Thème 1 : Constitution et transformation de la matière
Partie 4. Elaborer des stratégies en synthèse organique
CHAP 10B-ACT/COURS Optimisation et stratégie de synthèse

Objectifs :

- Optimisation de la vitesse et du rendement d'une synthèse
- Elaborer une stratégie de synthèse multi-étapes

A/ Optimiser une étape de synthèse

1) Augmenter la vitesse

- Augmenter la vitesse de formation d'un produit permet d'augmenter la production horaire et de réduire la durée de synthèse.
- Pour augmenter la vitesse de formation d'un produit dans une étape de synthèse, il est possible d'agir sur les facteurs cinétiques suivants (cf. CHAP 04):
  - **Chauffer pour augmenter la température** (par chauffage à reflux par exemple)
  - **Utiliser un catalyseur**
  - **Augmenter la concentration des réactifs en solution**

Rq : en pratique, on privilégie l'usage des catalyseurs.

- Chauffer a un coût énergétique et environnemental important
- Le catalyseur est régénéré donc son coût d'utilisation est minime
- Le catalyseur est sélectif et peut limiter les réactions parasites

2) Augmenter le rendement

- Le rendement d'une synthèse est le quotient entre la quantité de matière finale n_f de produit obtenu et la quantité de matière maximale n_{max} que l'on peut produire à partir des réactifs en présence.

$$\eta = \frac{n_f}{n_{max}}$$

- Augmenter le rendement d'une synthèse permet de réduire les quantités de réactifs utilisés pour obtenir une même quantité de produit.

- Dans le cas où une réaction opposée limite une synthèse, on peut améliorer le rendement :
  - **En introduisant l'un des réactifs en excès**
  - **En éliminant du milieu réactionnel un des produits de la réaction** (par distillation ou par précipitation par exemple)

Dans les 2 cas, il s'agit d'un **déplacement d'équilibre.**

Considérons l'exemple de la synthèse du méthanol par le bromométhane selon la réaction :

$$CH_3Br + OH^- \rightleftharpoons CH_3OH + Br^-$$

L'équilibre étant atteint, $Q_{r,éqb} = K = \frac{[CH_3OH]_f \times [Br^-]_f}{[CH_3Br]_f \times [OH^-]_f}$

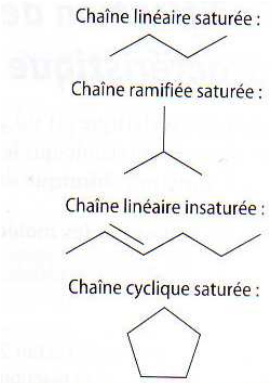
- Si le réactif HO^- est alors ajouté, $Q_r \neq Q_{r,éqb}$, Q_r a diminué donc $Q_r < K$. Le système évolue vers un nouvel état d'équilibre. La réaction se fait dans le sens direct càd dans le sens de la formation du produit CH_3OH.
- Si l'ion Ag^+ est ajouté au milieu réactionnel, il réagit avec les ions Br^- qu'il consomme pour former du bromure d'argent $AgBr_{(s)}$. Dans le milieu, $[Br^-]$ diminue et par conséquent Q_r diminue donc $Q_r < K$. Le système évolue vers un nouvel état d'équilibre. La réaction se fait dans le sens direct càd dans le sens de la formation du produit CH_3OH.

B/ Stratégie de synthèse

1) Modification de la structure d'une molécule

1.1 Modification de la chaîne carbonée

a) Avec conservation du nombre d'atomes de carbone



Une chaîne carbonée :
- peut être **linéaire**, **ramifiée** ou **cyclique** ;
- est **saturée** si elle ne contient que des liaisons simples ;
- est **insaturée** si elle contient au moins une liaison multiple (Fig. 1).

Les modifications de chaîne peuvent avoir lieu avec **conservation** **du nombre d'atomes de carbone** dans la molécule. C'est alors le type de chaîne qui est modifié.

Dans le **reformage** utilisé dans l'industrie pétrolière, par exemple, on augmente l'indice d'octane d'une coupe pétrolière constituée initialement d`hydrocarbures saturés.
Trois types de réactions ont lieu :

- **l'isomérisation** qui permet notamment de transformer un hydrocarbure en un isomère plus ramifié
- **la déshydrogénation** dans laquelle il y a formation d'une double liaison dans la chaîne carbonée
- **la cyclisation** avec la formation d'un cycle (Fig. 2).

