

# LC 08 : Stratégie de synthèse

Nvx : Lycée

Livre  : ① BUP 776 → synthèse  
839 → test concet.  
CCN

Pré requis : ① Transformat en chimie orga  
Technique exp' en synthèse orga

② PC TS Macédo 2012  
PC TS Bender 2012  
Chimie & Lin 2012  
Kaher  
Nalher

③ Anleje DAUNARIG

## Introduction

On a étudié jusque là de façon très soignée les réactions chimiques.  
D'un pt de vue industriel, on va utiliser différents procédés chimiques pour le  
fabricat de produit mais l'objectif est de faire un produit de qualité avec  
un rendement maximal

→ Quel est le meilleur protocole ? Le montage à réaliser ?

↳ On a en place d'une stratégie de synthèse !

Application à l'aspirine → 20 milliards de comprimés produit  
le monde le + vendu et le + consommé du monde

Avant on utilisait le saule (présence de la salicyline)  
↳ principe actif

↳ aujourd'hui l'acide acétylsalicylique

↳ vient de Hoffman société Bayer 1899 → mise sur le marché

⚠ faire en prépa la synthèse → voir TP site ou florleje p 53  
pour la leçon avoir le but réactionnel qui se fait  
lancer au début le CCN éluent 60 ml acétate d'éthyle; 40 ml cyclohexane  
10 ml acide éthanoïque  
avoir aussi du produit recristallisé; acide salicylique et aspirine commerciale

