

# LC 05 : Stratégies et sélectivités en synthèse organique

Niveau : Lycée (Term S)

Pré-requis: Toute la chimie organique, toute la chimie de term. C'est une leçon conclusive, qui utilise beaucoup de choses vues avant.

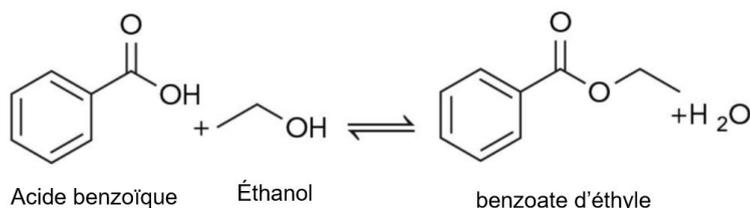
**Introduction** : On cherche à développer dans cette leçon une stratégie tout au long d'une synthèse, qui peut être en plusieurs étapes. Dans l'industrie en générale, importance du rendement que l'on cherche à maximiser, et de bien obtenir le produit que l'on désire à la fin. On va d'abord voir la stratégie à développer avant et pendant une synthèse, puis on s'intéressera après plus précisément au problème de la sélectivité.

“Parler de l'intérêt en industrie de la stratégie et sélectivité en synthèse organique”

## I) Optimisation d'une synthèse

Beaucoup d'aspect à optimiser : réactifs, solvant, (catalyseurs), condition expérimentales (T, P...), montage... Afin d'avoir un rendement maximal, et tenir compte d'autres enjeux tels que l'impact sur l'environnement dans un contexte de chimie verte, ou la sécurité.

On va prendre l'exemple de la synthèse d'un ester, le benzoate d'éthyle, qui correspond à l'arôme de groseille (*Réaction sur diapo*). On va chercher à optimiser cette synthèse :



### 1) Température et catalyse

Premier aspect : à quel température on fait l'expérience et quel catalyseur utiliser ? (Manipulation que l'on peut faire) : On fait la réaction à 70°C ou à 25°C, avec ou sans catalyseur (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou APTS), et on a un tableau qui permet de comparer les différents rendements (rapport masse obtenue sur masse théorique).

On rappelle qu'un catalyseur est une espèce chimique qui n'intervient pas dans le bilan de la réaction, qui est régénéré à la fin et qui a pour but d'accélérer la réaction. Dans notre cas le catalyseur est l'ion H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

A savoir que l'on a laissé la réaction se faire pendant la même durée dans tous les cas, on s'intéresse donc ici à la vitesse de la réaction.

T (°C)	70	70	70	25
Catalyseur	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	APTS	X	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Rendement (%)	60	65	< 5	10

Tableau de résultats types, avec un **simple chauffage à reflux**. Les catalyseurs utilisés sont mis sur le diaporama : acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et APTS (acide paratoluènesulfonique), deux catalyseurs acides, on voit bien les H labiles qui peuvent être libérés. Ils ont des bases peu nucléophiles et qui ne vont donc pas prendre le rôle de l'éthanol dans la réaction :



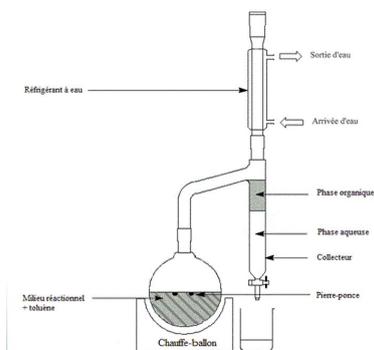
→ L'analyse des données du tableau montre que déjà un catalyseurs semble nécessaire (ou du moins très utile pour que la réaction se fasse rapidement). La **catalyse** est utile, elle sert à faire une activation. De même le rendement n'est pas très bon à froid même en présence d'un catalyseur, il est donc utile de **chauffer** pour cette réaction. Ensuite les deux catalyseurs semble donner à peu près le même rendement. (Remarque: la réaction est athermique, donc on joue bien sur la cinétique et pas sur la thermo en chauffant !).

Retour sur l'équation de la réaction : on devrait mettre au niveau de la double flèche un petit delta pour dire qu'il faut chauffer et on note un catalyseur.

On rappelle que l'expérience présentée ici à été fait dans un simple montage à reflux. On va en réalité favoriser un autre type de montage.