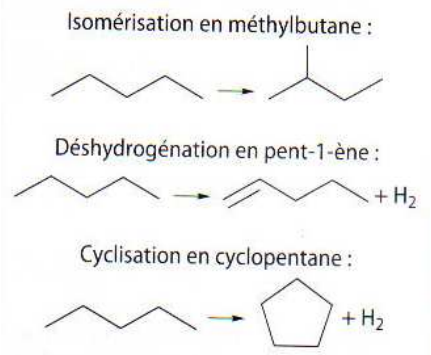
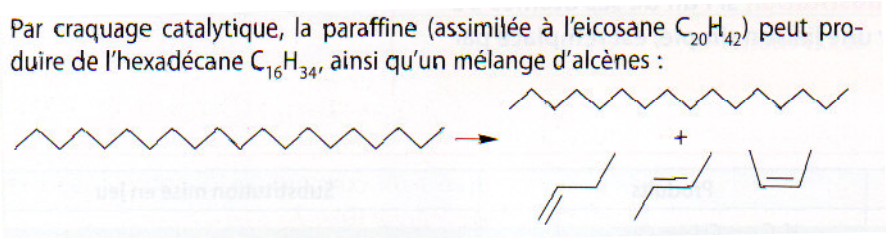


Fig 2. reformage du pentane

b) Avec diminution du nombre d'atomes de carbone

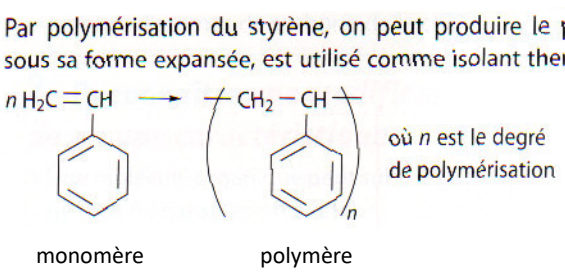
Les molécules à longue chaîne carbonée peuvent être « cassées » et subir un **raccourcissement** **de chaîne.**

Dans l'industrie pétrolière, notamment, le **craquage** est la conversion des hydrocarbures saturés d'une coupe pétrolière en hydrocarbures plus légers.



c) Avec augmentation du nombre d'atomes de carbone

La réaction entre plusieurs molécules carbonées peut conduire à un **allongement** **de chaîne**.
Exemple :



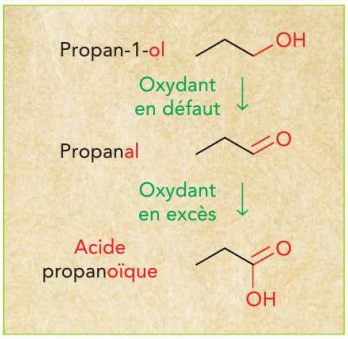
1.2 Modification de groupe caractéristique

Les réactions subies par les molécules organiques peuvent impliquer des **modifications de groupes caractéristiques** de la molécule et permettent de passer d'une **fonction chimique** à une autre.

Fonction chimique	Alcène	Alcool	Aldéhyde	Cétone	Acide carboxylique	Ester	Amine	Amide
Groupe caractéristique	C=C	–C–OH hydroxyle	–C(=O)–H carbonyle	C–C(=O)–C carbonyle	–C(=O)–OH carboxyle	–C(=O)–O–C ester	–N– amine	–C(=O)–N– amide
Terminaison	...ène	...ol	...al	...one	Acide ...oïque	...ate de ...yle	...amine	...amide
Préfixe		hydroxy...	formyl...	oxo...			amino...	

Exemple (rappel de 1SPC) :

L'oxydation d'un alcool primaire permet de passer de la fonction alcool à la fonction aldéhyde en présence d'un défaut d'oxydant puis à la fonction acide carboxylique en présence d'un excès d'oxydant.



Doc. 5 Le propan-1-ol peut être oxydé en propanal ou en acide propanoïque.