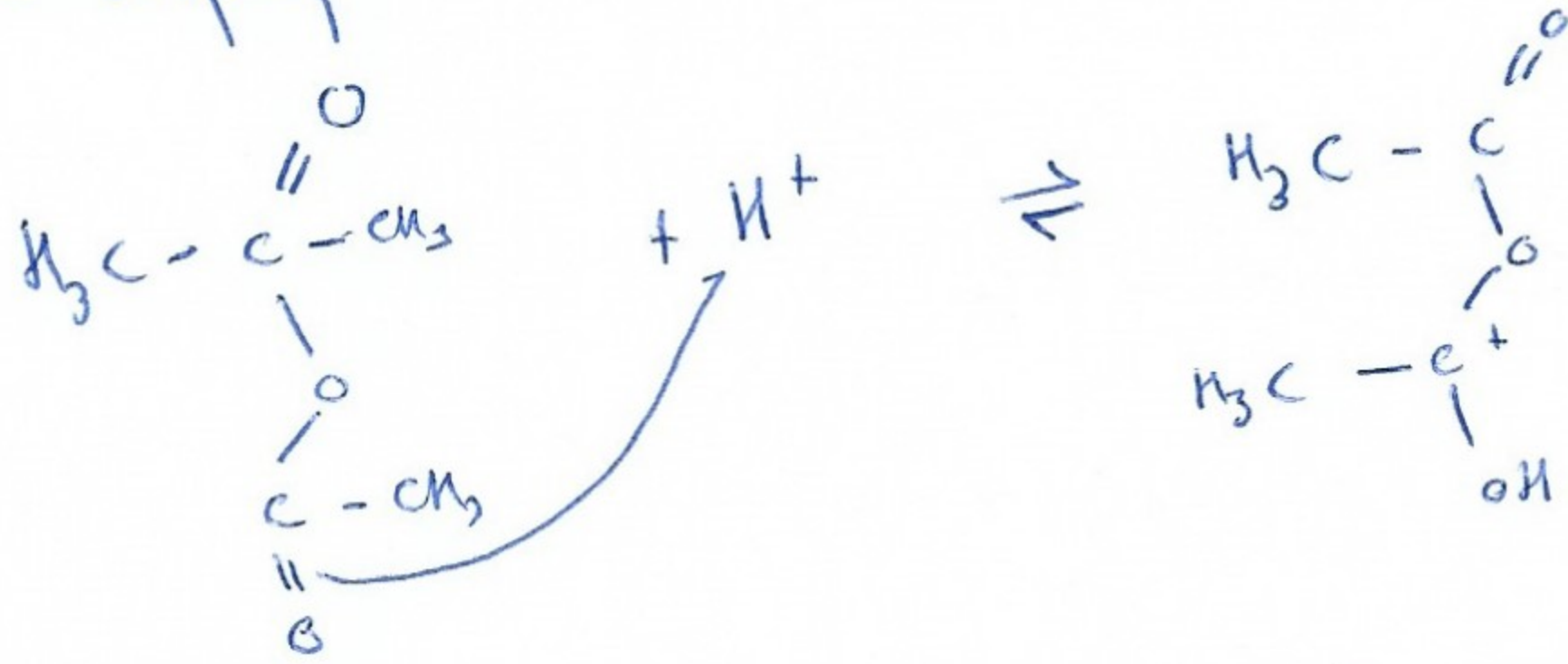


# Plémiq synthèsi

Quantité: ran BUP 776

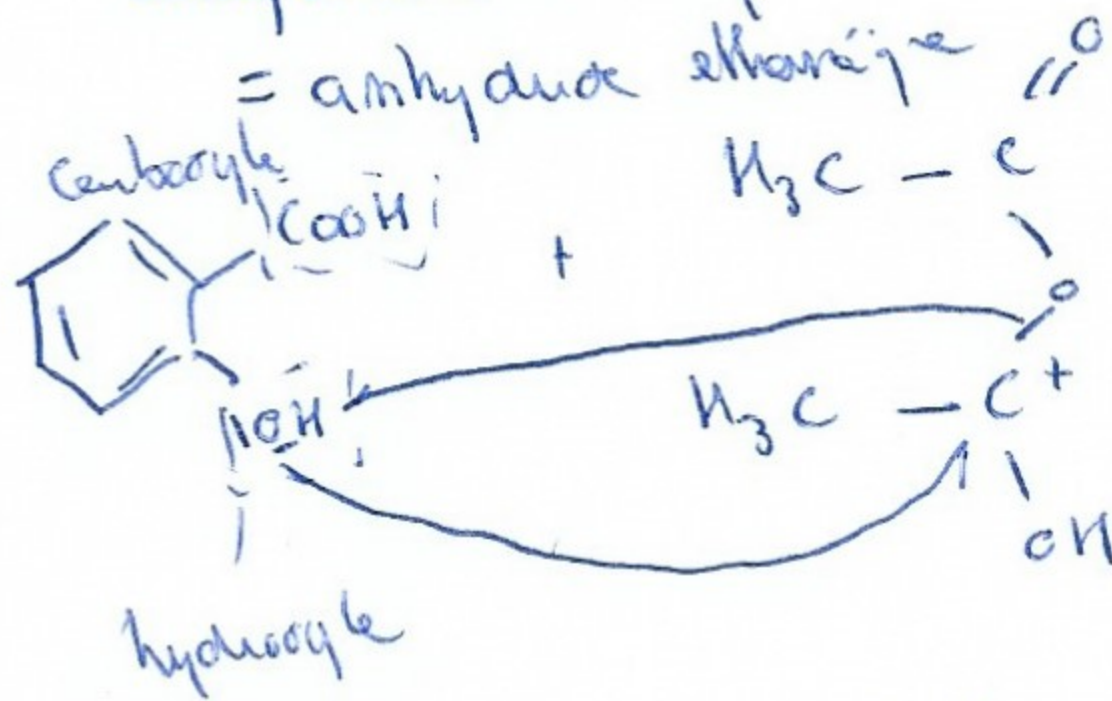
↳ dans un bain marie

