

Stratégies de Synthèse

Niveau : Terminale – Enseignement de spécialité Physique Chimie

Prérequis :

- De première :
 - Formules brutes et semi-développées,
 - Squelette carboné saturé
 - Groupes caractéristiques et familles fonctionnelles (alcools, aldéhydes, cétones, acides carboxyliques)
 - Lien entre nom et formule chimique
 - Etapes d'un protocole (transformation, séparation, purification, identification)
 - Rendement d'une synthèse.
- De terminale :
 - Familles fonctionnelles : esters, amines, amides et halogénoalcanes.
 - Réaction Redox, AB
 - Cours sur les piles et les accumulateurs
 - Distillation

Objectifs :

- Connaître un exemple d'estérification
- Identifier, dans un protocole, les opérations réalisées pour optimiser la vitesse de formation d'un produit.
- 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.
- Mettre en œuvre un protocole de synthèse pour étudier l'influence de la modification des conditions expérimentales sur le rendement ou la vitesse.
- **Stratégie de synthèse multi-étapes**
 - 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.
 - Identifier des étapes de protection/déprotection et justifier leur intérêt, à partir d'une banque de réactions.
 - Mettre en œuvre un protocole de synthèse conduisant à la modification d'un groupe caractéristique ou d'une chaîne carbonée.
- **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

Bibliographie :

- Programme de terminale
- Manuel de Physique Chimie Terminale S, Hachette Education, 2019
- https://manuelnumeriquemax.belin.education/physique_chimie-terminale/topics/pc-tle-c11-250-a?chapterId=pc-tle-c11
- <https://phychim.ac-versailles.fr/>
 - Optimisation d'une réaction d'estérification
 - Synthèse d'un édulcorant bien connu: l'aspartame

Introduction

DEFINITION SYNTHÈSE = enchaînement de réactions chimiques mis en œuvre volontairement par un chimiste pour l'obtention d'un ou de plusieurs produits finaux, parfois avec isolation de composés chimiques intermédiaires. Souvent, on s'intéresse à des produits solides ou liquides

Cette leçon s'appuie sur des activités concrètes des chimistes, essentielles dans de nombreux domaines de la vie quotidienne (santé, habillement, alimentation, transport, contrôle qualité, etc.). Les synthèses chimiques peuvent avoir lieu à toutes sortes d'échelles : du laboratoire de recherche (de l'ordre du gramme ou moins) à l'industrie chimique (souvent de l'ordre de la tonne ou plus).

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.

Nous allons aborder quelques-uns de ces enjeux dans cette leçon et essayer d'élaborer les stratégies qui résultent du meilleur compromis.

Plan

I.	Rappels de première.....	2
II.	Stratégies de synthèse simple : Exemple de l'ester de banane	4
1.	Enjeux : Optimisation du rendement et de la vitesse de réaction	4
2.	Comparaison de protocoles et mise en œuvre expérimentale.....	5
a.	Etape préliminaire.....	5
b.	Stratégie pour la transformation	6
c.	Stratégie pour la séparation.....	6
d.	Stratégie pour l'Identification	7
III.	Stratégies de synthèse multi-étapes : Exemple de l'aspartame	7
1.	Réactions redox, A/B, de substitution, d'addition, d'élimination.	7
2.	Sélectivité, Protection, Déprotection, Banque de réactions	7

I. Rappels de première

En première (enseignement spécifique), nous avons vu au préalable les différentes étapes d'un protocole. En voici quelques rappels.

1. Etape préliminaire

Avant de commencer tout protocole, une première étape consiste à étudier théoriquement la transformation que nous souhaitons effectuer et à réfléchir avant de se lancer dans la mise en place expérimentale. Plusieurs choses sont alors à étudier / à se demander :

- Qu. 1 : Quels produits souhaite-t-on obtenir ?
- Qu. 2 : Quels réactifs avons-nous à notre disposition ? Quels solvants ?
- Qu. 3 : Quelle est l'équation de la réaction ?
- Qu. 4 : Quelles proportions et quantités utiliser ? Comment évolue l'avancement ?
- Qu. 5 : Est-ce une réaction rapide ? (vitesse, durée) Le rendement est-il bon ?
- Qu. 6 : Doit-on prendre des précautions lors de la manipulation ?