2) Les grandes catégories de réactions en chimie organique

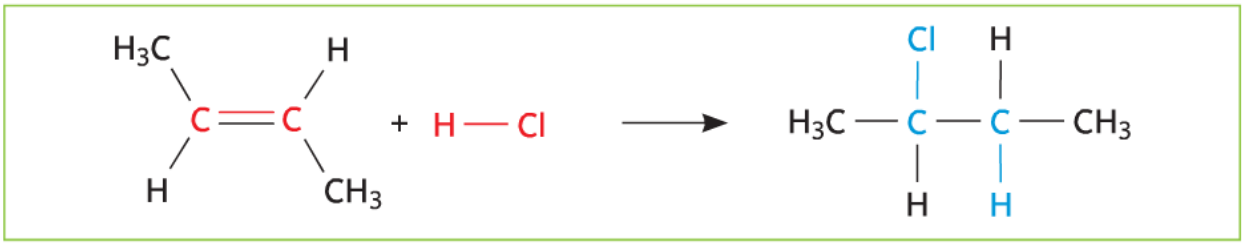
La plupart des réactions en chimie organique peuvent être classées en trois catégories, à partir de l'examen de la nature des réactifs et des produits.

2.1 Les réactions de substitution

Dans une **réaction de substitution,** un atome ou un groupe d'atomes, est remplacé par un autre atome ou groupe d'atomes.

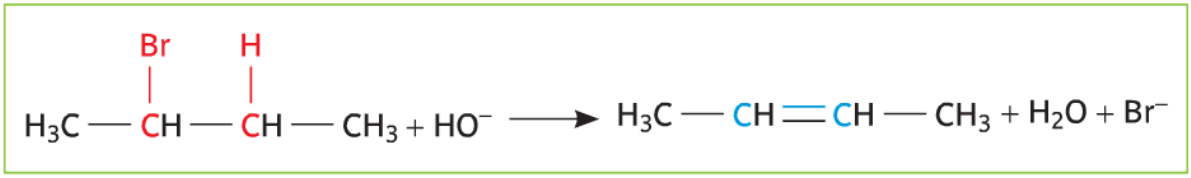
2.2 Les réactions d'addition

Dans une **réaction d'addition,** des atomes ou des groupes d'atomes, sont ajoutés de part et d'autre d'une liaison double. La liaison double se transforme en liaison simple.

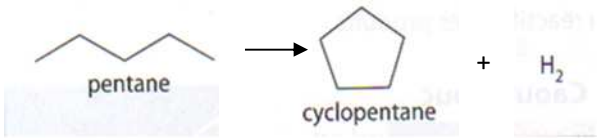


2.3 Les réactions d'élimination

Dans une **réaction d'élimination**, des atomes ou des groupes d'atomes, portés par des atomes adjacents, sont éliminés pour former une liaison multiple (réaction inverse d'une réaction d'addition) ou un cycle.

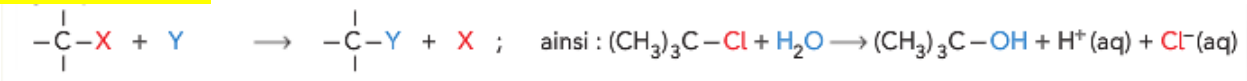


autre ex :

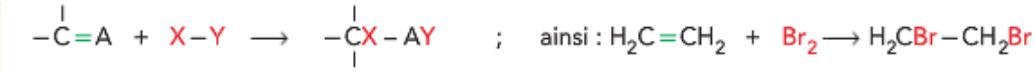


RÉSUMÉ

- **Substitution**



- **Addition**



- **Elimination**

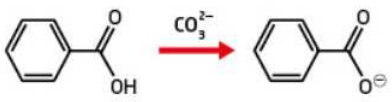
Rq : Dans un classement complémentaire, on peut rajouter 2 grandes familles de réactions.

