

---

# STRATÉGIE DE SYNTHÈSE

---

## Niveau

## Commentaires du jury

4. Élaborer des stratégies en synthèse organique	
<p>Cette partie a pour objectif de réinvestir la plupart des notions introduites depuis la classe de seconde sur la constitution de la matière et les propriétés des transformations chimiques. Les différents modèles macroscopiques et microscopiques élaborés permettent de développer des raisonnements pour expliciter ou élaborer des stratégies limitant l'impact environnemental et visant le développement durable de ces activités.</p> <p>Elle s'appuie sur des activités concrètes des chimistes, essentielles dans de nombreux domaines de la vie quotidienne (santé, habillement, alimentation, transport, contrôle qualité, etc.).</p> <p>Pour la réalisation des synthèses écoresponsables de composés organiques, sont recherchés des réactifs, solvants, catalyseurs et protocoles minimisant les apports d'énergie et les déchets et augmentant la vitesse, la sélectivité et le rendement. Des banques de réactions sont mises à disposition des élèves pour analyser ou élaborer des synthèses multi-étapes et proposer éventuellement des améliorations.</p> <p><b>Notions abordées en classe de première (enseignement de spécialité) :</b></p> <p>Formules brutes et semi-développées, squelette carboné saturé, groupes caractéristiques et familles fonctionnelles (alcools, aldéhydes, cétones, acides carboxyliques), lien entre nom et formule chimique, étapes d'un protocole (transformation, séparation, purification, identification), rendement d'une synthèse.</p>	
Notions et contenus	Capacités exigibles <i>Activités expérimentales support de la formation</i>
<p><b>Structure et propriétés</b></p> <p>Formule topologique.</p> <p>Familles fonctionnelles : esters, amines, amides et halogénoalcane.</p> <p>Squelettes carbonés insaturés, cycliques.</p> <p>Isomérisation de constitution.</p> <p>Polymères.</p>	<p>Exploiter des règles de nomenclature fournies pour nommer une espèce chimique ou représenter l'entité associée.</p> <p>Représenter des formules topologiques d'isomères de constitution, à partir d'une formule brute ou semi-développée.</p> <p>Identifier le motif d'un polymère à partir de sa formule.</p> <p>Citer des polymères naturels et synthétiques et des utilisations courantes des polymères.</p>
<p><b>Optimisation d'une étape de synthèse</b></p> <p>Optimisation de la vitesse de formation d'un produit et du rendement d'une synthèse.</p>	<p>Identifier, dans un protocole, les opérations réalisées pour optimiser la vitesse de formation d'un produit.</p> <p>Justifier l'augmentation du rendement d'une synthèse par introduction d'un excès d'un réactif ou par élimination d'un produit du milieu réactionnel.</p> <p><i>Mettre en œuvre un protocole de synthèse pour étudier l'influence de la modification des conditions expérimentales sur le rendement ou la vitesse.</i></p>

FIGURE 1 – Terminal générale

## Bibliographie

—

## pré-requis

## Expériences

—

<b>Stratégie de synthèse multi-étapes</b>	
Modification de groupe caractéristique, modification de chaîne carbonée, polymérisation.	Élaborer une séquence réactionnelle de synthèse d'une espèce à partir d'une banque de réactions. Identifier des réactions d'oxydo-réduction, acide-base, de substitution, d'addition, d'élimination.
Protection / déprotection.	Identifier des étapes de protection / déprotection et justifier leur intérêt, à partir d'une banque de réactions. <i>Mettre en œuvre un protocole de synthèse conduisant à la modification d'un groupe caractéristique ou d'une chaîne carbonée.</i>
Synthèses écoresponsables.	Discuter l'impact environnemental d'une synthèse et proposer des améliorations à l'aide de données fournies, par exemple en termes d'énergie, de formation et valorisation de sous-produits et de choix des réactifs et solvants.

FIGURE 2 – Terminal générale suite

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Établir une stratégie des synthèse sur un exemple</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Présentation d'une synthèse</b>	<b>2</b>
2.0.1	L'isolement du produit . . . . .	3
2.1	Amélioration de la synthèse . . . . .	3
<b>3</b>	<b>Sélectivité</b>	<b>4</b>
3.1	Notion de sélectivité . . . . .	4
3.2	Protection de fonction . . . . .	5
3.2.1	Peptide . . . . .	5
3.2.2	Protection . . . . .	5

## Introduction

Nous allons essayer de comprendre comment on choisit le processus de synthèse lorsque que l'on veut synthétiser une molécule. Nous voulons répondre aux questions suivantes : Quels sont les objectifs ? Quelles sont les moyen que nous avons ? Quelles sont les contrainte ?