## 2) Montage expérimental

Si on regarde encore la réaction, on a une production d'eau. Cette eau n'est pas notre solvant, c'est un produit. Si on arrive à enlever l'eau au cours de la réaction, on enlève un produit, et donc on déplace l'équilibre : la réaction va vouloir produire plus de produit pour compenser, et on aura un meilleur rendement. Pour cela, on utilise un appareil qu'on appelle un **Dean Stark** :



Première étape : Ajout d'un solvant organique (toluène, cyclohexane) donc non miscible avec l'eau, dans le milieu (d'autres propriétés nécessaires genre hétéroazéotrope mais hors programme). Le Dean Stark est composé d'un réfrigérant à eau, mais plutôt que de tomber dans le milieu réactionnel, les vapeurs qui se recondensent tombent dans le collecteur, muni d'un robinet. Ces vapeurs vont être un mélange de solvant organique et d'eau, non miscibles en phase liquide. La phase aqueuse ayant une densité plus forte que la phase organique, c'est elle qui se trouve dessous. La phase organique affleure, on voit qu'elle va pouvoir retomber dans le ballon. La phase aqueuse peut être retirée via le robinet, et donc on enlève bien l'eau comme on le voulait.

Dans le cas de notre synthèse, on utilise directement l'éthanol (qui est un réactif) comme solvant, car il n'est pas cher et le fait qu'il soit aussi en très fort excès favorise la réaction. Jusqu'ici nous avons cherché à optimiser le rendement de notre réaction.

### 3) Coût et environnement

Un autre critère, en considérant que l'on a bien pris les réactifs optimaux, si on s'intéresse aux solvants et aux catalyseurs, on peut regarder les notions de coûts et d'environnement. On présente ici (diapo) un tableau qui nous apporte des informations sur les différents éléments chimiques que l'on utilise : prix et pictogrammes de sécurité.

Produits	Prix	M (g·mol <sup>-1</sup> )	Pictogrammes de sécurité	Produits	Prix	M (g·mol <sup>-1</sup> )	Pictogrammes de sécurité
Acide benzoïque	5,2 € les 250 g	122,1		APTS	10,8 € les 100 g	172,2	
Toluène	10,8 € le litre	92,1	 				
Éthanol <i>d</i> = 0,805	5,0 € le litre	46,1	 	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> à 95 % <i>d</i> = 1,83	9,2 € le litre	98,1	

Si on compare les deux catalyseurs acides (APTS et H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), on remarque que l'acide sulfurique coûte 9,2 € le litre, ce qui n'est vraiment pas cher et en fait un catalyseur récurrent. En revanche, il est corrosif. L'APTS est déjà plus cher, et il est nocif ou irritant, mais pas toxicité aiguë.

Si on regarde les solvants (Toluène ou éthanol), les deux sont dans le même ordre de prix et les deux sont inflammables et dangereux pour la santé (notamment cancérogènes), mais l'éthanol reste bien moins dangereux que le toluène, pas les mêmes protocoles de sécurité entre les deux (toluène : rien que les vapeurs peuvent être dangereux, alors qu'on voit bien que l'éthanol est souvent stocké dans des simples pissettes plastiques.) Donc on a ici aussi des éléments qu'il faut prendre en compte avant de réaliser la synthèse, pour préserver la santé des expérimentateurs, leur sécurité et l'environnement.

### 4) Isolement, Purification et Analyses

Supposons maintenant que notre réaction a eu lieu, on a un mélange réactionnel avec le solvant, notre produit, le catalyseur et éventuellement des réactifs (si la réaction n'est pas totale ou que les proportions stoechiométriques n'ont pas été respectées).

Il faut isoler le produit du reste :

- Si solide, filtration sous pression réduite (Büchner). Il s'agit d'un espèce d'entonnoir avec un filtre, dans lequel on place le milieu réactionnel. Le fait de faire couler de l'eau fait baisser la pression dans l'eren (d'où le terme pression réduite), et cela favorise la chute de la partie liquide. Ensuite on peut s'assurer d'avoir enlevé tout l'eau par séchage avec un sel anhydre (sulfate de sodium). Evaporation du solvant organique possible par évaporateur rotatif.
- Si des espèces organiques et aqueuses sont présentes, extraction liquide-liquide, basée sur les différences de solubilité. Si le produit est dans la phase orga (c'est souvent le cas), on rajoute beaucoup d'eau, pour que les espèces plutôt solubles dans l'eau se retrouve dans l'eau (le catalyseur par exemple), puis on élimine l'eau par décantation. On peut éventuellement remplacer l'eau par un solution saturée en sel (relargage) ainsi le produit organique à encore moins envie de se dissoudre dans l'eau, on en perd moins. (Le relargage est une technique qui consiste à séparer une substance en solution de son solvant en introduisant une autre substance plus soluble qui prend sa place).