2.4. Les réactions acide-base

Lors d'une réaction acide-base, il se produit un **échange de proton.**
L'ion H^+ cédé par l'acide d'un couple **Acide1/Base1**
est capté par la base d'un autre couple **Acide2/Base2** : **$A_1 + B_2 \rightleftharpoons B_1 + A_2$**

Exemple :

Transformation de l'acide benzoïque en ion benzoate



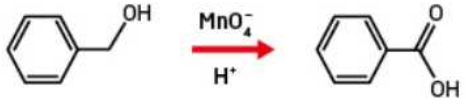
(couples acide-base $C_7H_6O_2$ / $C_7H_5O_2^-$ et HCO_3^- / CO_3^{2-})

2.5. Les réactions d'oxydo-réduction

Lors d'une réaction d'oxydo-réduction, il se produit un **échange d'électron**.
L'oxydant d'un couple **Oxydant1/Reducteur1** **capte les électrons cédés**
par le réducteur d'un autre couple **Oxydant2/Reducteur2** : **$Ox_1 + Red_2 \rightleftharpoons Red_1 + Ox_2$**

Exemple :

Oxydation de l'alcool benzylique en acide benzoïque



(couples oxydant-réducteur $C_7H_6O_2$ / C_7H_8O et MnO_4^- / Mn^{2+})

3) Protection/déprotection

3.1. molécules polyfonctionnelles

De nombreuses molécules organiques comportent **plusieurs groupes caractéristiques** et sont dites **polyfonctionnelles.**

Plusieurs de ces groupes sont susceptibles d'être transformés au cours d'une même réaction. L'enjeu au cours d'une synthèse est donc souvent de **transformer un seul groupe sans modifier les autres**.

Il existe deux stratégies pour atteindre ce but: l'usage de **réactifs chimiosélectifs** ou de **groupements protecteurs**.

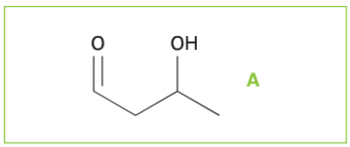


Fig. 12 Molécule A polyfonctionnelle (groupe CHO de la fonction aldéhyde et groupe OH de la fonction alcool).

Ces stratégies sont présentées dans le cas où le groupe –CHO doit être oxydé, mais pas le groupe –OH

3.2. Réactifs chimiosélectifs

Un réactif est dit **chimiosélectif** si, réagissant sur un composé polyfonctionnel, il **ne provoque la transformation que de certains groupes caractéristiques.**

Cas d'un **réactif non chimiosélectif** : l'utilisation d'un oxydant classique tel que $KMn0_4$ en présence de la molécule A conduit à B (Fig. 13), où les deux groupes sont oxydés. $KMnO_4$ n'est pas chimiosélectif.

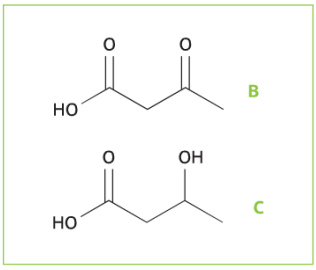


Fig. 13 Structure des produits obtenus B et C.

Cas d'un **réactif chimiosélectif** : un réactif chimiosélectif, comme les ions Ag^+, permet d'oxyder le groupe –CHO sans transformer le groupe –OH. Le produit C (fig.13) est alors obtenu à partir du réactif A.

3.3. Protection de fonction

La protection d'un groupe caractéristique d'une espèce polyfonctionnelle**, permet à un groupe caractéristique d'être préservé** lors d'une synthèse utilisant un réactif non chimiosélectif.

Pour oxyder le groupe –CHO de A sans modifier son groupe –OH (Fig. 14), il faut:

- transformer le groupe –OH de A en un groupe $–OCOCH_3$, appelé groupement protecteur. Cette étape, nommée protection, conduit à D. Ainsi protégé. le groupe –OH n'est plus sensible à l'oxydation ;
- oxyder le groupe –CHO de D pour obtenir E;
- pour retrouver le groupe –OH, il faut le déprotéger par une réaction qui transforme E en C.

REMARQUE ici, la fonction alcool est protégée sous forme d'ester (dans la molécule D). Il existe cependant une très grande palette de groupements protecteurs adaptés à chaque fonction à protéger.

Afin que la déprotection puisse s'effectuer, la réaction de protection est souvent une réaction qui peut se faire dans les deux sens, comme ici la réaction d'estérification.