acide sulfurique 98% → catalyseur



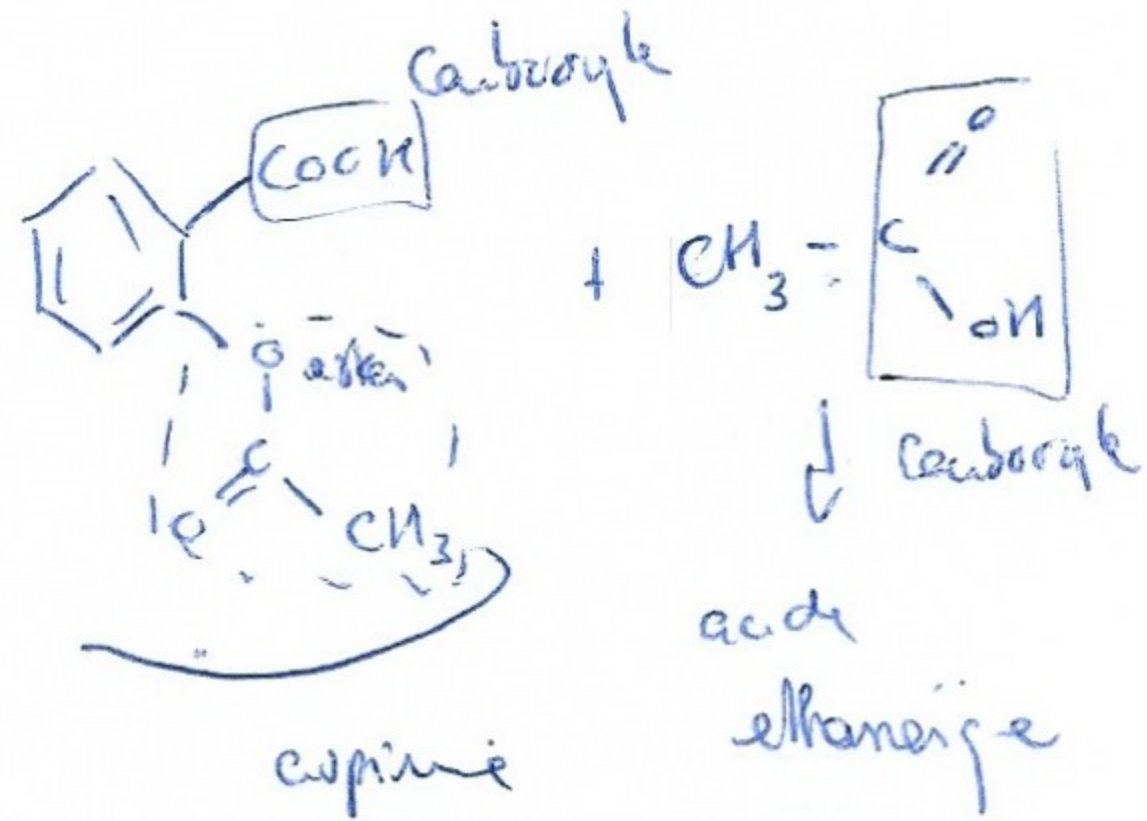
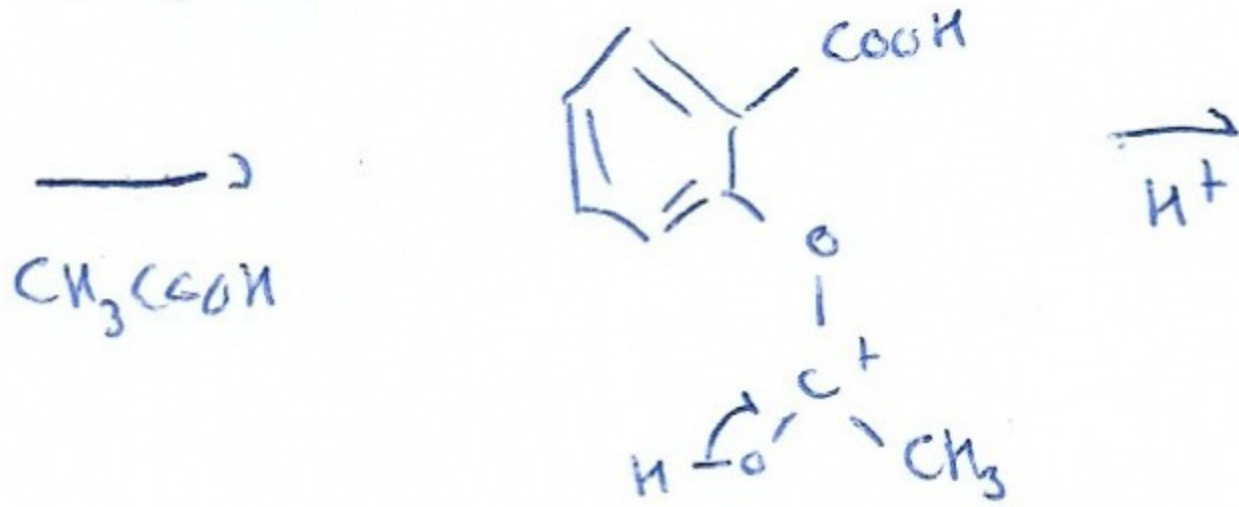
anhydride acétique

