui de Pascal. I)Stratégie de synthèse. A)Paramètre de synthèse. Définition, choix des réactifs, choix du solvant, choix de la température et pression, coût des matériaux et énergies, choix du catalyseur. Voir le diapo de Pascal pour cette partie. B)Evaluer une synthèse. Il faut regarder cette partie sur le template de Yohann, avec définition de rendement etc. Enfin faire la comparaison de la synthèse de l'éthanoate de Buthyle par deux voies comme le fait pascal dans son diapo. II)Mise en place d'un

synthèse. La on fait la synthèse de l'aspirine, car comme le dit la correction de cette LP qu'avait présenté Simon Jeanne, il y a la synthèse par estérification de Fisher avec de anhydre d'acide ou du clorure d'acide (http://wiki.scienceamusante.net/index.php/Synth%C3%A8se_de_l%27aspirine). On fait donc la synthèse en préparation pour avoir un solide passé à l'étuve, et on fait juste le contrôle de pureté au banc Kofler. On peut quand même monter la manip devant le jury pour la synthèse, mais on extraiera pas de produit en diect. A)Présentation de la réaction. On fait l'équation bilan avec les formules topologiques, voir une flèche de délocalisation d'électrons. B)Stratégie de synthèse. On projette le protocole sur diapo pour gagner du temps (cf PDF poly TP), et on fait le calcul du rendement au tableau. C)Controle de pureté. On définit la recristallisation, avec le montage, pareil pour le Kofler. On fait la manip en direct. III)Introduction à la protection de fonction. Yohann Faure à fait un truc conscit et très bien !

Placement

Terminale générale si on le sent pas trop, Terminale STL est mieux car on peut parler de Kofler, Recri et c'est assez crucial.

Introduction

Définition : synthèse Une synthèse est l'ensemble des étapes qui conduisent à un produit d'intérêt.

Produits de synthèse organique au quotidien La synthèse de molécules et de composés est une des applications principales de la chimie. La synthèse de composés organique est essentielle dans de nombreux domaines (création de plastiques et autres polymères, synthèse de médicaments, de composés alimentaires, etc.). L'aspirine est l'un des médicaments les plus préparés au monde, avec une consommation mondiale annuelle de 40 000 tonnes.

Eléments d'un protocole, critères pour la synthèse Dans un protocole, beaucoup de considérations rentrent en jeu On projette le schéma récapitulatif. Une stratégie de synthèse doit suivre des contraintes et tendre vers les buts suivants :

- Choix des réactifs : minimiser le nombre d'étapes pour améliorer le rendement, sous-produits valorisables, minimiser les déchets (économie d'atomes), le coût.
- Choix du solvant : doit bien solubiliser les réactifs sans être toxique ou dangereux. *L'idéal est l'abscence de solvant, comme dans la synthèse d'une chalcone.*
- Durée et conditions de réaction : généralement, lorsque on l'on veut accélérer une réaction qui consomme de la chaleur, on la chauffe. Pour une réaction qui en produit, on refroidit pour éviter l'emballement. Dans tous les cas on doit dépenser de l'énergie. Pour éviter cela, on peut utiliser un catalyseur, mais il faut faire attention à la toxicité.

Il faut choisir un protocole en fonction d'un tryptique facilité-rendement-respect de la chimie verte. Il y a donc souvent lors d'une synthèse (surtout au niveau industriel) un compromis à trouver entre de nombreux paramètres : dépense énergétique, coût, économie d'atomes, durée, dangerosité, rendement...

Objectifs Nous allons dans cette leçon nous demander quelle stratégie on doit mettre en place lorsque l'on veut en pratique réaliser la synthèse de molécule bien particulière. On doit optimiser certains aspects comme le rendement, le coût financier et énergétique tout en respectant certaines contraintes comme la sécurité, la valorisation des produits secondaire. En somme, on veut suivre la chimie verte. Dans cette leçon, on va analyser des protocoles de synthèse et voir quelles stratégies adopter.

2 Stratégie de synthèse

A la lumière de ces principes, on va établir un protocole : la synthèse de l'ester de poire.

2.1 Premier protocole de synthèse

Ester de poire ✍ Daumarie, JFLM 2. Les esters volatils sont souvent utilisés comme additifs alimentaires pour leur odeur fruitée. On veut préparer un ester dont la saveur et l'odeur sont ceux de la poire. Cet ester est l'éthanoate de 3-méthylbutyle. On la dessine au tableau et on la projette.

Synthèse de l'ester de poire L'industriel possède à sa disposition de l'acide éthanoique et du 3-méthylbutan-1-ol. Ils peuvent réagir selon : réaction à écrire. *On aurait pu faire la synthèse à partir de chlorure d'éthanoyle. La réaction serait totale, rapide et exothermique.*

Choix des réactifs Les réactifs sont peu couteux, non dangereux pour l'environnement. Bien qu'ils ne sont pas cancérigènes, l'acide éthanoique est corrosif et le 3-méthylbutan-1-ol est nocif par inhalation. On projette les pictogrammes. On dispose des informations suivantes sur les réactifs :

Espèce	$T_{éb}$ (°C)	M ($gmol^{-1}$)	μ(D)	d (20°C)
Acide éthanoique	117,0	60,0	1,4	1,049
3-méthylbutan-1-ol	130,0	88,2	–	0,815
Éthanoate de 3-méthylbutyle	142,0	130,2	–	0,876
Eau	100,0	18,0	1,86	1,00

(1)

Choix d'un catalyseur Nous réalisons une catalyse acide, avec de l'acide sulfurique, ce qui permet d'activer la réactivité de l'acide carboxylique. Il devient plus électrophile et donc la réaction se déroule plus vite. *On aurait pu utiliser de l'APTS (pKA=-6.5), qui est plus soluble en phase organique, plus couteux et plus dangereux. Contrairement*

à l'acide sulfurique (pKA=-3), il ne présente pas de caractère oxydant et peut avantageusement le remplacer lorsque la solubilité en phase organique est recherchée. De plus, sa base conjuguée l'anion tosylate (TsO-) n'est pas nucléophile ce qui limite les réactions secondaires.