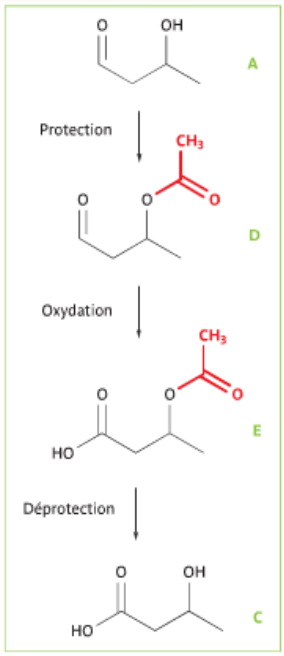


Fig. 14 Stratégie de protection pour la transformation de A en C.

3.4. Application à la synthèse peptidique

La **stratégie de protection** de fonction est utilisée dans les synthèses où une **sélectivité** est **nécessaire**, comme la synthèse peptidique.

Dans ce cas, les composés polyfonctionnels sont les acides α-aminés qui possèdent des groupes $–NH_2$ et –COOH. Deux acides aminés peuvent réagir ensemble par la réaction indiquée sur la figure 15.

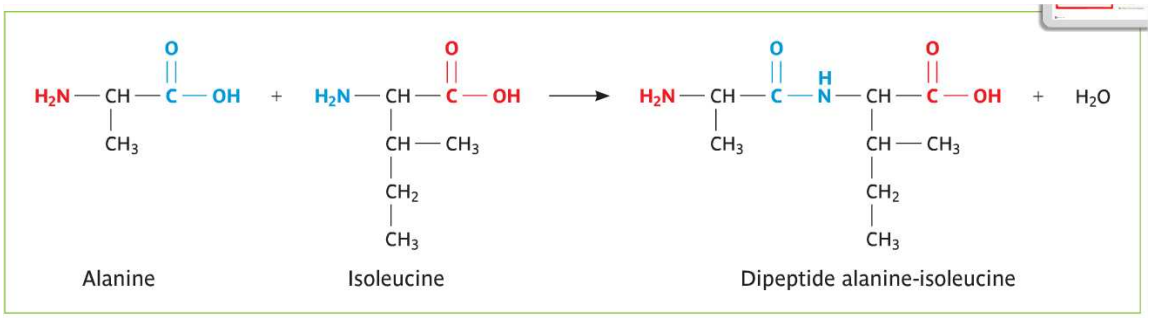
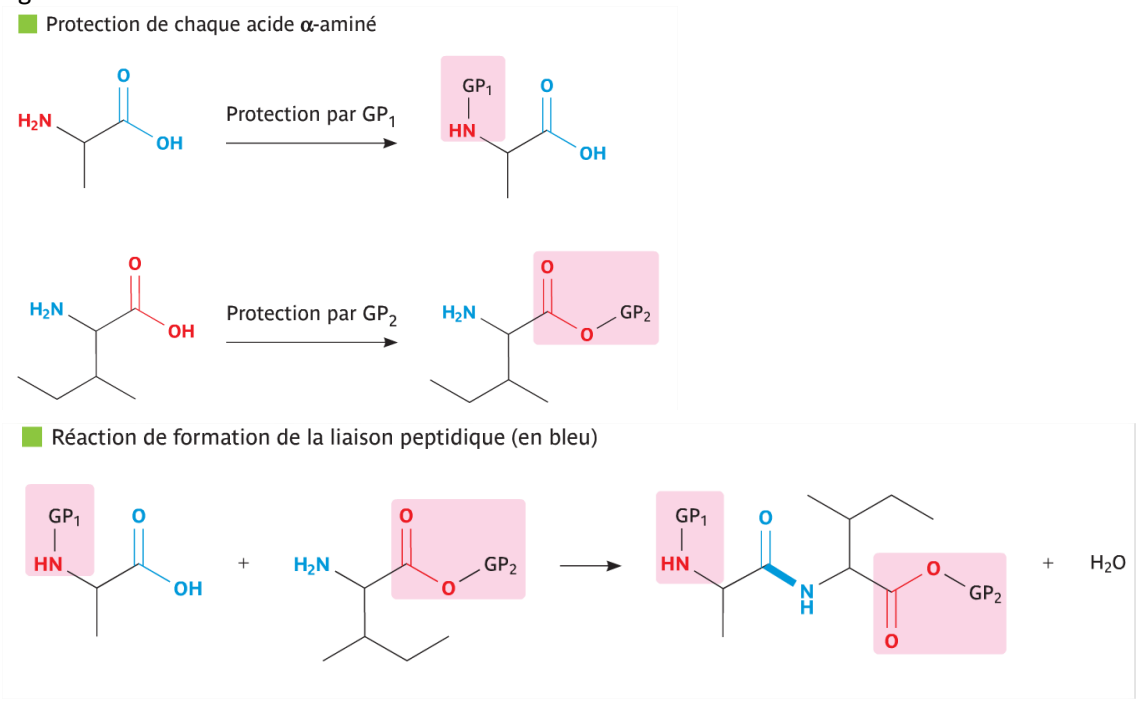


