

LC-09-Elaborer des stratégies en synthèse organique

24 novembre 2021

Guillaume Deplus et Maud Viallet

Pré-requis

- Chimie organique : fonctions chimiques et formule topologique
- Équilibre chimique : rendement
- Cinétique chimique
- Acide-Base, titrage

Niveau

Terminale générale

Table des matières

1	Introduction	2
2	Synthèse d'une molécule cible - problème de sélectivité	2
2.1	Chimiosélectivité	2
2.2	Protection de fonctions	3
2.3	Vers des synthèses plus complexes : l'exemple de l'aspartame	4
3	Optimisation des conditions opératoires pour la synthèse	5
3.1	Modification de la vitesse de la réaction	6
3.2	Déplacement d'équilibre	6
3.3	Manip - estérification de l'acide acétique avec l'éthanol	7
4	Conclusion	8
5	Remarques et questions	8

1 Introduction

Il s'agit tout d'abord de contextualiser un peu l'intérêt de la chimie organique pour comprendre pourquoi ce pan de la chimie revêt une importance si grande dans la vie de tous les jours. On peut donner quelques intérêts clés :

- La création de nouvelles molécules qui peuvent avoir des applications diverses : médicaments, composés électroniques, carburants...
- Trouver des moyens de synthétiser des espèces chimiques présentes en quantités limitées dans la nature à partir d'autres molécules, elles plus abondantes. Ceci touche alors aux questions de développement durable.
- On peut aussi citer l'étude de systèmes à plus petite échelle (par modélisation en laboratoire donc) et comprendre comment et pourquoi ils se transforment selon les réactions étudiées : ceci pourvoit de nombreuses pistes d'interprétation aux biologistes.

Cette leçon s'appuie sur plusieurs pans du programme déjà étudiés en classe et s'inscrit donc dans une fin d'année d'élève de terminale. Ils auront donc déjà des bases de chimie organique : fonctions chimiques et formule topologique. Ceci me permettra de développer les fondements de stratégie en synthèse organique : **sélectivité des réactions** et la notion fondamentale de **protection de fonction**. Je suppose aussi que les élèves ont déjà abordé la chimie d'oxydo-réduction, dans le but d'introduire un tel exemple en chimie organique. Dans un second temps, on insistera sur les méthodes que l'on peut mettre en place pour optimiser les synthèses :

- Cinétique des réactions (on supposera donc le cours de cinétique chimique déjà donné)
- Équilibre chimique et rendement des réactions

Enfin, pour obtenir une donnée quantitative sur une valeur de rendement, on supposera maîtrisées les notions d'acidobasicité puisqu'un titrage sera effectué. Si la notion de chimie verte ne sera pas explicitement abordée en tant que partie à part entière, je ferai référence à ses enjeux en cours d'exposé.

Transition

Commençons donc tout d'abord par comprendre comment on peut aboutir à une molécule d'intérêt fixe à l'aide d'un protocole expérimental

2 Synthèse d'une molécule cible - problème de sélectivité

2.1 Chimiosélectivité

Être capable de synthétiser la molécule que l'on souhaite est capitale puisque :

- on diminue les pertes de réactifs
- on évite des sous-produits indésirables qui sont souvent difficiles à traiter (polluants, dangerosité...)

On commence par présenter une réaction qui transforme un **aldéhyde** et un **ester** en un **alcool** (voir figure 1). Il s'agit d'une réaction de **réduction**, dont le fonctionnement est complètement analogue à celui vu auparavant en chimie des solutions avec des couples Oxydant - Réducteur. On ne précisera pas ici les équations de demi-réactions plus complexes en chimie organique.

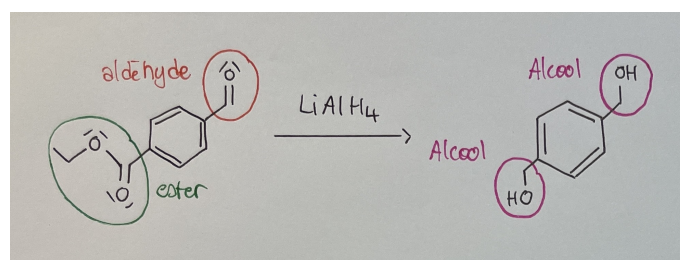


FIGURE 1 – Réduction par LiAlH_4

Cette réaction n'est pas **sélective** car les deux fonctions sont réduites en alcool.