Chauffage à reflux

Intérêt du chauffage Pour accélérer la réaction, il est pertinent de chauffer le milieu réactionnel. Il ne faut pas chauffer trop fort pour ne pas vaporiser les réactifs et produits voire les dégrader chimiquement.

Montage de chauffage à reflux Vidéo `https://youtu.be/HwyMWMJC_5Y?t=9` On montre la vidéo et on le met en schéma au tableau, cf. Bernard.

Avantages du chauffage à reflux On utilise un chauffage à reflux pour éviter les pertes de matière : les vapeurs de solvant et réactifs se condensent sur les parois du réfrigérant et retombent dans le milieu réactionnel. On dit qu'on est au reflux lorsqu'il y a équilibre entre les deux phases : liuqide et vapeur.

Post-traitement
✍ JFLM 2.

Lavage Le lavage à l'eau permet d'éliminer une partie de l'acide éthanoique et de l'acide sulfurique de la phase organique.

Neutralisation des acides La neutralisation de l'excès d'acide éthanoique et de l'acide sulfurique (ou l'acide para-toluène sulfonique si on en a utilisé) par la solution saturée de $NaHCO_3$ produit un dégagement de CO_2; elle ne s'effectue donc pas dans une ampoule à décanter mais dans un erlenmeyer. Pour confirmer la neutralisation de l'acide, il faut vérifier que la phase aqueuse reste basique même après le mélange.

Séchage Pour sécher la phase organique, on utilise du sulfate de sodium. Le sulfate de sodium anhydre s'agrège en presence d'eau. On en ajoute jusqu' avoir des grains libre, pulvérulents sous agitation. *On aurait pu utiliser du sulfate de magnésium, qui est à éviter lorsque le liquide à sécher contient des bases de Lewis (telles que des amines), des complexes de magnésium peuvent se former.*

Vaporisation du diéthyléther On le vaporise sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. La présence résiduelle de l'acide est facilement repérable par une forte odeur de vinaigre.

Caractérisation par spectroscopie IR On le fait dans la partie suivante.

Obsolète : constante d'équilibre de la synthèse de l'ester de poire,
✍ JFLM 2 *Si on a pas le temps, on peut juste le présenter sur schéma et donner le résultat.*

Préparation On suit le protocole. On fait un dosage en préparation en on note le résultat.

Présentation On refait le dosage en retour et on compare le résultat avec celui de la préparation : c'est le même, la réaction est équilibrée. *On fait des approximations (i) volume de mélange négligé (ii) coefficients d'activité égaux.*

Analyse du protocole

- Réactifs : peu couteux, non toxiques et non dangereux pour l'environnement.
- Solvant : pas de solvant, sauf le diéthyléther pour le post-traitement.
- Chauffage : chauffage à reflux
- Durée : 1 heure.
- Energie dépensée : 200 W pour un chauffe-ballon, soit 720 kJ pour 1 heure.

- Produit secondaire : eau, pas de déchet à traiter
- Rendement : limité à 63% car la réaction est équilibrée.

En terme de chimie verte, le protocole est bon : pas de déchets à traiter, pas de solvant à recycler, conditions assez douces, durée raisonnable. La cinétique est correcte, cependant, en terme de rendement, c'est à améliorer.

↓ *L'industriel va donc chercher à savoir s'il existe des moyens d'optimiser le rendement de la réaction.*

2.2 Amélioration de la stratégie par élimination d'eau

Exploitation de la polarité : chauffage au micro-ondes L'eau et l'acide éthanoïque possèdent un moment dipolaire non nul. Il est alors possible de chauffer le milieu réactionnel par micro-ondes. Le principe du chauffage est simple : les micro-ondes produites sont un champ électromagnétique, selon lequel s'orientent les dipôles de molécules polaires. La fréquence du microondes est réglée à 2.45 GHz, qui est la fréquence de vibration des molécules d'eau. Les frictions intermoléculaires qui résultent de l'agitation des molécules d'eau sont à l'origine du chauffage.

Exploitation des températures d'ébullition On remarque que l'eau a la plus basse température d'ébullition. On peut alors chauffer à une température intermédiaire pour vaporiser l'eau. *En fait, pour s'assurer que les autres réactifs ou produits ne s'évaporent pas, il faudrait pouvoir maintenir la température à une valeur inférieure ou égale à 100 °C , ce qui n'est pas possible avec les fours domestiques. On suppose seulement que le temps de réaction est trop court (inférieur à 5 min) pour atteindre une température trop élevée et provoquer la perte de quantités non négligeables de produits ou de réactifs.* L'explication profonde du phénomène sort du cadre de cette leçon, mais la conséquence de l'évacuation de l'eau est que la limite de rendement à l'équilibre peut être dépassée. Le rendement maximal n'est plus limité à 63%.

Bonus : état de transition polaire et facteur préexponentiel L'état de transition de l'estérification est polaire et interagit avec le rayonnement du micro-ondes. Le facteur préexponentiel A de la loi d'Arrehnius diminue par rapport à un chauffage classique.

Protocole retenu ✍ JFLM 2, Daumarie. On présente le protocole suivi, avec les différentes étapes, sur transparent, avec des schémas et des couleurs.