= anhydride éthanoïque

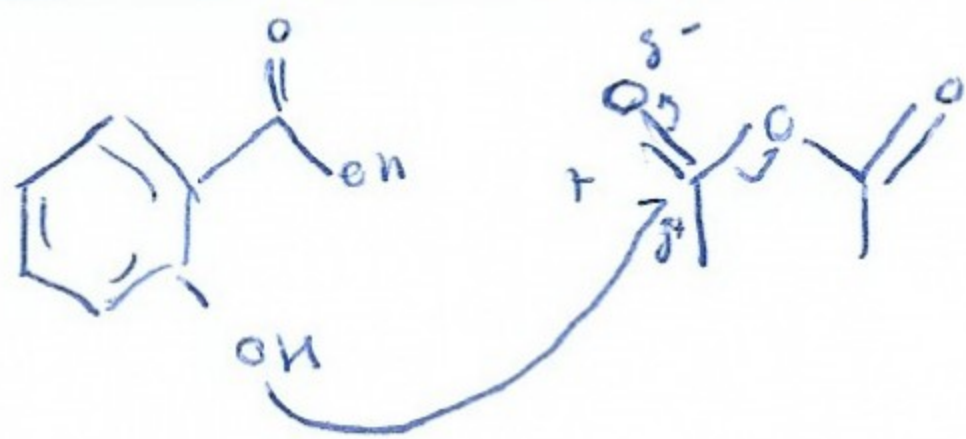
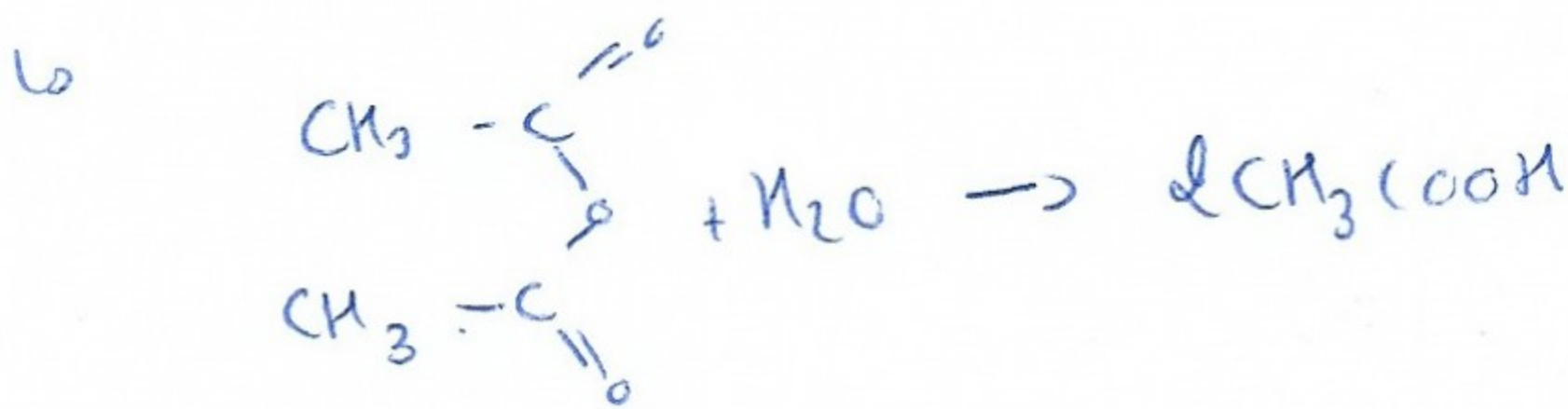