Sélectivité

Une réaction est dite **sélective** quand, pour plusieurs produits possibles, elle en forme un préférentiellement ou exclusivement devant les autres

Avec cette définition, on comprend alors bien que des réactions sélectives, sans produits parasites sont très intéressantes. Pour profiter de cette sélectivité, on peut changer le réactif et utiliser NaBH_4 qui ne **réduit** pas les esters (Figure 2). Quand on dit "réduit" ici, on entend donc lui faire prendre part à une réaction de réduction.

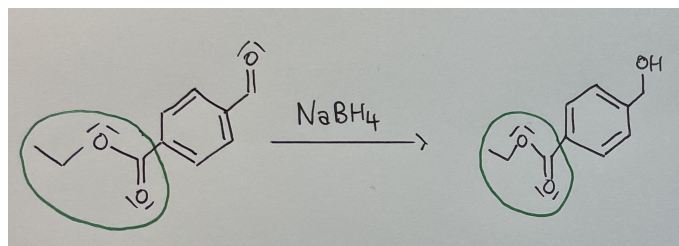


FIGURE 2 – Réduction par NaBH_4

On peut dire que NaBH_4 est chimiosélectif de l'aldéhyde par rapport à l'ester.

Chimiosélectivité

Une molécule est **chimiosélective** quand elle réagit préférentiellement ou exclusivement avec une fonction chimique plutôt qu'une autre.

Transition

Au vu de ces deux réactions, on peut alors se demander s'il est possible de réduire la fonction ester sans pour autant toucher à l'aldéhyde. Pour ce faire on va devoir **protéger** cette fonction avant de réduire l'ester en alcool.

2.2 Protection de fonctions

On peut pour commencer donner une définition claire de la notion de **protection** pour bien comprendre quelle va être la démarche par la suite.

Protection de fonction

Transformation **réversible** d'une fonction chimique en une autre qui n'est pas ou peu réactive vis à vis des transformations qui suivent.

Notre stratégie de synthèse à adopter pour ne réduire que l'ester va donc être la suivante :

- Protection de la fonction aldéhyde
- Transformation de l'ester en alcool via LiAlH_4
- Déprotection de la fonction aldéhyde

Attention, dans ces étapes de protection, réalisées sur des molécules **polyfonctionnelles** (c'est-à-dire qui comportent plusieurs fonctions chimiques), il faut s'assurer que l'on ne modifie pas de manière irréversible les autres fonctions. Le protocole est alors présenté figure 3.

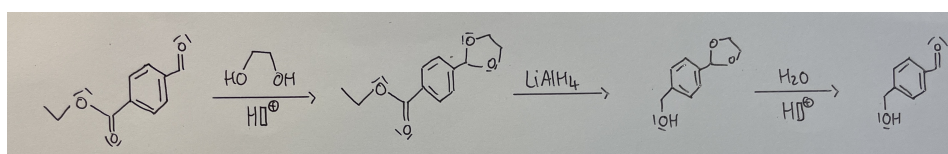


FIGURE 3 – Protocole de réduction de l'ester sans toucher à l'aldéhyde

Transition

On a donc vu ici quelques méthodes pour synthétiser la molécule d'intérêt en tenant compte des réactions possibles et de leurs sélectivités. Il va alors être intéressant de comprendre comment ces idées s'inscrivent dans un protocole de synthèse plus complet : on va prendre pour exemple celui de l'aspartame.

2.3 Vers des synthèses plus complexes : l'exemple de l'aspartame

On projette ici les bilans au vidéo-projecteur

Pour un peu de contexte, l'aspartame est une molécule très utilisée dans l'industrie pour son fort pouvoir sucrant (c'est un édulcorant) pour un apport calorique limité. C'est ce qui est notamment utilisé dans les sodas 0% (ce qui ne veut pas pour autant dire qu'ils sont bons pour la santé!).

Une première voie de synthèse est présentée figure 4. Comprendre le mécanisme complet n'est **pas** important. Ce qu'il y a à retenir, c'est que, à chaque étape de synthèse que l'on réalise, on perd une partie des réactifs qui ne sont pas complètement transformés en le produit d'intérêt. Donc pour des étapes qui ont séparément un bon rendement, le rendement final peut être peu satisfaisant : ici de 52 %.