Caractérisation par spectroscopie IR On présente les spectres du Daumarie. On dessine les molécules avec les liaisons pointées en couleur. Dans le produit, on ne voit plus la bande au-dessus de 3000cm-1 caractéristique d'une liaison OH. On voit une bande à 1740cm-1 caractérisitique de C=O, ainsi que C-O à 1200cm-1 d'un ester. *Les deux absorptions a 2929 et* 2969cm^{-1} *correspondent a des vibrations de liaisons C-H où C est un carbone tétragonal.*

Obsolète : synthèse de l'ester de poire au four à micro-ondes
✍ JFLM 2 (Daumarie). *Modification : pour ne pas que le composé brûle, effectuer environ 8 chauffages de 30 secondes à 100 W. On introduit le catalyseur acide sulfurique à la pipette de 1mL pour le dosage en retour. Ouvrir le four et vérifier à l'odeur caractéristique de l'ester formé que la réaction est bien terminée (sinon, une odeur désagréable d'acide éthanoïque persiste).*

Préparation On fait la synthèse. On fait les lavages, le séchage et l'évaporation du solvant. On fait une CCM en préparation au cas où. *Pour sécher la phase organique, on utilise du sulfate de sodium. On aurait pu utiliser du sulfate de magnésium, qui est à éviter lorsque le liquide à sécher contient des bases de Lewis (telles que des amines), des complexes de magnésium peuvent se former.*

Présentation En direct, on relance la synthèse du début au micro-onde, on prépare la CCM en attendant que cela chauffe et on la met dans la cuve. Ne pas l'oublier après !

Caractérisation/contrôle de pureté On s'appuie sur la CCM et on peut montrer un spectre IR.

Rendement On détermine le rendement par pesée. *ou par dosage en retour, comme en I/2.*

Analyse du protocole/de la stratégie de la synthèse de l'ester de poire On compare avec le protocole précédent

- Réactifs : peu couteux, non toxiques et non dangereux pour l'environnement.
- Solvant : pas de solvant !
- Durée : 4 minutes de chauffage au micro-ondes (contre 1 heure avant)
- Chauffage : un microonde a une puissance moyenne de 500 W et donc l'énergie utilisée est 120 kJ, soit 5 fois moins que pour le chauffage à reflux. *La puissance absorbée par le matériau est mal connue et de toute façon beaucoup plus faible que celle émise par le magnéton (500 W).*
- Produit secondaire : eau, pas de déchet à traiter
- Rendement : possibilité d'atteindre un rendement proche de 100%.

3 (Chimio)séléctivité

On présente la réduction de la vanilline par NaBH4 (✍ JFLM 2), on introduit alors la chimiosélectivité. *On ne parle pas de régiosélectivité et la stéréosélectivité.*

3.1 Composés polyfonctionnels

✍ Belin p292 et Durupthy p500

Vanille La vanille est une orchidée dont les fruits produisent l'épice que nous utilisons en cuisine. La production de ses gousses noires et parfumées requiert travail et patience. Le fruit est initialement inodore. Chaque fleur de vanille doit être fécondée à la main. Les gousses vertes sont « tuées » par un bain d 'eau chaude (63°C) de 3 minutes, étuvées pendant 14 h entre des couvertures de laines pour acquérir la couleur noire qu'on connaît en cuisine. Le séchage dure plusieurs semaines et l'affinage dure huit mois.

Vanilline La production mondiale agricole de vanille est de 2000 tonnes par an et n'est pas suffisante pour satisfaire la demande des consommateurs. L'obtention de vanille artificielle s'est rapidement révélée comme un objectif industriel majeur. Heureusement pour les consommateurs et les industriels, parmi les 170 composés aromatiques présents dans la vanille, un seul permet de restituer fidèlement l'arôme de la vanille : la vanilline (nom IUPAC : 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde). Actuellement la plus performante consiste à synthétiser la vanilline à partir du guaïacol (2-methoxyphénol), un produit de synthèse issu de la pétrochimie. **ODG:** La production mondiale de vanilline de l'ordre de 12 000 t par an. La vanilline obtenue est identique au naturel car bien que synthétisée, elle existe dans le milieu naturel. On la distingue ainsi des arômes naturel (comme l'extrait de vanille, qui est obtenu par extraction des gousses de vanille) et des arômes artificiels. *Parmi ces derniers, le 3-éthoxy-4-hydroxybenzaldehyde ou éthylvanilline est largement utilisé dans l'industrie. Bien que plus cher à produire, il a l'avantage d'être quatre fois plus parfumé que la vanilline.*

Groupes fonctionnels de la vanilline La vanilline possède un groupe carbonyle, un groupe hydroxyle, et un troisième groupement méthoxyle, on dit qu'elle est polyfonctionnelle Entourer en couleurs les groupements.

Définition : molécule polyfonctionnelle Une molécule polyfonctionnelle possède plusieurs groupes caractéristiques de nature différente.

On peut donc se poser la question suivante : lors d'une transformation chimique, le réactif transforme-t-il tous les groupes caractéristiques présents sur la molécules ? Pour répondre à cette question, nous allons nous intéresser à la réduction de la vanilline

3.2 Chimiosélectivité

Réaction de la vanilline avec NaBH4

Réduction de la vanilline
✍ JFLM 2 p171 + Belin p292 (attention le Belin c'est l'acétate), un poly très complet http://culturesciences.chimie.ens.fr/nodeimages/images/chapitre3.pdf, voir fiche en+

Réactifs On va faire réagir la vanilline commerciale avec le borohydrure de sodium ou tetrahydruroborate de sodium, NaBH4.

Montage expérimental On commente la diapositive Peser 4 g de vanilline et les introduire dans un ballon bicol de 250 mL. Adapter un refrig érant à eau et une ampoule d'addition isobare. Dissoudre la vanilline dans 30 mL de soude de concentration environ 1 mol/L. Agiter pour obtenir une suspension homogene et refroidir le milieu réactionnel au moyen d'un bain de glace. Ajouter 0,8 g de borohydrure de sodium par petites portions (en trois fois) en maintenant l'agitation. Une fois l'addition terminée, retirer le bain de glace et laisser sous agitation, à temp érature ambiante, pendant 30 min. Refroidir ensuite a 0 °C et ajouter, goutte a goutte, au moyen de l'ampoule d'addition isobare, une solution d'acide chlorhydrique de concentration environ 2.5 mol/L, jusqu'a obtenir un pH voisin de 1. Si aucun solide ne précipite, amorcer la cristallisation en frottant les parois du ballon avec une baguette de verre. Essorer le precipité obtenu sur Buchner et le laver deux fois avec de l'eau glacée. Sécher le solide a l'aide d'un morceau de papier filtre ou dans une étuve. Peser le produit obtenu. Dans un ballon de 25 mL, recristalliser environ 1 g du produit brut obtenu precédemment dans de l'acetate d'éthyle. Essorer les cristaux obtenus sur Buchner puis les sécher à l'aide d'un morceau de papier filtre ou dans une étuve. Peser le produit obtenu.