acide salicylique

Réaction de substitution



réaction anhydride éthanoïque restant et ea





## I) Conception et optimisation d'un procédé chimique

### i) Chac du protocole

Il est primordial de choisir

- les réactifs appropriés ainsi que leurs quantités  
le plus souvent l'un est implémenté en excès : souvent le réactif le moins cher
- un solvant adapté qui doit permettre de solubiliser les réactifs et de contrôler la  $T^\circ$  dans le milieu réactionnel
- un catalyseur afin d'accélérer la réaction
- les paramètres expérimentaux  $T^\circ$ , durée de réaction
- le montage adapté
- respecter au mieux l'environnement

⚠ Point à retenir la comparaison de 2 protocoles

PC Recherche TS  
p 498

- Densité

- Coût

- Réactif limitant (acide salicylique le + cher des réactifs)

- Catalyseur

voir pdf tableau comparatif



## 2) Traitement et analyse des produits

### Isolément

⚠️ Remip pour isoler l'aspirine synthétisée

⚠️ faire  
cela en  
preparat°

- Ajout 30 mL d'eau et agiter → appaît curdour
- Ajout 30 mL eau glacé et placer dans mélange eau + glace 10 min
- faire devant le jury : essai le solide sur buchner

↳ filtrat° rapide et pression réduite

Isolément def = séparation du produit d'intérêt et des sous-produits, ainsi que des réactifs n'ayant pas réagit

Pourquoi eau froide ?

↳ Solubilité des composants dans l'eau

	Aspirine	acide éthanoïque très soluble dans l'eau froide
20°C	2 g/L	
25°C	3,3 g/L	
37°C	10 g/L	
60°C	70 g/L	

Pour un mélange liquide-liquide → extraction liquide-liquide

- ↳ transfert d'espèces d'un solvant vers un autre, non miscible au 1<sup>er</sup>
- voir autre technique p498 Machette

### Caractérisation

CCN → pas un contrôle de pureté mais une méthode permettant de vérifier si l'on a le bon produit

Pour la pureté →  $T_{\text{fusion}}$  ou indice optique (spectrométrie)

⚠️ Remip = (CCN dans un ~~aromatique~~ bécher 100 mL) voir flash leze fait avant éluent 6 mL

Revoir le CCN devant le jury

Donner aussi  $T_{\text{fusion}}$  fait auparavant avec aspirine non neutralisée



→ nécessaire de purifier le produit pour enlever les impuretés

⇒ recristallisation

↳ méthode fondée sur la différence de solubilité du produit et des impuretés dans un solvant en fct° de la T°

faire  
cela  
avant

⚠ Remise dans erlenmeyer 80 mL mélanger cristaux dans 10 mL

d'un mélange eau/acide éthanoïque (50/50)

Chauffer le mélange sur une plaque jusqu'à la disparition des cristaux.

Ajouter 15 mL d'eau permutée

laisser refroidir à l'air (5 min) puis dans un bain eau-glace (5 min)

Essayer au bichromate en le versant à l'eau glacée

mettre les cristaux à l'étuve

Montier au jury = refaire les gestes de la recristallisation

mesurer température de fusion

On a enfin le produit recherché ! Quel est le rendement ?

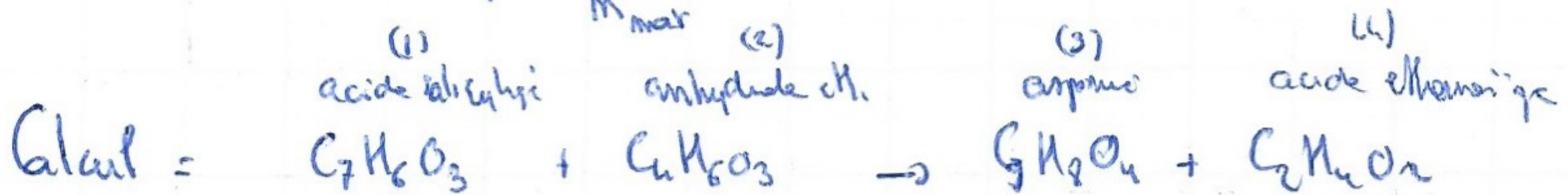
↳ c'est la question la plus importante pour un industriel