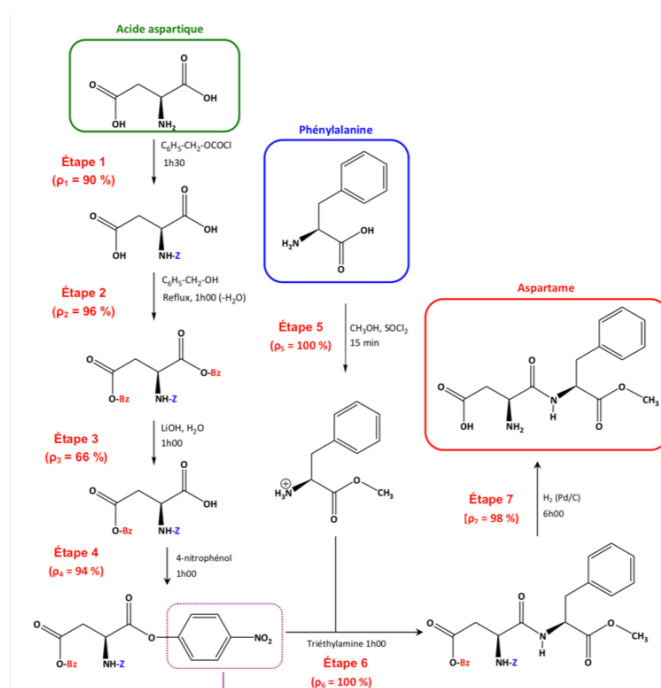


FIGURE 4 – Une première voie de synthèse de l'aspartame - source Eduscol

Outre l'optimisation de la sélectivité des réactifs sur chaque étape de synthèse, une autre possibilité peut être de changer la stratégie de synthèse : envisager une séquence de réaction en diminuant drastiquement le nombre d'étapes. La voie de synthèse présentée ici (figure 5) possède un rendement de 95%. Il faut donc bien retenir qu'il n'y a pas qu'une seule solution pour la synthèse d'une molécule organique : si on a une solution, rien ne garantit qu'elle soit la meilleure!

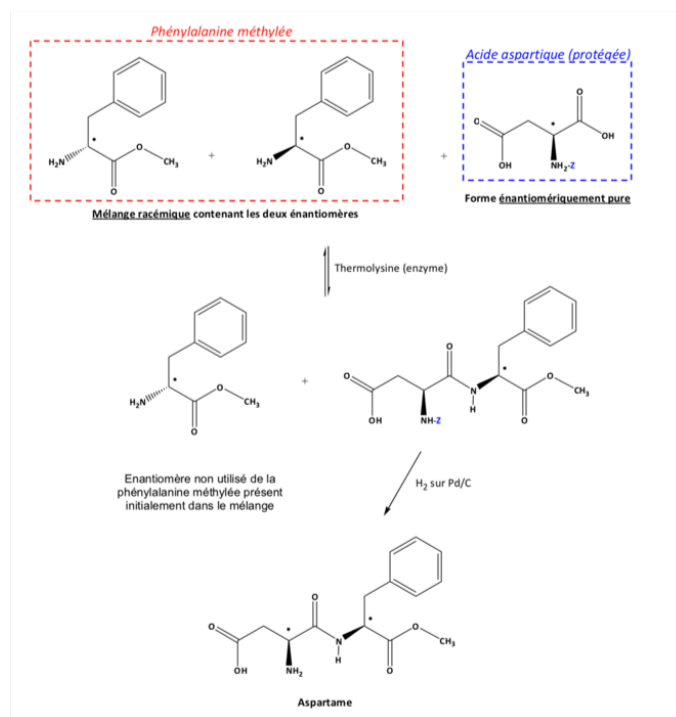


FIGURE 5 – Synthèse industrielle de l'aspartame - source Eduscol

Transition

On a vu l'importance que revêtait le rendement d'une synthèse organique quand on a un protocole de synthèse en plusieurs étapes. Optimiser chacune d'entre elles devient alors capital pour un industriel qui souhaite pouvoir commercialiser par exemple un médicament.

3 Optimisation des conditions opératoires pour la synthèse

Nous allons dans cette partie discuter de deux axes principaux d'optimisation des synthèses organiques :

- la **cinétique** des réactions qui doit être rapide - pour pouvoir produire beaucoup en un temps raisonnable. En optimisant la vitesse, on peut passer d'un temps caractéristique d'une semaine à une heure pour une même synthèse ;
- le **rendement** de la synthèse - pour économiser la quantité de réactifs à introduire pour obtenir une même quantité de produits.