Rôle de la soude La vanilline (notee HVan) est une molécule organique peu soluble en milieu aqueux. Pour la solubiliser, on la dissout dans de la soude. En effet, les ions hydroxyde peuvent deprotoner la fonction phénol de la vanilline formant ainsi un anion phénolate (noté Van-) soluble en phase aqueuse.

Bonus : réaction avec le solvant ✍ JFLM 2 Un équivalent de BH4 peut en théorie réduire 4 molécules de vanilline. Il est introduit en large excès car il réagit aussi avec l'eau, ce qui justifie le bain eau-glace. *On remarque ici que le borohydrure de sodium est utilise dans l'eau. Contrairement au tétrahydruroaluminate de lithium (LiAlH4), sa réaction acido-basique avec l'eau, bien que thermodynamiquement possible, est lente.*

Rôle du solvant L'ajout d'acide chlorhydrique lors du traitement permet de détruire le borohydrure de sodium en excès, de reprotoner le groupe fonctionnel phenolate de la molécule réduite pour donner l'alcool vanillique souhaite. Peu soluble dans l'eau sous forme neutre, il précipite.

Caractérisation par la 2,4-DNPH La précipitation indique que le composé organique est soit un aldéhyde, soit une cétone. cf. diapo. En testant sur le produit, on voit que le groupement aldéhyde n'est plus là : il a réagit.

Bonus : caractérisation par CCM L'alcool synthétisé peut créer des liaisons hydrogène avec les atomes de la surface des grains de silice. Il migre donc moins que l'aldéhyde de départ.
Caractérisation par spectre IR ✍ JFLM 2. C'est redondant avec la première partie mais c'est le plus efficace pour identifier les fonctions. On montre les spectres des composés obtenus. On retrouve les CH. Une bande C=O a disparu et une bande OH est apparue (son nombre d'onde est plus élevé que le OH aromatique qui peut faire une liaison intramoléculaire, ce qui diminue son nombre d'onde).

Bonus : caractérisation par RMN C'est en slide annexe.

Réduction dans la vanilline On voit donc que seul le groupe aldéhyde a réagi, réduit en alcool. Le produit est alors l'alcool vanillique ou 4-(hydroxyméthyl)-2-méthoxyphénol. On projette l'équation.

Définition : réactif chimioselectif, réaction sélective Un réactif est dit chimiosélectif s'il ne transforme, dans des conditions données, qu'un seul groupe caractéristique d'une molécule polyfonctionnelle. La réaction associée sera dite sélective. *C'est la seule sélectivité qu'on présente, la seule au programme de TS.* La sélectivité d'une réaction dépend aussi des conditions expérimentales (température, solvant).

3.3 Activité sur les procédés Boots et BHC de fabrication de l'ibuprofène.

✍ Microméga, Culturesciences Ibuprofène, Belin p270
Ibuprofène L'ibuprofène *(RS)-2-(4-(2-méthylpropyl)phényl) propanoïque)* est un analgésique (anti-douleur) et anti-inflammatoire en vente libre et très utilisé (**ODG:** environ 13 000 tonnes par an) [formule topologique] *L'ibuprofène fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS. L'action analgésique et anti-inflammatoire de*

l'ibuprofène repose sur l'inhibition de la synthèse des médiateurs chimiques de la douleur et de l'inflammation. L'ibuprofène présente à ce jour une contre-indication chez l'enfant de moins de 15 ans : il ne doit pas être utilisé en cas de varicelle ou de suspicion de varicelle.

.

Procédé Boots La molécule a été découverte par la société Boots dans les années 1960, qui a breveté une synthèse en 6 étapes, qui a longtemps été la méthode de choix pour la production industrielle. Cette synthèse a permis de produire annuellement des milliers de tonnes d'ibuprofène mais elle s'est accompagnée de la formation d'une quantité encore plus importante de sous-produits non utilisés et non recyclés qu'il a fallu détruire ou retraiter. *La synthèse originale débute par l'acylation selon Friedel-Crafts de l'isobutylbenzène. La réaction avec le chloroacétate d'éthyle (réaction de Darzens) conduit à l'*α,β*-époxyester qui est hydrolysé et décarboxylé en l'aldéhyde. La réaction de cet aldéhyde avec l'hydroxylamine conduit à l'oxime, qui est converti en nitrile, lequel est hydrolysé en l'acide désiré. La quantité de sous-produits formés est importante, liée en grande partie à la mise en œuvre de réactions stœchiométriques.*

Un moyen d'obtenir des étapes plus sélectives est d'utilisés des catalyseurs métalliques.

Procédé BHC Dans les années 1990, la société BHC à mis au point un procédé "vert", en 3 étapes seulement, catalysées et sans déchet. c'est à dire reposant sur les principes de la chimie verte : une chimie qui réduit la pollution à la source et qui est plus respectueuse de l'environnement. *Après une réaction d'acylation analogue, mais catalysée par l'acide fluorhydrique (qui est recyclable), l'hydrogénation catalysée par le nickel de Raney (cf. Nickel) conduit à l'alcool qui est soumis à une réaction de carbonylation catalysée par le palladium.*

Sélectivité dans le procédé BHC La synthèse est sélective. Dans l'étape de dihydrogénation sur Nickel de Raney, seul C=O a été hydrogéné et pas les doubles-liaisons aromatiques.