Dans cette partie, une question très importante est celle de la vitesse et du rendement. En effet, si ceux-ci sont mauvais, on envisage de déplacer l'équilibre de la réaction dans le sens souhaiter en :

- mettant un réactif en excès
- en retirant l'un des produits
- en chauffant ou en refroidissant
- en ajoutant un catalyseur
- en jouant sur les concentrations de réactifs

2. Transformation

Avec les réponses à ces questions, il est possible de choisir le dispositif expérimental propre à la transformation. Pour cela, on se rappelle des notions de première et les différents protocoles déjà vus :

- Mélange simple dans un bécher de réactifs
- Montage d'une pile
- Forçage de réactions avec une électrolyse (courant électrique imposé)
- Chauffe ou refroidissement du système réactionnel
- (Combustion)

Cas particulier de chauffe :

- Montage à reflux (pas de perte de matière)
- Hydro-Distillation (récupération du produit)
- Distillation fractionnée (tête de colonne, azéotrope)
- Utilisation d'un Ballon bicol
- Utilisation d'un Dean Stark

3. Séparation

Après l'étape de transformation vient celle de séparation dans lequel on isole une première fois le produit souhaité au mieux du reste du système chimique (produits indésirés, réactifs restants, solvant).

Dans le cas liquide :

- si le système est constitué de deux phases, on utilise une ampoule à décanter et on procède à une extraction liquide-liquide (on verra comment l'optimiser plus tard)
- s'il est constitué d'une phase mais que les produits sont avec des températures de changement d'états différents, on peut :
 - Faire évaporer le produit le plus volatil (évaporateur rotatif, sous pression réduite)
 - Solidifier le produit à la température de fusion la plus haute

Dans le cas solide-liquide, on peut filtrer le produit solide (filtration Büchner = sous pression réduite)

4. Purification

Le produit obtenu par séparation n'est pas entièrement pur. Pour éliminer les faibles quantités d'impuretés, les deux méthodes les plus utilisées sont :

- pour les solides : la recristallisation (ex : aspirine) : basée sur la diff. de solubilité du produit et des impuretés dans un solvant
- pour les liquides : la distillation : basée sur la diff. de temp. d'ébullition

PAS TRAITÉ DANS L'EXEMPLE SUIVANT

5. Identification

Puis, il vient l'analyse du produit pour s'assurer que nous avons obtenu ce que nous cherchions :

- Pour les solides : identification à partir des températures de fusion : Banc Köfler
- Pour les liquides :
 - o Mesure de l'indice de réfraction : réfractomètre
 - o Mesure de la température d'ébullition
- Pour les deux :
 - o Chromatographies (sur couche mince, sur colonne)
 - o Spectre IR et RMN

6. Calcul de rendement

$$r = m_{\text{exp}}/m_{\text{max}} = n_{\text{exp}}/n_{\text{max}} \quad (\text{souvent on dose les réactifs/produits encore présents})$$

Si une synthèse se fait en plusieurs étapes (souvent le cas) : $r_f = r_1 \times r_2 \times r_3 \times \dots$

II. Stratégies de synthèse simple : Exemple de l'ester de banane

1. Enjeux : Optimisation du rendement et de la vitesse de réaction

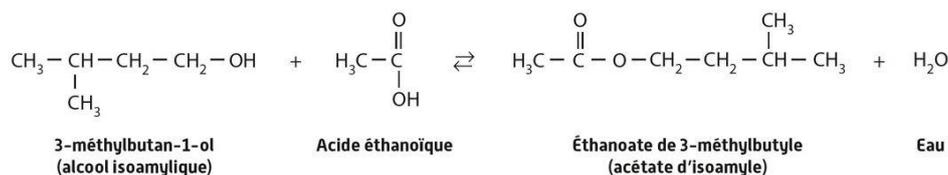
Qu'est-ce que l'ester de banane ?

L'éthanoate de 3-méthylbutyle ou acétate d'isoamyle est utilisé comme arôme.