### 1 Établir une stratégie des synthèse sur un exemple

### 2 Présentation d'une synthèse

On commence par s'intéresser à l'ester de poire ou de banane (Mesplède page 124 celui sans dean-stark ou JFLM 2 "la chimie expérimentale 2 : chimie orga" Avec Dean stark)

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.

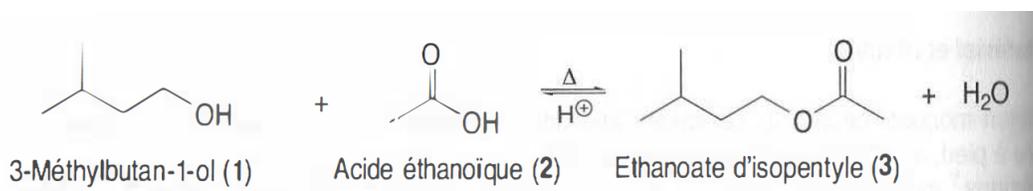


FIGURE 3 – Réaction de l'estérification de l'éthanoate de 3-methylbutyle

Nous allons faire cette synthèse en discutant les différents critère.  
Quelles sont les choix fait ?

- Réactifs et solvant : Nous utilisons uniquement les réactifs, aucun solvant autre n'est utilisé. Pictogrammes... On remarque qu'aucun réactif ou produit n'est cancérigène! Mais qu'un des réactifs est toxique nous allons donc travailler sous hotte. Dans la stratégie de synthèse la nocivité est un point à prendre en compte.
- Condition de réaction : On fait un montage à reflux pendant 45 min (1h). Ceci permet d'accélérer la réaction. (Il ne faut pas trop chauffer pour ne pas vaporiser les produits voire les détériorer). On utilise le montage à reflux pour éviter les pertes de matières.
- Catalyse : On utilise un catalyseur acide : l'acide sulfurique. Il active la réactivité de l'acide carboxylique.

Estérification avec reflux : Mesplède page 124 celui sans dean-stark ou JFLM 2 "la chimie expérimentale 2 : chimie orga" Avec Dean stark  
Faire l'estérification. Faire le calcul de rendement. Possibilité de faire un dosage ? Sinon c'est tout en pesant...

Quelle sont nos résultats ?

- Rendement : Max 63%
- Rapidité : 1h de réaction
- Énergie consommé : 200W pendant 1h soit 720kJ
- Économie d'atome : Il n'y a pas de solvant. (Diéthyléther pour le traitement)
- Produits secondaire : Eau pas de problèmes
- Relativement peut dangereux

Pour la chimie verte c'est bien : pas de déchets, pas de solvants, condition douces.

### 2.0.1 L'isolement du produit

Séparation : On peut faire la séparation en live et mesurer le rendement (le Hachette de lycée propose un protocole aussi)

Ici on soulève des points importants des synthèses. Il y a beaucoup de paramètres et établir une stratégie de synthèse c'est faire des compromis pour optimiser au mieux tout ces paramètres. En terme de chimie verte et d'économie de produit, c'est un peu moins bien puisqu'on utilise des solvants toxiques (l'éther).

## 2.1 Amélioration de la synthèse

Nous allons essayer d'améliorer la cinétique et le rendement de la réaction

Une possibilité est le Dean-Stark (pas vraiment au programme en général... donc je sais pas... On peut parler du principe avec un schéma sans tout détailler pour parler de compromis). Le principe du Dean-Stark est que l'on élimine l'eau du milieu réactionnel. En effet l'eau est un produit. En l'enlevant on déplace l'équilibre chimique dans le sens de formation des produits (c'est ce que l'on veut). Ceci permet d'obtenir des rendements allant jusqu'à 74%. Pour le faire par contre on utilise du cyclohexane. Cela impose donc d'utiliser un solvant qui est somme toute inflammable, toxique cancérigène et mauvais pour l'environnement. Ici, il faut faire un compromis si l'on veut utiliser cette méthode... On ne gagne pas sur tous les tableaux.

Une autre possibilité, moins conventionnelle et d'utiliser une méthode non conventionnelle de chauffage en chimie : le micro-onde.

En effet on exploite la polarité de l'eau. Comme l'eau et l'acide éthanoïque possèdent un moment dipolaire non nul. Il est alors possible de chauffer le milieu réactionnel par micro-ondes. Les micro-ondes produites sont un champ électromagnétique, selon lequel s'orientent les dipôles de molécules polaires. La fréquence du micro-onde 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.

Comme la température d'ébullition de l'eau, on peut la faire s'évaporer en la chauffant. "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%.

Espèce	$T_{\text{éb}}$ (°C)	$M$ (gmol <sup>-1</sup> )	$\mu$ (D)	$d$ (20°C)
Acide éthanique	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

FIGURE 4 – Tableaux des propriétés des réactifs et produits

Refaire mais au micro-onde et comparer le rendement : Daumarie (florilège) page 13

Quelle sont nos résultats ?