↳ question  
méthode spectre  
RMN, IR

### 3) Paramètres de synthèse et rendement

Def: Le rendement  $\eta$  de la synthèse est le quotient de la quantité du produit obtenue  $m_{\text{asp}}^{\text{ob}}$  par la qte théor maximale attendue  $m_{\text{mar}}$

$$\eta = \frac{m_{\text{asp}}^{\text{ob}}}{m_{\text{mar}}}$$



$M_{(1)}^{\circ}$

$M_{(2)}^{\circ}$

0

0

$M_{(1)}^{\circ} \cdot \alpha_{\text{mar}}$

$M_{(2)}^{\circ} \cdot 2 \alpha_{\text{mar}}$

$2 \alpha_{\text{mar}}$

$2 \alpha_{\text{mar}}$

réactif limitant →  $M_{(1)}^{\circ}$

$M_{(2)}^{\circ}$  en excès

→  $\alpha_{\text{mar}} = M_{(1)}^{\circ} = M_{\text{aspirine}}^{\text{mar}}$

$\frac{M_{\text{asp}}^{\text{ob}}}{M_{\text{mar}}}$

$M_{\text{asp}}^{\text{ob}}$

$M_{\text{référence}}$

$\hat{n}_{\text{asp}} \rightarrow 180 \text{ g mol}^{-1}$

$$\eta = \frac{M_{\text{asp}}^{\text{ob}}}{M_{\text{mar}}} = \dots$$

$$M_{(1)}^{\circ} = \frac{m}{\hat{n}} = 138 \text{ g mol}^{-1} \cdot \frac{1 \text{ g mL}^{-1}}{1 \text{ mL}}$$

$$M_{(2)}^{\circ} = \frac{m}{\hat{n}} = \frac{102 \text{ g}}{102 \text{ g mol}^{-1}} = 1 \text{ g mol}^{-1}$$



Seul le rendement après recristallisation a vraiment du sens sauf si le produit était vraiment pur depuis le début.

→ Il y a un compromis entre rendement et pureté  
↓  
#      ↓  
         efficacité du produit

Récap du protocole suivi

- Montage à reflux = éviter de perdre des réactifs qui s'évaporent  
Δ on ne se trouve pas au reflux (T<sub>eb</sub> acide éthanoïque = 118°C)
- T° élevée pour améliorer la cinétique mais pas assez pour dénaturer les réactifs ou produits
- Durée de la réaction = assez longue pour avoir un bon avancement, assez courte car réaliser la réaction est énergivore (chauffe ballon + agitateur → 150W)
- Catalyseur

(alternative → Dean Stark pour l'estérification : élimination des produits au fur et à mesure → rendement meilleur)