Pour purifier le produit (pour calculer le rendement) :

- Si solide, recristallisation : on a notre poudre solide. Pour enlever les impuretés, on ajoute un minimum de solvant pour que, une fois chauffé, notre produit se dissout dedans. On obtient le produit avec les impuretés qui sont tous dissous. En refroidissant lentement, les impuretés auront plutôt tendance à rester dans le solvant, et le produit va recristalliser (se base donc aussi sur la différences de solubilité des impuretés et du solvant et à chaud et à froid).
- Si liquide, distillation . Se base sur la différence de températures d'ébullition des espèces dans le milieu réactionnel. Si on suppose que notre produit à un température d'ébullition bien plus faible que les autre composés, on peut faire une distillation. On chauffe le ballon, le premier qui va s'extraire de la colonne de vigreux va être notre produit, que l'on récupère dans l'erenmeyer, comme distillat. Marche aussi dans l'autre sens.

Là on pourrait faire un rendement.

Pour caractériser le produit (pour vérifier si on a bien le bon produit), qu'on suppose vu:

- Température de fusion (si solide) via Banc Kofler
- Chromatographie sur couche mince
- Spectroscopie IR
- Spectroscopie UV-visible
- RMN
- Indice de réfraction avec un réfractomètre ( si liquide)

On voit bien qu'une réaction, ca n'est pas juste mélanger des réactifs et on obtient des produits, il y a toute une réflexion à avoir avant et pendant, une stratégie à développer.

On s'est intéressé jusqu'ici à un exemple simple, car nos molécules qui réagissent n'avaient qu'une seule fonction (alcool + acide carboxylique). Dans la réalité, souvent des molécules polyfonctionnelles

## II) Sélectivité lors d'une synthèse

### 1) Molécules polyfonctionnelles: chimiosélectivité

→ Molécule avec plusieurs fonctions, exemple du para-aminophénol, para = opposé du cycle, amine, et phénol présente 2 fonctions.

Exemple de la synthèse du paracétamol (bien connu des élèves, doliprane...). On part donc du para-aminophénol, on le met en présence de l'anhydride acétique, et suite à une réaction d'addition élimination, on voudrait obtenir du paracétamol et de l'acide acétique. Sauf que le para-aminophénol possède 2 groupes fonctionnels pourraient réagir avec le carbone au bout de la flèche. On peut donc soit avoir une addition du N, soit addition du O : on aurait pas le même produit, et comme nous voulons du paracétamol, on voit que la réaction doit avoir lieu avec le N.

Expérimentalement, on constate qu'on obtient très majoritairement du paracétamol : notre para-aminophénol réagit majoritairement via son groupe amine. On dit donc que la réaction est sélective, et on dit que le réactif para-aminophénol est chimiosélectif :

Un réactif est dit **chimiosélectif** s'il réagit préférentiellement avec un groupe caractéristique d'une molécule polyfonctionnelle. La réaction est dite **sélective**.

Attention cela ne veut pas dire que c'est uniquement cette réaction qui a lieu, elle est simplement majoritaire.

De plus, cette sélectivité dépend des conditions expérimentales. (Par exemple, peut être qu'en chauffant très fort, on aura plutôt OH qui va réagir).

Dans le cas de la production du paracétamol, on a de la chance, cette sélectivité nous arrange. Mais que faire si ce n'est pas le cas ? Ou si on voulait l'autre produit ?

### 2) Protection et déprotection

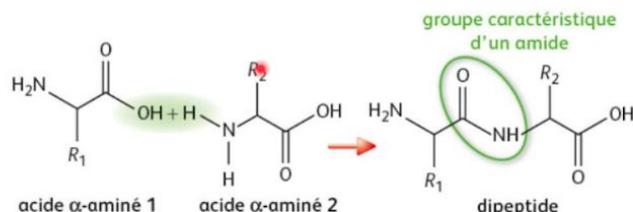
Exemple classique : on veut réduire notre ester A en alcool B, on dispose du réducteur  $\text{LiAlH}_4$ . Néanmoins, dans le produit A, on a un groupe carbonyle qui est lui aussi réactif. On a un problème :  $\text{LiAlH}_4$  réduit l'ester et la cétone → On veut protéger le carbonyle.

Etape de protection du groupe carbonyle par utilisation d'un diol (vicinal) → Formation d'un groupe acétal :  $\text{LiAlH}_4$  ne va pas réagir sur celui-ci car les O sont protégés. On peut alors réaliser la réaction que l'on souhaitait (Etape 2).