Application pour la comparaison des procédés Les calculs sont sur diaporama Le calcul de l'économie d'atomes (EA) donne 40 % pour la synthèse imaginée par Boots, et 77.4 % pour la synthèse de BHC. Pour Boots, avec 13 000 tonnes d'ibuprofène produites par an, cela représente près de 20 000 tonnes de déchets ! Pour BHC, cela ne représente qu'environ 4 000 tonnes !

Valorisation de l'acide éthanoique De plus, le seul sous-produit de la synthèse pas BHC est l'acide éthanoique qu'on peut valoriser. C'est en particulier un précurseur de l'acide éthanoïque $CH_3COOCH = CH_2$ dont le polymère est utilisé pour fabriquer des peintures et des adhésifs. De plus, il a été utilisé dans cette leçon pour synthétiser un ester de poire/banane, qui permet de réaliser de délicieux bonbons au goût on ne peut plus naturel.

Conclusion sur la comparaison des procédés La nouvelle voie de synthèse est beaucoup plus efficace que la voie traditionnelle : le nombre d'étapes est réduit, la quantité de sous-produit est considérablement réduite, de plus l'unique sous-produit formé est valorisé. Cependant, le procédé vert coûte certainement cher à cause des catalyseurs utilisés (Pd, Ni), et il faut utiliser de l'acide fluorhydrique (très toxique, complexe le calcium des os et les rend inactifs). *Ce procédé vert produit moins de déchets, donc nécessite moins de retraitement. De plus, les coûts sont réduits, ce qui intéresse aussi les industries. Les procédés verts sont donc conçus pour être à la fois respectueux de l'environnement et économiquement viables.*

On voit donc que la notion de sélectivité est centrale dans l'élaboration d'un protocole, que ce soit dans le choix des réactifs ou des conditions expérimentales, voyons comment procéder quand on ne peut a priori pas trouver de réaction sélective.

4 Protection, synthèse peptidique

4.1 Nécessité de la protection en synthèse peptidique

✍ Hachette p496 + Belin p294 + Clayden p650 pour les compléments théoriques et les détails. Faire une présentation très visuelle avec plein de couleurs comme dans le Hachette, en partie sur transparents.

Protéines, exemple de l'ocytocine Les protéines, à la base du vivant, sont des chaînes de plusieurs centaines d'acides aminés. L'ocytocine (du grec "ocy" rapide et "tocine" pour accouchement) est une hormone qui intervient dans le déclenchement de l'accouchement chez la femme et la montée du lait. C'est la première hormone synthétisée en 1953 .*Elle est habituellement synthétisée par le cerveau.*. Elle est formée d'une chaine de neuf acides aminés. *D'autres exemples : protéines enzymatiques (enzymes) qui catalysent les réactions chimiques de synthèse et de dégradation nécessaires au métabolisme de la cellule, conditionnement de l'ADN (histones), moteurs moléculaires qui permettent la*

mobilité (myosine), rôle structurel du cytosquelette ou des tissus (actine, collagène).

Acides α-aminés On appelle acide aminé une molécule polyfonctionnelle qui contient un groupement acide carboxylique et un groupement amine. Lorsque la fonction amine est liée au carbone de l'acide carboxylique (en α), on parle d'acide α-aminé. Exemple : Alanine et glycine, qu'on retrouve dans l'ocytocine. On fait un dessin coloré de l'analine et de la glycine, style Clayden (en capture) et on les montre sur l'ocytocine.

Bonus : acide aminé essentiel Un acide aminé essentiel ne peut être synthétisé de novo par l'organisme (généralement humain) ou qui est synthétisé à une vitesse insuffisante, et doit donc être apporté par l'alimentation, condition nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme.

Liaison peptidique La liaison amide C-N qui assemble les acides α-aminés au sein d'un protéine est appelée liaison peptidique. Exemple : dipeptide Ala-Gly. On dessine Ala-Gly en couleur en légendant la liaison. C'est dommage, l'enchaînement Ala-Gly ne se retrouve pas dans l'ocytocine

Procédé Merrifield Les peptides sont obtenus par condensation de plusieurs acides α-aminés. L'ordre d'enchainement de ces acides α -aminés est fondamental. Le procédé proposé par R. B. MERRIFIELD (prix Nobel en 1984) utilise un support polymère qui permet d'enchainer sans ambiguité les différents acides α-aminés. Le principe est de construire, acide α-aminé par acide α-aminé, la chaîne peptidique dont une extrémité est attachée au polymère insoluble.

Problématique On veut synthétiser une chaine peptidique avec un enchainement Ala-Gly. Si nous voulons que le groupement $-CO_2H$ de la glycine réagisse avec le groupement $-NH_2$ de l'analine. Mais il peut y avoir plusieurs produits à cause des groupements $-CO_2H$ et $-NH_2$ libres des autres extrémités. En tout, il peut y avoir 4 produits : Ala-Ala, Ala-Gly, Gly-Ala, Gly-Gly. Pour cette raison nous devons développer une stratégie : la protection, qui consiste à remplacer provisoirement un groupement qu'on souhaite préserver par un autre groupement.

Groupe protecteur Un groupe protecteur est un groupe caractéristique, volontairement créé dans un composé polyfonctionnel pour bloquer la réactivité d'une de ses fonctions.

Critères de bon groupe protecteur Le groupe protecteur doit réagir de manière sélective avec la fonction à protéger, être stable lors des réactions suivantes et pouvoir être enlevé/déprotéger facilement. La protection/déprotection introduit deux étapes supplémentaires dans la synthèse et donc doivent se dérouler avec des bons rendements.

↓ *On peut appliquer cette notion de protection avantageusement lors d'une synthèse peptidique.*

4.2 Application à la synthèse peptidique

Principe de la protection en synthèse peptidique ✍ Clayden et Belin. Pour empêcher les réactions non voulues d'avoir lieu, on va protéger les groupes correspondants. Pour ce faire on utilise une réaction chimio-sélective sur chacun des acides aminés. Idéalement, on veut que la déprotection se fasse dans des conditions différentes, pour choisir dans quelle direction allonger la chaîne peptidique.