Pour cette étude, on va considérer une réaction d'**estérification**, c'est à dire de la transformation d'un acide carboxylique en un ester. Elle va nous suivre tout du long. La réaction est présentée figure 6.

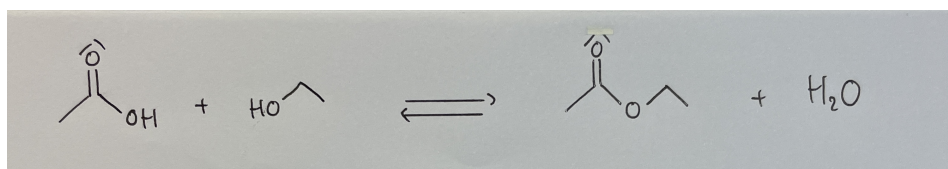


FIGURE 6 – Estérification de l'acide acétique avec de l'éthanol

On synthétise ici l'acétate d'éthyle, qui est un ester présent dans les vins et confère une certaine aigreur à ces derniers.

Remarque

On propose cette réaction car on forme une unique phase aqueuse qu'il est possible de titrer facilement à la soude. La température d'ébullition de l'éthanol étant proche de l'hétéroazéotrope eau-cyclohexane, on ne pourra pas utiliser de Dean-Stark sur ce protocole pour comparer les rendements. Une autre possibilité (celle montrée lors de la présentation de la leçon) est de synthétiser l'éthanoate d'isoamyle. L'inconvénient est alors autre car on se retrouve forcés de réaliser un titrage d'une solution biphasique et donc lente (ça passe assez mal pour une leçon...). *Peut-être pourrait-on prendre du propanol pour pouvoir se permettre de mettre un Dean Stark (température d'ébullition plus haute) tout en ayant qu'une phase.*

3.1 Modification de la vitesse de la réaction

L'estérification est une réaction lente. Mais on peut jouer sur les paramètres expérimentaux pour accélérer la réaction :

- Ajouter un catalyseur (ici l'acide sulfurique)
- Chauffer le milieu réactionnel

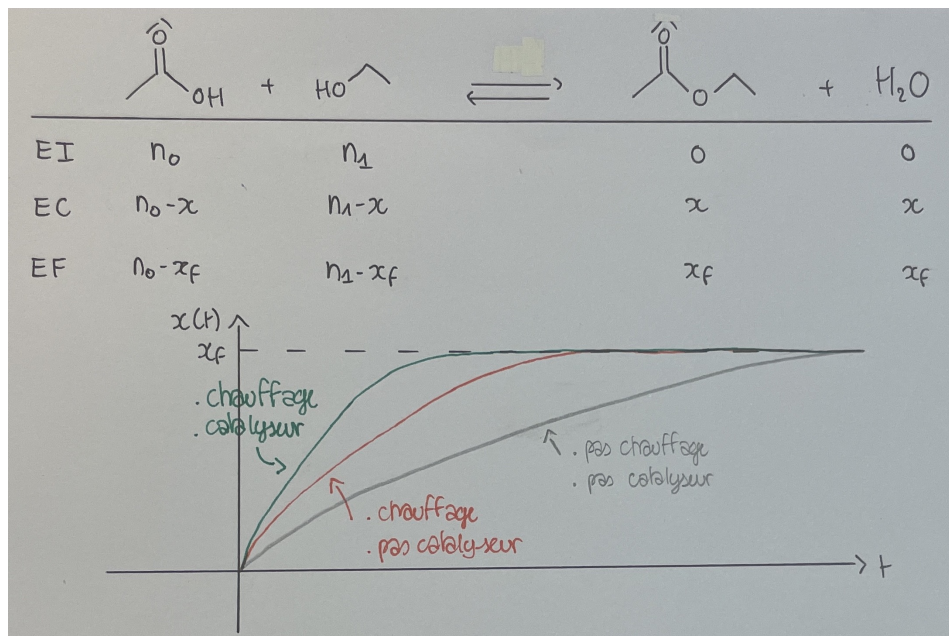


FIGURE 7 – Évolution qualitative de la vitesse de réaction en fonction

Ce qu'il faut retenir ce graphe, c'est qu'ici jouer sur la vitesse de réaction n'influence en **rien** la composition finale de la solution. Ce n'est pas en allant plus vite que le rendement est meilleur. Il faut bien dissocier les deux notions.