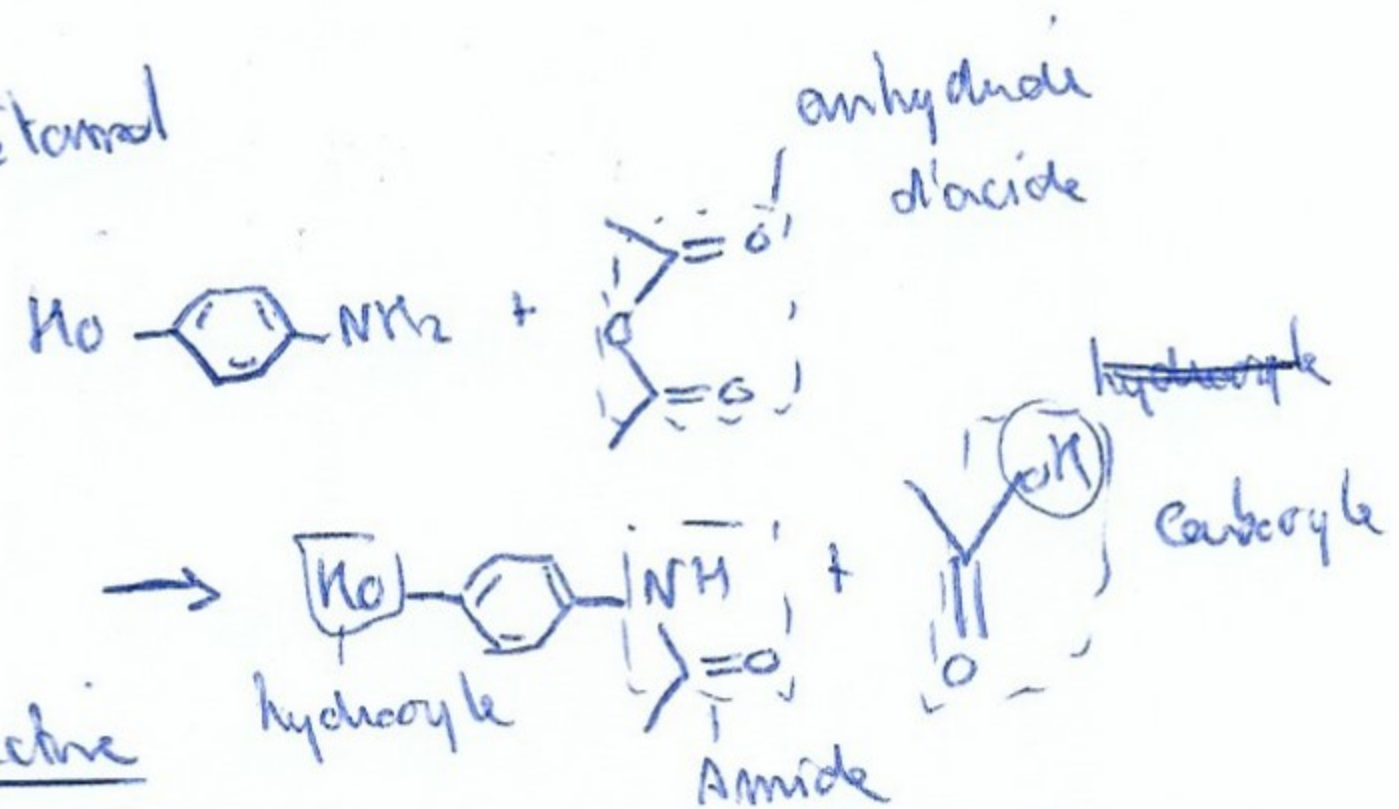
Un autre élément peut changer du tt au tt le rendement d'une synthèse  
→ la sélectivité

On va alors s'intéresser à un ami de l'aspirine → le paracétamol  
concurrent

## II) Sélectivité en synthèse organique

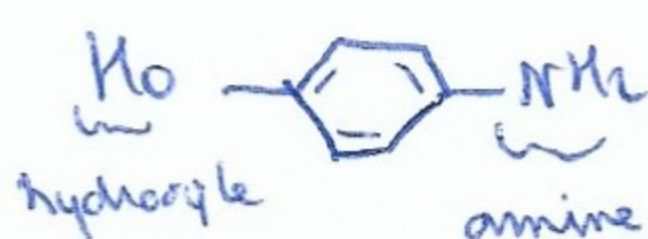
Réviser à l'écran la synthèse du paracétamol

réactif → produit  
réactif limitant  
const° expérimentale



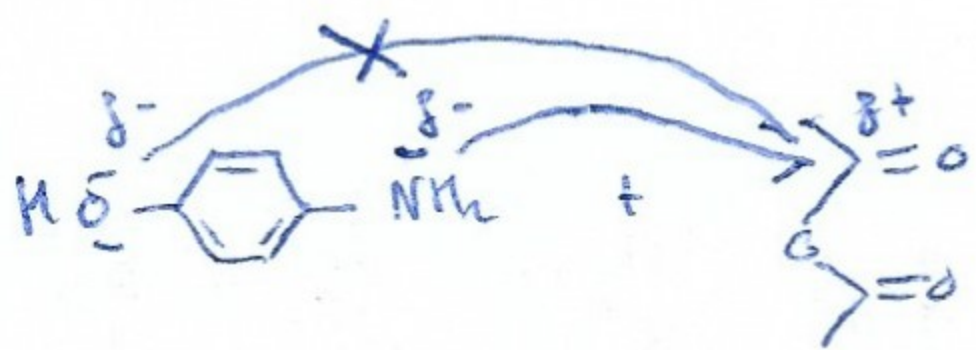
### I) Réactifs chimioselectifs et synthèse sélective