Protection du groupe amine On protège l'amine par le chlorure de benzyloxycarbonyle pour former une amide.

Protection du groupe carboxyle de la fonction Ala On protège le groupe carboxyle de la fonction Ala par transestérification, pour former un ester, par exemple avec du phénylméthanol *ou mieux, tert-butylester (✍ Clayden).*

Réalisation de la réaction principale On peut alors réaliser la réaction voulue qui cette fois-ci sera elle aussi sélective, ayant au préalable activé le site voulu. Finalement il faut déprotéger les fonctions.

Déprotection pour la glycine ✍ Clayden On peut reformer l'acide carboxylique à partir de l'ester par hydrolyse. Ici, on fait une hydrolyse acide. *On ne fait pas de saponification ici, sûrement à cause de l'encombrement stérique du groupe protecteur. Il faut faire une SN1 en milieu acide. Par exemple, l'encombrement stérique est tel que l'hydrolyse basique du tert-butylester ne permet pas de retrouver l'acide carboxylique. Il faut faire une hydrolyse acide, qui passe par un carbocation, au lieu d'une attaque par une base.*

Déprotection de l'analine On déprotège par clivage par hydrogénolyse sur Pd ou avec un acide fort HBr+AcOH.

Bonus : catalyse enzymatique dans la synthèse de l'aspartame Le problème majeur de cette voie de synthèse de l'aspartame est son faible rendement, environ 50%. Cette synthèse est coûteuse et du point de vue énergétique. La voie enzymatique quant à elle permet l'obtention de la molécule cible sans recourir aux étapes de protection et de déprotection. Elle est réalisée à 37 C à pH=7,5 à l'aide de l'enzyme thermolysine ce qui la rend peu cher d'un point de vue énergétique comparé à la voie précédente. Le rendemenent est alors de 95%.

Conclusion

Proposer un protocole est une démarche complexe qui résulte de compromis. Comme nous l'avons vu dans le cadre du paracétamol, cette démarche vise à maximiser le rendement en s'appuyant sur la sélectivité des réactions chimiques, mais aussi des phénomènes physiques (extraction, purification...). Pour mettre en place une stratégie de synthèse, le chimiste doit composer avec la dangerosité des produits, le respect de l'environnement et enfin du coût économique de chaque étape de synthèse.

Ouverture : régiosélectivité On parle de régiosélectivité dans le cas où plusieurs sites identiques d'un réactif peuvent subir la réaction. Parexemple, pour la synthèse du BHT, qui est un conservateur alimentaire/cosmétique, on va faire une substitution sur l'un des atomes de carbone du cycle du paraméthylphénol. Or, il y a 4 sites possibles a priori. Si une réaction donne préférentiellement certains régioisomères, elle sera dite régiosélective. C'est le cas dans la synthèse du BHT, où la réaction avec le 2-méthylpropan-2-ol donne préférentiellement une substitution sur les sites en ortho du groupe phénol. *On a aussi la nitration du toluène comme exemple, ou les réactions organo-lithiens vs organo-magnésiens vs organo-cuprates lithiés sur les alpha-énones (cétones avec une double liaison en alpha) : dans l'ordre addition 1-2, mixte, et 1-4.*

Ouverture : stéréosélectivité et thalidomide Le thalidomide3 est un médicament utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux, notamment chez les femmes enceintes. Or il a été découvert qu'il est à l'origine de graves malformations congénitales. La thalidomide possède un centre stéréogène. La forme R protège contre les nausées, l'autre a des effets tératogènes (provoque des malformations). Néanmoins, les deux formes pouvant se convertir l'une en l'autre dans une étude d'hommes in vivo, l'effet tératogène n'aurait probablement pas été évité pour les femmes en n'administrant qu'une seule des deux formes.

I/ Stratégie de synthèse 1) Position du problème et contraintes. Produit secondaires, solvant, durée. Illustration sur la synthèse de l'ibuprofène : nombre d'étapes (6 vers 3) valorisation des produits secondaires (acides acétiques), solvant, durée.

2) Isoler, purifier et analyser. Présentation de différentes techniques.

II/ Exemple illustratif 1) Analyse critique du protocole : solvant, coût énergétique de chauffage, valorisation des sous-produits. 2) Sélectivité. Molécule polyfonctionnelle. Chimiosélectivité.

III/ Sélectivité et synthèse des polypeptides. 1) Problématique : plusieurs possibilités de produits. 2) Protection de fonction.

Alternative : I/ illustrer sur la synthèse de l'acétate de vanilline. II/ réduction de l'acétate de vanilline susmentionné par NaBH4.

Ouverture sur la chimie verte

- Jury : aborder la notion de protection, discussion autour de "la chimie verte" (toxicité des produits, économie d'atomes), la notion de sélectivité est apparue en 2016, régiosélectivité, comparaison entre deux protocoles.
- Plan 2017.. Etudier différentes parties d'un protocole et leur but puis en parlant de considérations économiques, de chimie durable et sécurité. II/ Illustrer la réaction de réduction par NaBH4 de l'acétate de vanilline (Belin) pour introduire la notion de sélectivité. III/. Ma dernière partie était sur la synthèse peptidique.
- Il faut un calcul de rendement.

Compléments/Questions

Questions

- Avantage/différence entre paracétamol et aspirine ?
- Eluant moins toxique que le cyclohexane ? On peut prendre un mélange acétone-éthanol 98/2.
- Pour la ccm, faire les dilutions des solides avant, et faire des test de ccm afin d'éviter d'avoir des taches trop/pas assez concentrées.