Transition

Maintenant que l'on a compris comment accélérer notre réaction, on va se mettre dans ces conditions (catalyse et chauffage) et essayer d'optimiser le rendement de la synthèse.

3.2 Déplacement d'équilibre

Rappelons pour commencer la définition du rendement :

$$r = \frac{x_f}{x_{\max}} \quad (1)$$

où x_{\max} est l'avancement maximal, c'est à dire celui que l'on atteindrait théoriquement s'il y a épuisement de l'un des deux réactifs.

Pour comprendre dans quel sens l'équilibre chimique, on peut regarder quels sont les possibilités que l'on a pour faire en sorte que le quotient de réaction Q_r soit plus petit que la constante d'équilibre $K^\circ(T)$: ce qui tend à faire avancer la réaction dans le sens direct. On définit :

$$Q_r := \frac{[\text{H}_2\text{O}][\text{ester}]}{[\text{alcool}][\text{acide}]} \quad (2)$$

On peut imaginer deux possibilités :

- Ajouter un des deux réactifs en excès (par exemple l'alcool), ce qui fait diminuer Q_r ;
- Retirer progressivement un produit de la réaction du milieu réactionnel (l'eau) : on garde alors perpétuellement $Q_r < K^\circ(T)$ et donc la réaction a lieu dans le sens direct. On peut faire ça par exemple à l'aide d'un *tamis moléculaire* : ce sont des particules solides de taille assez fine pour que seule l'eau puisse y être encapsulée et donc disparaisse du milieu réactionnel.

Transition

Nous allons pouvoir passer à la mise en pratique de ces idées sur la réaction d'estérification pour vérifier quantitativement que l'on peut ainsi changer le rendement d'une réaction

3.3 Manip - estérification de l'acide acétique avec l'éthanol

En préparation, on a pu déterminer un premier rendement pour cette réaction d'estérification en ajoutant les réactifs en proportions stoechiométriques : $r = 67\%$ (attendu). On va voir ce qu'il en est dans le cas d'une synthèse pour laquelle on a ajouté un réactif en excès

Estérification - alcool en excès

⚡ **Référence** : issu de *La Chimie Expérimentale 2 (BARB)*

Chauffer à reflux dans un ballon monocol de 100mL pendant 1h :

- 9.80 mL d'acide éthanoïque (171 mmol)
- 30 mL d'éthanol absolu (513 mmol)
- 0.50 mL d'acide sulfurique (avoir titré la bouteille au préalable)

Réaliser un titrage du milieu réactionnel avec de la soude molaire en utilisant la phénolphthaléine comme indicateur coloré.

En notant n_s la quantité d'acide sulfurique introduite (connu grâce au titrage réalisé au préalable) et n_{ac} la quantité d'acide acétique restante, on a la relation à l'équivalence suivante :

$$CV_{eq} = n_{ac} + 2n_s \quad (3)$$

Dans ce titrage, on titre en effet l'acide acétique qui n'a pas réagi mais aussi l'acide sulfurique qui est un **diacide** d'où le facteur 2 devant n_s . On remonte enfin au rendement en notant n_0 la quantité d'acide acétique introduite initialement :

$$r = \frac{n_0 - n_{ac}}{n_0} \quad (4)$$

Pour récapituler ce qu'on a fait dans cette partie : on a tout d'abord étudié les facteurs cinétiques sur lesquels on pouvait jouer pour augmenter la vitesse de réaction (catalyseur et chauffage). Puis on s'est placé dans ces conditions pour voir ce que l'on pouvait changer par ailleurs pour améliorer le rendement : ici ajout d'un réactif en excès. On a donc construit un protocole final qui complète parfaitement les attentes de base d'un industriel :

- Une réaction rapide
- Une réaction avec un bon rendement

4 Conclusion

Pour conclure, nous avons dans une première partie dégagé quelques principes généraux pour pouvoir synthétiser une molécule cible à l'aide de réactifs plus simples, ce qui a mis en exergue l'importance de la **sélectivité** en chimie organique. On a aussi étudié comment jouer sur les conditions opératoires des synthèses pour optimiser leurs vitesses et le rendement final. Cette démarche s'inscrit de manière plus générale dans le cadre de la **chimie verte** qui regroupe notamment les principes comme :

- l'économie d'atomes (donc avoir d'excellents rendements pour avoir le minimum de déchets)
- l'utilisation de solvants et réactifs peu toxiques (synthèses plus sûres et moins polluantes)
- le renouvellement des ressources (synthétiser des molécules présentes en faible quantité sur terre)