Cette substance est présente naturellement dans la banane. Au laboratoire, on peut la synthétiser en réalisant une transformation limitée entre l'acide éthanóique et le 3-méthylbutan-1-ol (alcool isoamylique).

Estérification :

- Réaction athermique et rendement faible
- Rappels sur les nomenclatures



Or, une synthèse industrielle doit avoir le meilleur rendement possible pour économiser les ressources.

Comment faire ?

2. Comparaison de protocoles et mise en œuvre expérimentale

a. Etape préliminaire

[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiE77Lf0LftAhVixYUKHTQZDzYQFjABegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.pierron.fr%2Ffileuploader%2Fdownload%2Fdownload%2F%3D%3D0%26file%3Dcustom%252Fupload%252FLa_synthese_de_l-
arome_de_banane_professeur.pdf&usg=AOvVaw0s6obuBMIm6W3EgrAMpjjO](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiE77Lf0LftAhVixYUKHTQZDzYQFjABegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.pierron.fr%2Ffileuploader%2Fdownload%2Fdownload%2F%3D%3D0%26file%3Dcustom%252Fupload%252FLa_synthese_de_l-arome_de_banane_professeur.pdf&usg=AOvVaw0s6obuBMIm6W3EgrAMpjjO)

Composé	M en g.mol ⁻¹	Densité à 20°C	Température de fusion °C	Température d'ébullition °C	Solubilité dans l'eau
Acide éthanoïque	60	1,05	16,6	118	Très soluble
Alcool isoamylique	88	0,81	-117	128,5	Légèrement soluble
Acétate d'isoamyle	130	0,87	-78,5	143	Faiblement soluble

Coût : Acide éthanoïque < alcool isoamillyque

Choix 1

- 20 mL d'alcool isoamylique
 - 10 mL d'acide éthanoïque
 - Avec catalyseur
 - Solvant : eau
- Non ! acétate & alcool d'isoamyle non solubles

Choix 2

- 20 mL d'alcool isoamylique
- 20 mL d'acide éthanoïque → Réactif moins cher en excès
- Avec catalyseur (acide sulfurique ou APTS)
- Solvant : cyclohexane

Choix 3

- 20 mL d'alcool isoamylique
 - 20 mL d'acide éthanoïque
 - Sans catalyseur (acide sulfurique ou APTS)
 - Solvant : dichlorométhane
- Non ! Toxique

Choix 2 :

$$n_{\text{acide}} = 20 \cdot 1,05 / 60 = 0,35 \text{ mol}$$

$$n_{\text{alcool}} = 20 \cdot 0,81 / 88 = 0,18 \text{ mol} \rightarrow \text{réactif limitant (le plus cher)}$$

Si rendement = 100 % :

$n_{\text{final}} = n_{\text{max}} = 0,18 \text{ mol}$ - - - $m_{\text{max}} = 0,18 * 130 = 23,4 \text{ g}$ - - - $V_{\text{max}} = 23,4 / 0,87 = 26,9 \text{ mL}$

b. Stratégie pour la transformation

Choix 1 :

- Réaliser un montage à reflux et maintenir une ébullition douce pendant 30 min.
- Avec pierre ponce
- Amener à ébullition
- Au bout de 30 min, arrêter le chauffage et laisser refroidir le ballon à l'air quelques minutes, puis dans un bain d'eau froide tout en laissant la circulation d'eau dans le réfrigérant.

Choix 2 :

- Réaliser un montage à reflux et maintenir une ébullition douce pendant 30 min.
- Sans pierre ponce
- Amener à ébullition
- Au bout de 30 min, arrêter le chauffage et plonger le ballon dans un bain glacé.

Choix 3 :

- Réaliser un montage à reflux avec un dispositif Dean Stark (Cyclohexane) et maintenir une ébullition douce pendant 30 min.
- Avec pierre ponce
- Amener à ébullition
- Au bout de 30 min, arrêter le chauffage et laisser refroidir le ballon à l'air quelques minutes, puis dans un bain d'eau froide tout en laissant la circulation d'eau dans le réfrigérant.