Fig. 15 Réaction de formation du dipeptide alanine-isoleucine. En bleu, les groupes d'atomes qui doivent réagir. En rouge, ceux qui ne doivent pas être modifiés, et qu'il faut donc protéger.

En l'absence de protection des groupes en rouge, ceux-ci réagissent également, ce qui mène à un mélange de produits.

La stratégie est donc de protéger le groupe qui ne doit pas réagir dans chacun des acides α-aminés. Les acides α-aminés protégés peuvent alors réagir pour former le dipeptide protégé. Une réaction de déprotection est ensuite nécessaire pour obtenir le dipeptide souhaité. Le schéma de synthèse est donné figure 16.



4) Stratégie d'une synthèse organique

4.1 synthèse organique

Pour réaliser la synthèse d'un composé organique (molécule cible), le chimiste applique ou élabore un protocole expérimental dans lequel de nombreux paramètres sont à prendre en compte **afin d'obtenir un produit pur avec un bon rendement, en toute sécurité et à moindre coût.**

Pour définir sa stratégie de synthèse (choix des précurseurs, ordre des étapes, protection ou déprotection…etc), le chimiste dispose de banque de réactions **(cf. FICHE Banque de Réactions)**

4.2 espèces chimiques mises en jeu

Le protocole décrit les espèces chimiques (réactifs, solvant, catalyseur) à introduire et leurs quantités respectives (masse ou volume).

-**les réactifs :** Les quantités de matière correspondantes doivent être calculées car les réactifs peuvent ou non être introduits dans les proportions stœchiométriques. Le réactif introduit en excès est en général le moins cher.

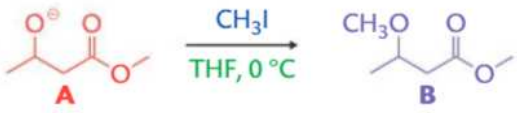
-**le solvant** : Il doit permettre de solubiliser les réactifs et de contrôler la température du milieu réactionnel.
-**le catalyseur :** Certaines transformations sont lentes et nécessitent l'emploi d'un catalyseur pour accélérer la réaction. Le catalyseur est introduit en petite quantité et n'intervient pas dans l'équation de la réaction.

4.3 choix des paramètres expérimentaux

-**la durée de synthèse :** elle doit permettre la transformation de la plus grande quantité de réactifs possible, sans trop se prolonger.
-**la température :** L'état physique des réactifs dépend de la température. La température est un facteur cinétique et peut permettre de diminuer la durée de synthèse.
-**le solvant :** assure la solubilisation des réactifs et est souvent un facteur cinétique.
-**le pH :** Certaines réactions nécessitent que le milieu réactionnel soit à un pH précis donc contrôlé par une solution tampon. Le pH peut jouer sur la solubilité des réactifs, être un facteur cinétique ou provoquer des réactions parasites.

REMARQUE : Un réaction chimique est toujours équilibrée mais
en synthèse organique on adopte souvent une écriture simplifiée :

Exemple :



INFO
- On distingue le réactif principal A qui est le précurseur de la molécule cible du réactif secondaire CH_3I.
- Au-dessous et au-dessus de la flèche, des informations sont fournies : solvant, température, chauffage (noté Δ), catalyseur, durée de la réaction, etc.
- Dans l'écriture simplifiée, seule la formule de la **molécule cible** est indiquée (ici B). Le sous-produit de la réaction I^- n'est pas indiqué.