- Comment choisir un solvant pour dissoudre un solide pour faire la CCM ? Utiliser l'éluant.
- Conclusion ne pas reprendre le plan de la leçon.
- Il faut analyser le protocole, justifier les choix, donner les quantités de matières (et justifier)
- Qu'est ce qu'un acide aminée essentiel ? Quelle est leur forme dans le vivant ?
- Comment obtenir l'acétate de vanilline à partir de la vanilline ?
- Comment protéger une fonction carbonyle ? N
- aBH4 réagit-il avec l'éthanol le solvant ?
- Comment s'appelle une extraction liquide-liquide avec de l'eau saturé en NaCl ? A quoi cela sert-il ? Relargage. Quelles sont les impuretés que l'on récupère ?
- Quelles sont les principes de la chimies verte ? Comment les applique-t'on lors des synthèses ?
- Types de sélectivité et exemple ? Autres types que énantio et diastéréosélective ? Régiosélectivité.
- Quelle est l'importance des synthèse énantiosélectives ?
- Pouvez-vous réécrire la réaction d'estérification ? Pourquoi une simple flèche ? C'est quoi une réaction équilibrée ? Pouvez-vous remontrer comment vous déterminez le réactif limitant ici ?
- **Chimie verte** Qu'est ce que l'économie d'atome ? Pouvez vous donnez un exemple ? Cas où il vaut 1 ? De quand date les principes de la chimie verte ? Qui les a écrit ? Dites dans la leçon à quels moments ils auraient pu apparaître. Exemple d'économie d'énergie ? Lien entre le chauffage et le rendement ? Quand est-ce que chauffer augmente le rendement ?
- A quel classe est adaptée votre leçon ? (j'ai dit TS) Quelle notion est apparue dans les premières étapes de l'estérification ? (mésomérie) A quel classe est adaptée votre leçon ? (j'ai dit TSTL...)
- *Différence entre double flèche et double demi-flèche* entre deux états intermédiaires d'un mécanisme ? La double flèche indique que la réaction peut se faire dans les deux sens (avec des vitesses pas nécessairement égales). La double demi-flèche indique un équilibre (vitesses égales).
- **Autour des acides** Différences d'utilisation entre H2SO4 et APTS pour la catalyse ? En quoi la solubilité de ces espèces peut elle jouer ? Dans quelle condition utilise-t-on de l'APTS d'habitude ?
- Dans la protection d'une fonction, quelles caractéristiques doit avoir le réactif protecteur ? Dans l'exemple que vous avez donner (molécule avec cétone et ester où on protège la cétone par un diol) dans quelles conditions se fait la protection ? (catalyse acide) Cela ne peut-il pas poser un problème avec la fonction ester ?
- **Séchage** Pour sécher la phase organique, vous avez utilisé du sulfate de sodium, pourquoi ce choix ? Autres choix possibles ? (sulfate de magnésium) Quand est-ce qu'on utilise l'un ou l'autre ? Lorsque le liquide à sécher contient des bases de Lewis (telles que des amines), des complexes de magnésium peuvent se former.
- Comment auriez vous pu caractériser votre produit ?
- Quelles sont les conditions sur les températures d'ébullition pour faire une distillation fractionnée ? Pourquoi a priori les températures d'ébullition sont dans cet ordre pour les molécules présentées ?
- Sur le réfractomètre, à quoi sert l'alimentation en eau ? On écrit les indices de réfraction nD20 avec D en indice et 20 en exposant, que veut dire le 20 ? température. Et le D ? raie D du sodium.
- C'est quoi le diagramme binaire du mélange eau-cyclohexane ? Vous avez mis de l'APTS plutôt qu'un autre acide, pourquoi ? C'est quoi un acide plus puissant ? Pourquoi l'APTS est plus fort ? C'est combien le premier pKa de l'acide sulfurique ? Lors de l'extraction liquide-liquide, il y a eu un dégagement gazeux, c'est quoi ? Pourquoi le carbonate de sodium anhydre assèche-t-il le produit ? Quel type de réaction peut nécessiter la protection que vous avez réalisée ? Où est le site électrophile de la fonction cétone ? et ester ? Quel est la plus électrophile des deux fonctions ? Pourquoi ? Quel est l'intérêt d'utiliser un diol pour cette protection ? Est-ce que le fait de former un cycle a une influence ?
- Est-ce que vous connaissez le nom de la réaction de formation de la chalcone que vous avez effectuée ?

Commentaires

Prérequis : fonctions de chimie organique. Spectroscopie.
Mettre les pictogrammes de sécurité des produits.
Mettre un thermomètre dans le milieu.
On peut supposer que la leçon séparation, purification, contrôle de pureté a été faite avant. Et alors insister plus sur la sélectivité.

Extraction et analyse

Isolement

Solide	**Liquide**
Cristallisation	*Extraction Liquide-Liquide*
On diminue la solubilité en abaissant la température. On filtre, on lave et on fait sécher	On utilise un deuxième solvant non-miscible avec le premier qui solvate mieux notre produit d'interet et pas trop le reste. Agitation et ampoule à décanter font le travail. On évapore le solvant.

Purification

Solide	**Liquide**
Recristallisation	*Distillation (fractionnée)*
On redissout à chaud dans un solvant dans lequel les impuretés sont solubles et où le produit n'est pas soluble à froid, dans le minimum de solvant, et on laisse refroidir lentement puis filtration	On utilise l'azeotrope du mélange produit/solvant pour faire en sorte de n'évaporer que le produit.

Analyse

Solide	**Solide-Liquide**	**Liquide**
Point de fusion	CCM, spectres UV-Visible, IR, RMN	Point d'ébullition et densité

Passage : Simon Jeanne

Plan :

prérequis : base de la chimie organique, équilibre chimique, avancement, cinétique. I)Synthétiser le produit voulu. A) Protocole de synthèse. On explique le principe d'une synthèse en chimie organique et des sens des flèches, réactif principal, secondaire, solvant, produit d'intérêt, produit secondaire. On parle des processus de protections de fonction, à chaque fois sur des exemples simple en une seule étape. On fait la synthèse de la vanilline dans la soude, cf TP, avec schéma au tableau. On fait l'expérience de test de pureté au banc Koffler en direct. On discute ensuite du coût de fabrication, de la dangerosité, du temps de fabrication, du rendement, l'objectif est d'optimiser le le processus. II)Optimiser une synthèse. A) Impact écologique. On explique les règles de la chimies vertes, et on les projettes au tableau. On développe la stratégie d'économie d'atome, et le fait de produire des sous-produit valorisable, comme l'acide acétique que l'on a produit avec la vanilline. On donne un autre exemple de produit valorisable. B)Améliorer le rendement. On joue sur des paramètres thermodynamique et sur les quantités à l'état initiale, on fait un code python (cf page de Simon) super top qui démontre la minimisation du rendement si on veut un bout cout économique ou un bon cout écologique ! !