➔ Déplacement d'équilibre avec le Dean Stark : Meilleur rendement

https://manuelnumeriquemax.belin.education/physique_chimie-terminale/topics/pc-tle-c11-254-a_a-optimisation-d-une-etape-de-synthese

c. Stratégie pour la séparation

ICI : SÉPARATION LIQUIDE – LIQUIDE :

- **Relargage**
Avec NaCl saturé (glacé) pour faire passer le peu de produit de la phase aqueuse vers la phase organique (20 mL)
- **Séparation**
- **Lavage**
 - o **HCO₃⁻** : (hydrogénocarbonate de sodium à 1M – 20mL) Retirer les réactifs restants (à partir de réactions A/B) dans la phase organiques. Agiter et bien dégazer
- **Séparation**
- **Lavage – bis :**

- **eau** : élimination des impuretés solubles dans l'eau telles que les ions (minéraux ou organiques) et les composés polaires de faible masse molaire.
- **Séchage**
Avec sulfate de magnésium anhydre (+ filtration)
- **Evaporation du solvant**
Retirer le solvant (Cyclohexane)

Pesée

d. Stratégie pour l'Identification

- CCM
- Réfractométrie (n acetate d'isoamyle : 1,3950 - 1,4050)
- RMN / IR → connaître courbes et pics

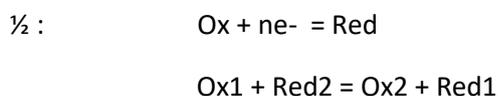
III. Stratégies de synthèse multi-étapes : Exemple de l'aspartame

Une synthèse a rarement lieu en plusieurs étapes. Dans ce cas de figure, on parle de synthèse multi-étapes. Pour illustrer cela, intéressons nous à la synthèse d'aspartame.

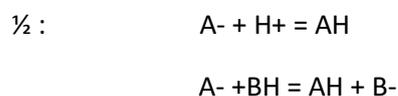
1. Réactions redox, A/B, de substitution, d'addition, d'élimination.

Avant toute chose, il faut savoir distinguer différents types de réactions :

Réactions redox :



Réactions AB :



Type de réaction	Exemple	Descriptif
Substitution	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH} + \text{HCl} \rightarrow \text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—Cl} + \text{H}_2\text{O}$	Un groupement du réactif est remplacé par un autre
Addition	$\text{CH}_2=\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{—CH}_2\text{OH}$	Deux réactifs s'assemblent pour former un seul produit
Élimination	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—Cl} \rightarrow \text{CH}_2=\text{CH}_2 + \text{HCl}$	Un groupement du réactif est éliminé de celui-ci

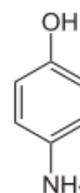
https://manuelnumeriquemax.belin.education/physique_chimie-terminale/topics/pc-tle-c11-252-a_identifier-des-reactions-de-substitution-d-addition-ou-d-elimination

2. Sélectivité, Protection, Déprotection, Banque de réactions

a. Les composés polyfonctionnels

Un composé polyfonctionnel = composé possédant plusieurs groupes caractéristiques.