4.4 choix du montage

-**l'agitation :** homogénéise les concentrations et la température. Elle aide aussi à solubiliser les réactifs.
-**l'ampoule de coulée :** permet d'ajouter un réactif progressivement pour limiter une élévation de température nuisible par exemple.

-**le montage à reflux :** permet de chauffer et d'augmenter la température du milieu réactionnel (la réaction se déroule à la température d'ébullition du solvant) en évitant les pertes de matière par évaporation. Les vapeurs se condensent dans le réfrigérant et retombent dans le milieu réactionnel.

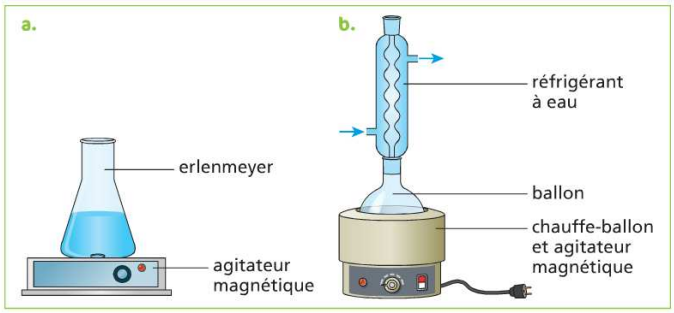


Fig. 5 Deux montages menant à des rendements différents au bout de 30 minutes.
a. température ambiante, $R = 5\ \%$; b. chauffage à reflux, $R = 70\ \%$.

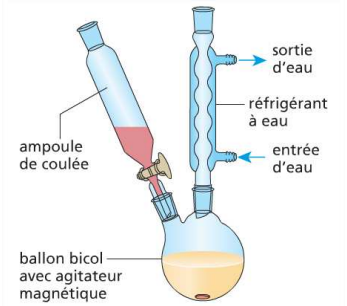


Fig. 4 Verrerie utilisée pour un montage à reflux avec une ampoule de coulée.

4.5 choix du traitement du milieu réactionnel

Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel doit être traité **pour isoler le produit désiré du solvant, des réactifs en excès ou encore des produits non désirés.**

-**l'extraction avec une ampoule à décanter :**

L'**extraction liquide-liquide** permet de transférer sélectivement une espèce chimique d'un solvant vers un autre solvant (non miscible au premier) dans lequel l'espèce chimique est plus soluble.

Lorsque le produit synthétisé est très soluble dans la phase organique, on peut pour améliorer la séparation :

- **saturer la phase aqueuse en sels** (par ex. $Na^+_{(aq)}$ + $Cl^-_{(aq)}$) afin de diminuer la solubilité du produit organique dans la phase aqueuse et

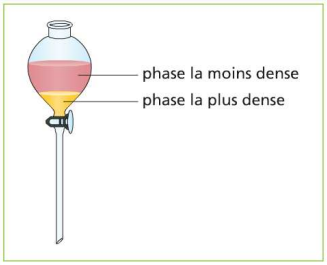


Fig. 6 Ampoule à décanter.

favoriser son transfert dans la phase organique : c'est l'**opération de relargage.**

- **Laver la phase organique** avec de l'eau pour en retirer les impuretés et les espèces solubles dans l'eau.
- **Extraire le produit de la phase aqueuse** avec un solvant organique.

-**le séchage de la phase organique :** par un desséchant chimique (par ex. du sulfate de magnésium ou de sodium anhydre) qui capte les traces d'eau présentes en fin d'extraction ou de lavage.
-**l'évaporation du solvant :** tire profit des faibles températures d'ébullition des solvants courants. Elle est réalisée en chauffant sous vide, ou non, dans un évaporateur.
-**la filtration :** permet de séparer un solide d'un liquide.
La filtration peut être réalisée **sous pression réduite** (à l'aide d'une **fiole à vide** munie d'un **entonnoir Büchner**).