Questions :

- Comment est définit le rendement ?

Passage : Valentin

Niveau : Terminale, prérequis : quotient de réaction, critère d'évolution spontanée, montage à reflux, catalyseur, estérification, polynôme du second degrés.

Plan :

Introduction : Production de l'ibuprofène. Comment réaliser une synthèse efficacement ?

I)Élaboration d'une synthèse.

A)La synthèse.

On donne la définition d'une synthèse : transformation d'une espèce chimique à partir d'une espèce plus simple. Le chimiste doit choisir les réactifs approprié, le solvant et le catalyseur. Il doit aussi choisir les paramètres expérimentaux (T,P,temps de réaction) et le montage à utiliser. Le but est de trouver tout les paramètres optimaux.

B)Chimiosélectivité.

Lors de la synthèse les molécules peuvent posséder plusieurs groupes fonctionnels et on les appelle molécules polyfonctionelle. On donne des exemples avec des acides aminée. Il existe des réactifs qui ne réagissent avec qu'un seul type de groupe fonctionnel, il s'agit d'un r"actif chimiosélectif. On donne l'exemple de la vanilline avec le $NaBH_4$, mais avec de l'eau c'est un autre produit. On voit donc que l'on doit protéger certaines fonction avant réactions. C)Protection de fonction. La protection de fonction permet à un groupe fonctionnel d'être protégé lors d'une synthèse utilisant un réactif non chimiosélectif. On donne un exemple, celui de la glycine et de l'alamine. Pour obtenir seulement un produit, il existe un protocole en quatre étapes : production de la fonction amine, protection du groupe carbonyle, mise en contact des espèces protégé, déprotection donc 2 transformation pour obtenir le produit final.

II)Estérification.

C'est la formation d'un ester par la réaction entre un alcool et un acide carboxylique, de l'eau est aussi produite. Il y a différentes façon de former un ester : il y a le montage à reflux ou le montage de Dean-Stark. A)Montage de Dean-Stark. on présente le montage sur diaporama, et on expliqer à l'oral le rôle de chaque élément, on s'attarde sur le collecteur. On fait donc l'exemple avec un solvant type cyclohexane.

B)Comparaison avec le montage à reflux.

Le but est de comparer en premier les rendements type $\eta = \frac{m_exp}{m_th}$. où m_th est supposé pour une réaction totale et sans pertes. On fait le montage à reflux avec 0.1 mol d'acide éthanoïque je crois. On montre juste l'étape de lavage et de séchage. ON explique pourquoi on fait plusieurs lavage, et le rôle de chaque étape (mélanger,dégazer). On récupère les phases aqueuses et organique. Le séchage se fait à l'hydrogénocarbonate de sodium. Arès manipulation on pèse $m_{exp} = 8.4g = 6.45.10^-2$ et un rendement de $\eta = 64.5\%$. pour un $m_th = 0.1mol$. L'estérification est une réaction très lente, limitée par l'hydrolyse de l'eau. On fait une ouverture sur la chimie verte en conclusion.

remarques/commentaires :

- La partie expérimentale est un peu longue dans la leçon ? Surtout qu'on est à l'arrache constamment.
-

questions :

- Prérequis : acides aminés ? En terminale mais limite quand on introduit la nomenclature.
- Position de cette leçon dans l'année ? Fin d'année, c'est un bilan de ce qu'on a vu !
- Dans ce chapitre, il y a mention des polymères. On aurait pu en parler ? Oui mais délicat quand même d'en parler, à la limite quand on parle d'acide peptidique.
- Schéma de synthèse, que précise-t-on en plus en général (par rapport au schéma du diapo ?) Solvant, temps total réaction, rendement.
- Si on a deux fonctions identiques, est ce qu'on va toujours avoir réaction sur les deux fonctions identiques ? Dépend de l'environnement chimique de la fonction en question. On attend de discuter sur les gènes stériques.
- Question sur la réduction de la vanilline. Conditions pour hydogéner le cycle aromatique avec H_2 ? Plutôt conditions très dures, haute température et pression (100 bars !).
- Intérêt de faire la réaction entre plusieurs acides aminés ? Faire des peptides, utile dans le corps humain. Combien de possibilités différentes ? En fait 64 possibilités mais redondants donne 21 acides aminés. Dans une protéine, il y a plusieurs centaines d'acides aminés. C'est donc important d'avoir un bon rendement pour multiplier ces réactions.
- Conditions d'estérification ? Solvant doit être moins dense que l'eau et non miscible. Autres conditions ? Température d'ébullition doit être pas trop grande.

- Intérêt d'avoir fait un lavage ? La deuxième étape où on met l'hydrogénocarbonate suffit ! Un seul lavage en live aurait suffit !
- Après avoir séché la phase organique, on avait quoi ? Ester + solvant organique (en fait non askip il y en avait pas ds le montage à reflux ! !). Du coup on est pas sur du contenu du produit final, il aurait fallu caractériser.
- Attention, il faut toujours sécher le solvant car on a toujours une petite solubilité de l'eau dans l'éther par exemple (14 ppm).
- Estérification propice à un tp ? Oui, synthèse d'un ester odorant : banane ou poire. Il faut quand même une hotte, les réactifs sont pas super dangereux mais un peu irritant et corrosif (cf Pascal).