Ex : 4 aminophénol

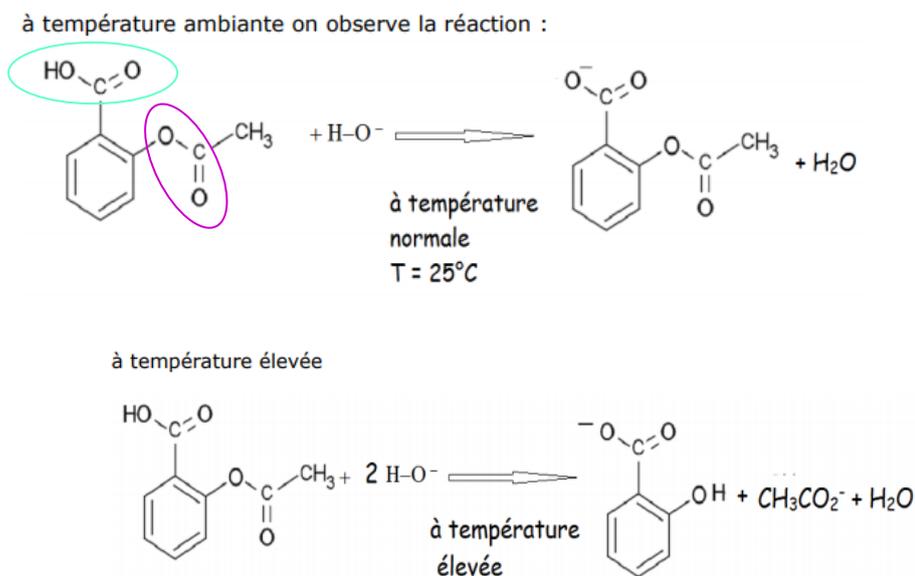


b. Réactifs chimiosélectifs

Une réaction chimique est sélective lorsque, parmi plusieurs fonctions d'une même molécule, l'une d'elles réagit préférentiellement avec le réactif considéré.

La sélectivité (ou non) d'une réaction dépend des réactifs utilisés & des conditions expérimentales.

Ex : acide acétylsalicylique (aspirine) + ion hydroxyde : (ester + acide carboxylique)



A température ambiante, HO^- est présent en faible qté. \rightarrow réaction avec $\text{COO}^- \rightarrow$ chimiosélectivité

A haute $T \rightarrow$ Réaction avec les 2 groupes \rightarrow non sélectivité

https://mesmaths.com/IMG/pdf/ts-chi-13-selectivite_en_chimie_orga-eleve.pdf

c. Protection de fonction

Qd on veut privilégier la réaction entre un réactif et une fonction d'un composé polyfonctionnel, il faut protéger ses autres fonctions. Les fonctions à protéger sont alors temporairement transformées.

Un groupe protecteur est un groupe caractéristique volontairement créé dans la molécule d'un composé polyfonctionnel afin de bloquer la réactivité de l'une de ses fonctions. Cette fonction est temporairement transformée en une autre fonction.

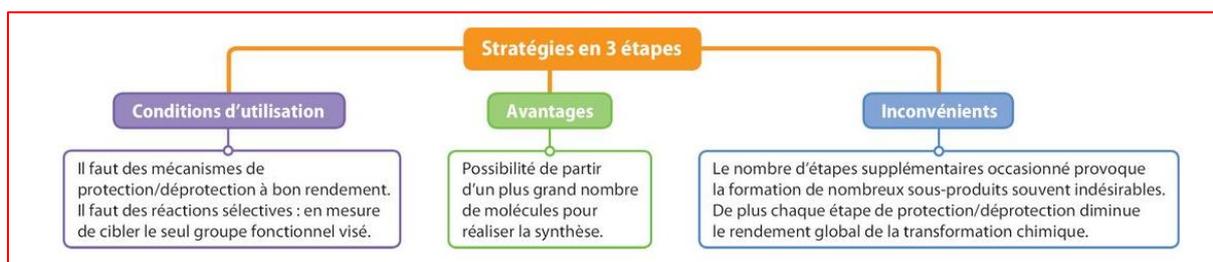
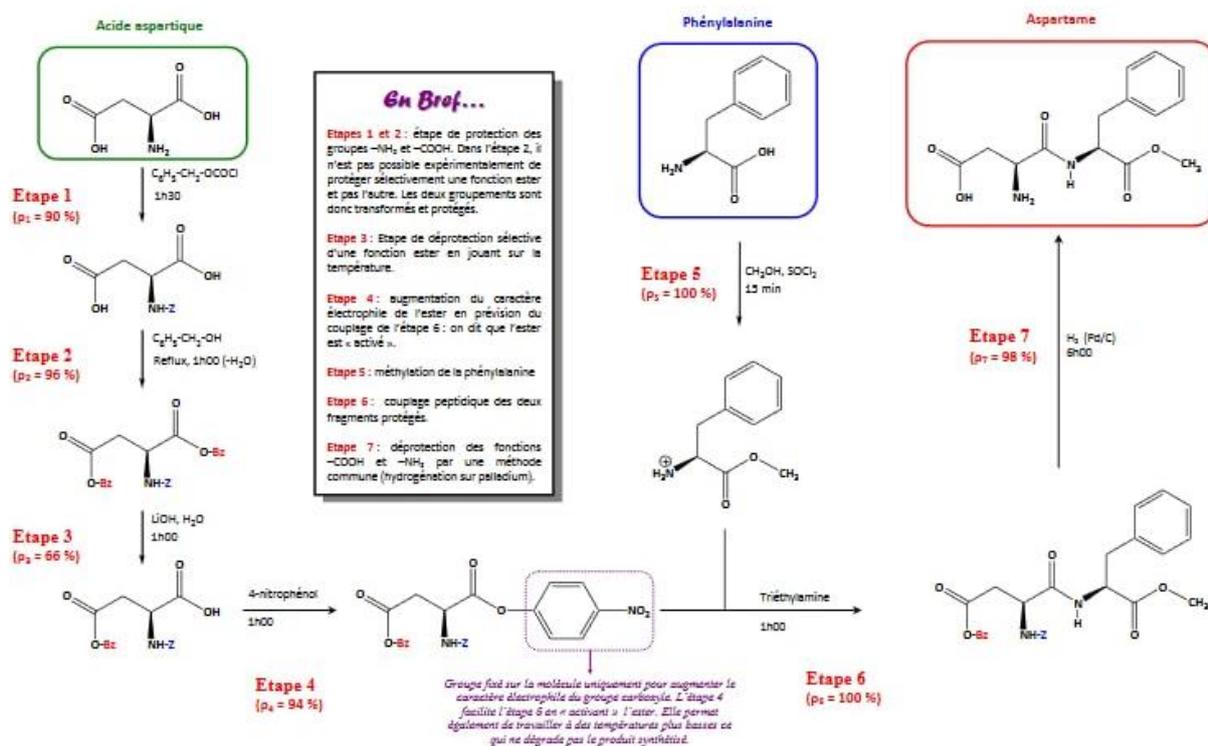
Le groupe protecteur doit :