5 Remarques et questions

- A quoi sert de faire une synthèse organique ?? est ce que tu peux être plus précis ? cite 3 intérêts. *synthétiser des molécules que l'on ne trouve pas dans la nature* quelle intérêt de synthétiser une molécule qui n'existe pas dans la nature ? quel l'intérêt de synthétiser des molécules qui existent déjà dans la nature ? *on a beaucoup d'espèces qui sont épuisables donc les synthèses permettent d'obtenir celles qui ne sont pas en abondance dans la nature*
- il manque des choses dans les pré-requis ? en quoi la réaction bilan est - elle difficile à comprendre ? *les constantes d'équilibre*, pas les bons termes, réduction, constante d'équilibre, rupture d'équilibre, liaisons peptidiques, l'écriture topologique, le delta pour le chauffage, il faut plus les utiliser ou ne pas les utiliser. Les termes scientifiques sont compliqués à comprendre. L'écriture topologique doit être dans les pré-requis.
- quelles sont les difficultés des élèves face à cette leçon ? *les synthèses en chimie organique sont tous très semblables donc il est difficile de s'y retrouver. On joue sur plusieurs choses à la fois, c'est beaucoup de paramètres à assimiler. la différence entre cinétique et thermodynamique. Les difficultés des élèves doivent être mentionner dans l'intro pédagogique.*
- pourquoi cet exemple pour la sélectivité ? *deux fonctions très séparée, elle permet de faire la transition avec la partie d'après en évoquant la protection de fonction.*
- quel terme est plutôt utilisé molécule sucrante ? *édulcorant*
- qu'est ce qu'une liaison peptidique ? comment on fait cette liaison ? *réaction d'une amide, acide carboxylique et une amine* quel type d'acide carboxylique et d'amine on a au départ ? *acide aminé*
- qu'appelles-tu avancement maximal ?
- comment expliquer la loi de modération en deux phrases ? *on parle de quotient réactionnel plutôt. plutôt que de parler de rupture d'équilibre*
- pourquoi as tu choisis l'alcool en excès ? *on va titrer l'acide après. l'acide acétique est extrêmement corrosif. l'alcool est beaucoup moins dangereux que l'acide acétique pur.*
- mélange biphasique, tu t'attends à quoi comme coefficient de partage de l'acide acétique dans l'eau et dans la phase organique ? est ce que l'acide acétique est bien miscible dans la phase organique ? *polaire mais l'ester est polaire aussi donc l'acide est soluble dans les deux donc le coefficient de partage doit être similaire.*
- le rouge de crésol est un indicateur coloré ? on met quelle quantité ? que se passe-t- il si on en met trop ?
- tu as pas parler de chimie verte ? à quel point il faut en parler ? *il s'agit des enjeux actuels de la chimie verte, économie d'atomes, toxicité, en optimisant la synthèse on va dans le sens de la chimie verte.*
- valeurs de la république : les conditions de préparation du grand oral garantissent-elles l'équité entre les élèves ? rôle de futur enseignant de pourvoir l'égalité entre les élèves ?
- problème de contextualisation : pourquoi on fait des synthèses organiques fabriquer un produit naturel mais qui est en ressources limitées, faire des produits qui n'existent pas ou étudier des transformations chimiques qui existent dans la nature mais que l'on veut comprendre
- exemple de la chimiosélectivité (un peu compliqué) : les deux fonctions chimiques sont différentes du coup c'est pas évident que les élèves comprennent

- la synthèse est compliquée c'est difficile à lire ... il ne faut pas l'expliquer mais on peut dire que c'est compliqué, c'est important d'optimiser le rendement de chaque étape. synthèse où tu as une synthèse différente pour chaque réactif : synthèse convergente.
- introduction du II, qu'est ce qu'on doit optimiser dans la synthèse ? maximiser le rendement et augmenter la vitesse de réaction : il faut y faire référence tout le temps.
- la manip est hors plan ... II.3 Réalisation de l'expérience. diviser la fin de la leçon en plusieurs sous-partie. La manip' est trop à la fin de la leçon.
- la vitre était trop haute pendant la manip'. Les lunettes ne sont pas à regarder par dessus, elles ne servent à rien sinon.
- il faut prendre des élèves de lycée pour des lycéens. il faut être plus rigoureux dans le plan. est ce que les mots que j'utilise sont compréhensibles pour des lycéens.