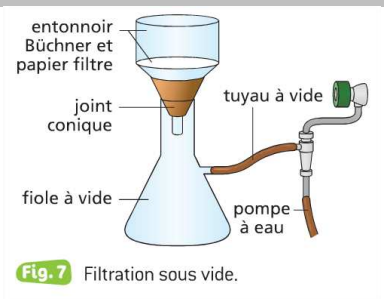
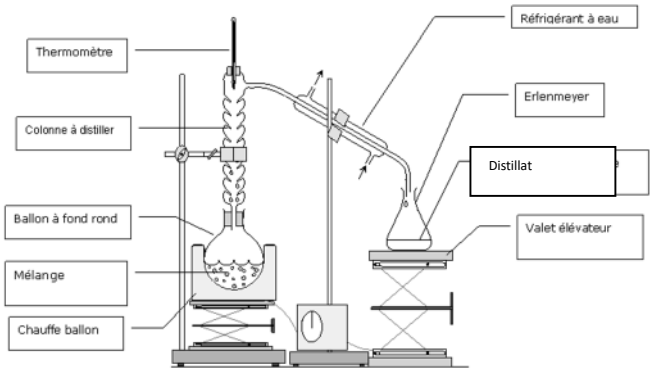


Fig. 7 Filtration sous vide.

4.6 Choix de la technique de purification

La purification consiste à **éliminer les** faibles quantités d'**impuretés** contenues **dans le produit brut** pour **obtenir le produit purifié.**
-**la distillation :** permet de séparer les constituants d'un mélange liquide dont les températures d'ébullition sont différentes.



-**la recristallisation :** permet d'éliminer les impuretés présentes dans un solide en jouant sur les différentes de solubilité du produit et des impuretés dans un solvant en fonction de la température.

-**la chromatographie sur colonne :** permet de séparer les constituants d'un mélange comme le permet une CCM. Les conditions (éluant et support) sont les même que ceux de la CCM et l'ordre de descente des produit est identique à celui de la migration en CCM. L'avantage est de pouvoir récupérer les produits en bas de la colonne.

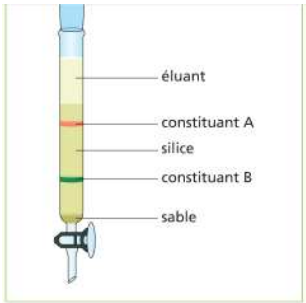


Fig. 8 Colonne de chromatographie.

4.7 Choix de la technique d'analyse

Différents types d'analyse permettent d'**identifier** et de **contrôler la pureté** du produit synthétisé.
-mesure de la **densité**
-mesure de la **température de fusion** à l'aide du banc Köfler pour un solide

-mesure de la **température d'ébullition** pour un liquide
-mesure de l'**indice de réfraction** avec un réfractomètre
-les **spectres IR, RMN**
-les **chromatographies, CCM**

4.8 Calcul du rendement d'une synthèse multi-étapes

Le rendement d'une synthèse est donné par le rapport entre la quantité de matière de produit effectivement obtenue n_{exp} et la quantité de matière maximale qui pourrait théoriquement se former n_{th}.

$$R = \frac{n_{exp} \times 100}{n_{th}} \ (\%)$$

n_{exp} est obtenue après purification et n_{th} est calculé pour un avancement maximal.

Lorsqu'une synthèse comporte **plusieurs étapes**, le rendement de la synthèse est égal au **produit des rendements de chaque étape.**

C'est un critère important quant il s'agit de comparer plusieurs synthèses d'une même espèce chimique : **le rendement global de la synthèse doit être le plus grand possible.**

4.9 Une synthèse écoresponsable

Une synthèse écoresponsable d'un produit permet de réduire au maximum l'empreinte environnementale en se proposant d'agir sur trois domaines :

- **les matières premières** : en limitant les quantité, en préférant des matières premières peu dangereuses, renouvelables..etc
- **les solvants** : non toxiques, non polluants, en faible quantité, voir sans solvant ;
- **l'énergie** : en limitant les dépenses, en utilisant des conditions douces (catalyseur, faible température…etc)

La chimie verte (doc. 2) va encore plus loin et se propose d'agir sur cinq domaines : les matières premières, les solvants, l'énergie, les déchets et le produit fini.

Doc. 2. Les 12 principes fondateurs de la chimie verte ont été définis en 1998 par les chimistes américains Paul ANASTAS et John WARNER.