- Réagir de manière sélective avec la fonction à protéger
- Être stable lors des réactions d'après
- Pouvoir être retiré facilement à la fin, et ce de manière sélective

Rq : au minimum + 2 étapes de la synthèse : clipse /déclipse \rightarrow Synthèse multiétapes

Ex : synthèse de l'aspartame

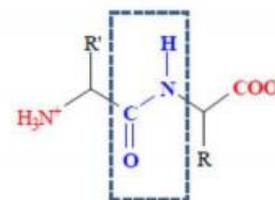
Un schéma de synthèse de l'aspartame effectivement réalisable en laboratoire de chimie



3. Autres exemples

a. Synthèse peptidique / polypeptidique

Les protéines (et acides alpha-aminés) sont des molécules présentant un enchaînement de liaisons peptidiques. On parlera alors de polypeptide. Ces protéines sont formées à partir d'acides aminés enchaînés par un lien /une liaison peptidique (lien entre ac. carbox. & amine = amide).



Pour synthétiser ces protéines, il faut donc former des liaisons peptidiques.

La synthèse de di- ou poly-peptides nécessite l'utilisation de groupes protecteurs ou activants. En effet, lors d'une synthèse peptidique, la réaction entre la fonction amine et la fonction ac. carbox. étant très lente, on transforme la COO en une fonction + réactive.

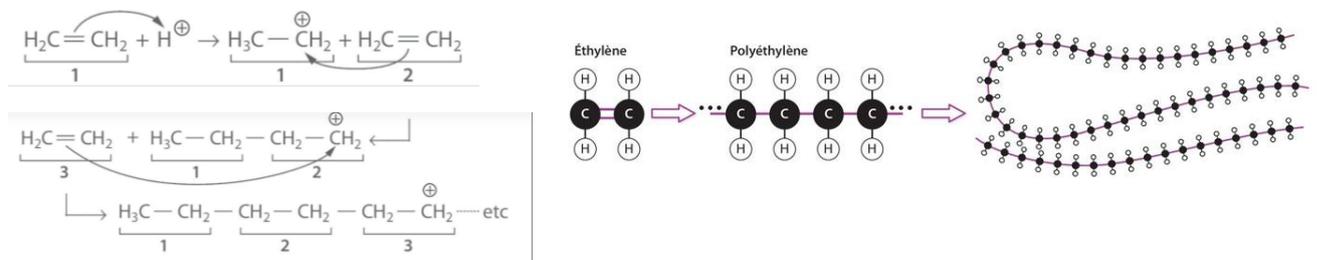
http://www.fmarchand67.com/documents/TS/TSP2/TSP2SP3/TSP2SP3Ch19/TSP2SP3Ch19T1-ch19_cours_syntheses.pdf