- Rendement : Max > 63%
- Rapidité : 4 min de réaction
- Énergie consommé : 500W pendant 4min soit 120kJ (5 fois moins qu'au reflux)
- Économie d'atome : Il n'y a pas de solvant. (Diéthyléther pour le traitement)
- Produits secondaire : Eau pas de problèmes
- Relativement peut dangereux

**Transition :**

Dans cette première partie, nous avons souligné les principaux facteurs à prendre en compte pour réaliser une synthèse et illustrer un paramètre sur lequel jouer pour le modifier. Nous allons maintenant nous intéresser à ce qui rend plus compliquer les synthèses : la présence de plusieurs fonctions sur une même molécule.

### 3 Sélectivité

#### 3.1 Notion de sélectivité

**Molécules polyfonctionnelle :** Une molécule polyfonctionnelle est une molécule qui possède plusieurs groupes caractéristique de nature différente. On peut prendre l'exemple du para-amminophénol (ou 4-amminophénol) qui possède un groupement amine et un groupement phénol.

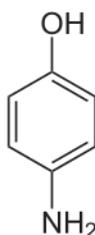


FIGURE 5 – Para-amminophénol

Il est important car il est utilisé dans la synthèse du paracétamol, qui ma fois peut être utile en préparant des leçons de chimie.

**Réaction chimio-sélective :** Un réactif est chimio-sélectif si il réagit préférentiellement avec un seul groupement d'une molécule polyfonctionnelle.

Par exemple la synthèse du paracétamol.



FIGURE 6 – Synthèse du paracétamol

Comment s'assurer que la réaction est sélective : avec un spectre infrarouge, on détecte la liaison C = O. Sur un ester, elle résonne vers  $1730\text{ cm}^{-1}$  alors que sur une amide, c'est plutôt vers  $1650\text{ cm}^{-1}$ .

## 3.2 Protection de fonction

Quand les réaction que l'on désire réaliser ne sont pas chimio-sélectif, on est obligé de passer par des intermédiaires. Pour illustrer la notion de protection, on va s'appuyer sur la synthèse peptidique

### 3.2.1 Peptide

**Acide alpha aminé** : Un acide  $\alpha$ -aminé est un acide carboxylique, possédant également une fonction amine en  $\alpha$  de la fonction carboxyle

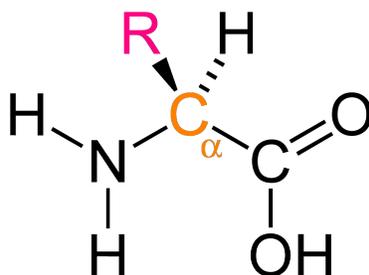


FIGURE 7 – Acide alpha aminé. En fonction de la chaîne qui remplace le R on a les 22 acides aminé du vivant

Dans la nature, les acides  $\alpha$ -aminés s'assemblent pour former des protéines, comportant chacune des centaines voire des milliers d'acides  $\alpha$ -aminés.

**Peptide** : C'est un petit assemblage d'acide aminé (c'est une mini protéine).

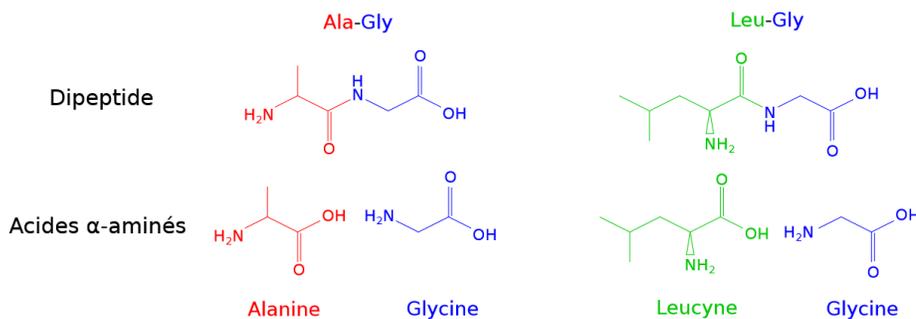


FIGURE 8 – Exemple de peptides : la liaison entre deux acide aminé est appelé liaison peptidique

On veut synthétiser une chaîne peptidique avec un enchaînement Ala-Gly. Nous voulons donc que le groupement  $COOH$  de l'alanine réagissent avec le groupement amine de la glycine. Mais il peut y avoir plusieurs produits à cause des groupements  $COOH$  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.

### 3.2.2 Protection

L'idée consiste à remplacer provisoirement un groupement qu'on souhaite préserver par un autre groupement. Cependant il faut bien choisir la protection pour qu'elle puisse être à la fois facilement mise et facilement enlevé (et qu'elle soit efficace). Il faut qu'il soit sélectif aussi.