Reviser au tableau



composé polyfonctionnel!  
donc les jets





On utilise anhydride acétique et pas acide acétique car le proton de l'acide acétique est moins réactif

Car l'atome d'azote est meilleur donneur de doublet d'électrons que O

Rentier le spectre IR du paracétamol et reactif  
↳ produit

→ c'est bien le groupement amine qui a réagi!

• Def reactif chimiosélectif  
réaction électro

2 pic N-H → 1 pic simple

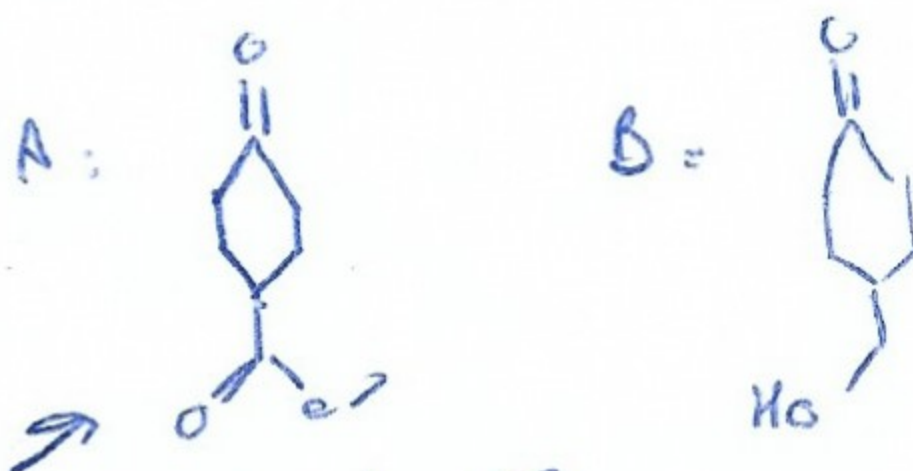
• Très important : si l'anhydride n'était pas sélectif, le rendement serait bien plus bas car on aurait un composé indésirable

Comment faire si on ne trouve pas de réactif chimiosélectif adapté à la synthèse?

### 2) Protection de fonction

voir p. 501 Recherche PC

On veut B en partant de A



↳ possible  $N_2BH_4$   $\rightarrow$  Quelque mécanisme réactionnel  
 $LiAlH_4$   $\rightarrow$  ne marche pas, ils réduisent le mauvais liaison  $C=O$  sur les deux

On réalise une protection par acétalisation

Groupe protecteur  $\rightarrow$  réagit de manière sélective, reste stable, peut être enlevé facilement

Deprotect°  $\rightarrow$  Il y a rajout de des étapes intermédiaires  $\rightarrow$  impact le rendement

### 3) Application synthèse peptidique

exemple de 2 acides aminés : alanine (Ala) et glycine (Gly)

sans act°  $\rightarrow$  Ala-Gly Gly-Ala Ala-Ala Gly-Gly

avec protection  $\rightarrow$  Leu-Gly blocage de  $NH_2$  dans leu  $C_{\alpha}H$  dans Gly

Rentier résumé  
pour l'écran



Def dipeptide  $\rightarrow$  molécule constituée de 2 résidus d'acide aminés liés par un lien peptidique  
Def acide aminé  
acide  $\alpha$  aminé

question

question



## Conclusions

beaucoup de paramètres sont en jeu → rendement, coût, sécurité, écologie

Autre type de sélectivité → quaternaire  
sélectivité B

Autre protection/détection → synthèses enzymatiques hautement sélectives