b. Polymérisation

Si une molécule A est capable de réagir avec B en composant A-B capable de réagir de nouveau sur A ou B, alors le processus peut être répété un grand nombre de fois. = POLYMERISATION

La molécule obtenue est alors appelée Polymère. On appelle Monomère la/les molécules initiales qui constituent la macromolécule polymère.

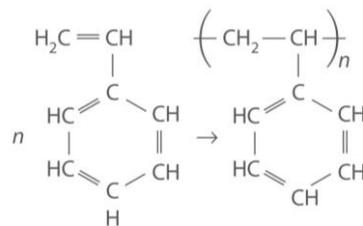
Ex :



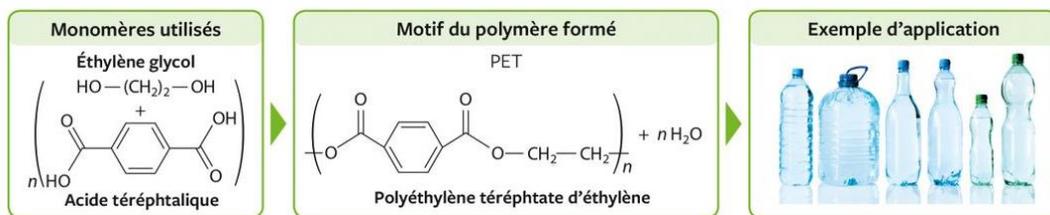
R_n : l'indice de polymérisation = nombre de motifs de monomères formant le polymère.

Une co-polymérisation pourra concerner l'utilisation d'un ou + monomères de natures différentes pour former 1 polymère. De ce fait, il existe deux voies de polymérisation :

- Synthèse par **polyaddition** : le monomère s'ajoute sur lui-même sans perte d'atome.
Condition : monomère avec au moins 1 liaison multiple (ex : C=C)
Exemple : Polystyrène à partir du styrène



- Synthèse par **polycondensation** : à chaque étape de la polymérisation, le monomère libère une petite molécule (ex : H₂O ou HCl)
Exemple : PET



https://manuelnumeriquemax.belin.education/physique_chimie-terminale/topics/pc-tle-c11-256-a_b-strategie-de-synthese-multi-etapes

Conclusion

Ouverture sur la polymérisation ou la synthèse écoresponsable = qui minimise les impacts environnementaux en terme de : Pollution, dépense d'NRJ, utilisation de substances nocives/dangereuses, production de produits non valorisables/biodégradables. Elle s'appuie sur les pps de la chimie verte.



Autre manip possible : https://manuelnumeriquemax.belin.education/physique_chimie-terminale/topics/pc-tle-c11-253-a_synthese-conduisant-a-la-modification-d-un-groupe-caracteristique-l-acide-benzoique

OU Synthèse aspirine

- Introduire dans un ballon sec 3,0 g d'acide salicylique ainsi que 5,0 mL d'anhydride éthanoïque.
- Ajouter une goutte d'acide sulfurique ainsi qu'une olive aimantée dans le ballon.
- Insérer le ballon dans un montage à reflux et chauffer à 60 °C pendant 15 minutes tout en agitant.
- Laisser refroidir le ballon à température ambiante puis le placer dans un bain eau/glace.
- Filtrer les cristaux obtenus à l'aide d'un dispositif de filtration sous vide puis les rincer avec un peu d'eau froide.
- Faire sécher le produit obtenu à l'étuve puis noter la masse m de produit obtenu.
- Mesurer la température de la fusion du produit synthétisé avec un banc Köfler.