Puis il nous faut récupérer notre groupe carbonyle pour avoir le produit B, on fait une déprotection par hydrogénation (Etape 3). L'étape 1 se faisait avec un Dean Stark, c'est pour cela que l'étape 3 on ajoute de l'eau pour faire le processus inverse. Cela souligne une condition importante de la protection/déprotection: notre groupe protecteur doit être sélectif pour agir sur le groupe que l'on souhaite, stable lors des réactions suivantes, et enlevé facilement de manière sélective avec un bon rendement. Méthode vraiment utile pour faire des molécules précises à partir de molécules polyfonctionnelles.

### 3) Application à la synthèse peptidique

Des acides alpha-aminés s'associent pour former des peptides et protéines, donc important.



Problème: plusieurs réactions et donc produits possibles (selon R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>).

Il faut donc protéger les deux (amine + ac carboxylique). On ne détaille pas mais on sait le faire en chimie. On a ensuite réaction (nécessite une activation).

Puis on déprotège comme vu précédemment, on obtient le dipeptide que l'on voulait initialement, sans avoir plein de dipeptides que l'on ne veut pas. Cette synthèse a été réalisée au début du XX<sup>ème</sup> siècle et a valu un prix Nobel à Emil Fischer.

Remarque : Actuellement, cette méthode comporte trop d'étapes pour une synthèse à l'échelle industrielle. On lui préfère une catalyse enzymatique, hautement sélective.

#### Conclusion :

Quand on fait une synthèse, il faut réfléchir en amont à comment optimiser cette synthèse, en se focalisant la plupart du temps sur le rendement. Plein de paramètres à étudier : température, catalyseur, solvant, méthode expérimental... Pour mettre en place ces stratégies, il faut prendre en compte la sélectivité des réactions que l'on réalise pour être sûr d'obtenir les bons produits.

#### Questions

- Pour la synthèse de l'arôme de groseille faire le tracé de l'avancement en fonction du temps? (on doit montrer qu'un plateau apparaît au bout d'un certain temps, et qu'il ne correspond pas à l'avancement maximal si la réaction n'est pas totale). Préciser dans le cas de cette réaction ? Il s'agit d'une estérification de Fischer, donc à la fin, sans rien faire, on doit avoir 2/3 de produits et 1/3 de réactifs si proportions stoechiométriques. Cela correspond (calcul facile) à une constante de réaction de 4. A partir de la constante de réaction on peut montrer qu'en enlevant de l'eau, on déplace l'équilibre vers la formation de plus de produits.

-Quels autres sélectivités connaissez vous que chimio ?

On a la stéréosélectivité, typiquement dans le cas des S<sub>N</sub>2 (la S<sub>N</sub>1 ne l'est pas car le carbocation est plan). Dans ce cas, on a un produit dont l'une des formes stéréoisomère est dominante.

On a aussi la régiosélectivité, où la réaction a lieu préférentiellement sur un site d'une molécule plutôt que d'autres sites semblables. (ex : substitution électrophile aromatique)

Stéréosélectivité du Camphre : Attaque du H par en-dessous (face la - encombrée) : cette réaction est sous contrôle cinétique

#### Synthèse des peptides :

-C'est quoi une activation ? Activation électrophile. A la place du groupement OH, on veut un groupe + polaire pour rendre + électrophile le carbone. Par exemple Cl, une base faible est un bon nucléofuge mieux que OH. (Explication de l'activation :

<https://national.udppc.asso.fr/attachments/article/590/Peptides.pdf> )

-Détailler la manip du paracétamol (Cf LC01)

#### **Bibliographie :**

- Stanislas ANTCZAK, Jean-François Le MARÉCHAL et al. **Physique Chimie, Terminale S enseignementspécifique.Hatier,2012.**
- André DURUPHTY, Thierry DULAURANS et al. **Physique Chimie, Terminale S enseignement spécifique.Hachette Education,2012.** ISBN :2011355745.

(Celui ci utilisé par PH Suet et Melzani)

- Valéry PRÉVOST, Bernard RICHOUX et al. **Physique Chimie, Terminale S enseignement spécifique.Nathan,2012**
- **Belin TS** nouveaux programmes pour la liaison peptidique.
- Technique de l'ingénieur j5800 sur l'estérification.
- Grecias, Tec&Doc, PCSI nouveaux programmes.

Pour estérification de Dean Stark, Jean François le Maréchal 2.