— Protection :

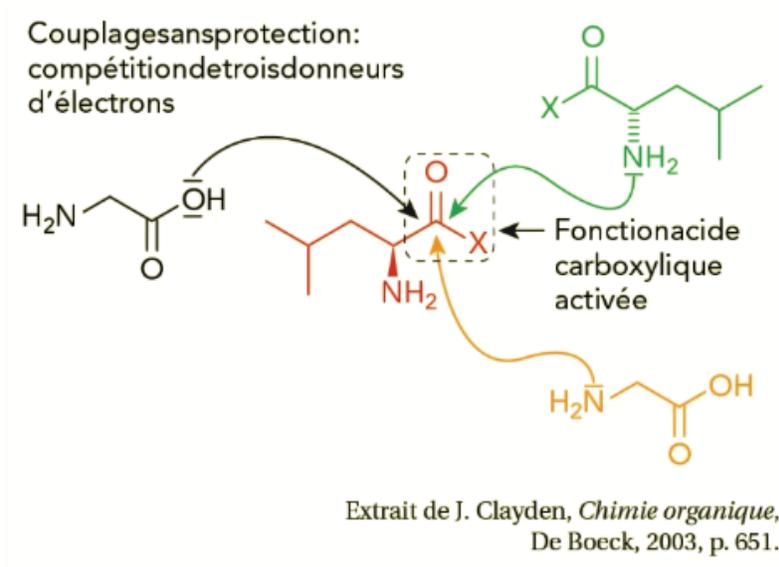


FIGURE 9 – *Probleme de la liaison peptidique (c'est dans le manuel hachette terminal ancien programme mais là vous avez le droit à une capture d'écran de capture d'écran :)*

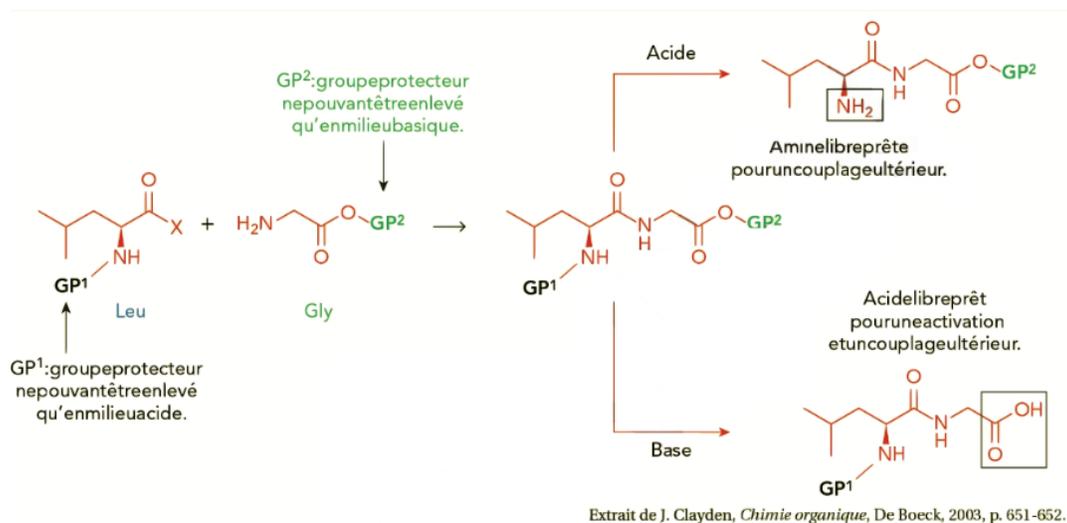


FIGURE 10 – *Protection*

- 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 tert-butylester.)
  - Réaction d'intérêt
  - Déprotection :
    - Pour la glycine : On peut reformer l'acide carboxylique à partir de l'ester par hydrolyse. Ici, on fait une hydrolyse acide.
    - Pour l'aniline : On déprotège par clivage par hydrogénolyse sur Pd ou avec un acide fort HBr+AcOH.
- (source protection déprotection : Pascal)
- On peut faire la réaction principale sélective, ayant au préalable activé le site voulu. Finalement il faut déprotéger les fonctions. Déprotection pour la glycine bClayden

## Conclusion

Nous avons illustré les principaux objectifs que nous nous fixons pour optimiser une synthèse (Tableau). Nous avons vu quelles étaient nos outils pour optimiser la synthèse. Il est important de constater que le rendement n'est pas l'unique facteur à prendre en compte. Aujourd'hui des facteurs tels que l'économie d'atome pour la chimie verte peuvent représenter un poids important dans le choix d'une synthèse.