

# SYNTHESE ORGANIQUE

## 1. SECURITE ET COUT

Dans un laboratoire, des règles assurent la sécurité de tous. Elles portent sur:

- la tenue vestimentaire (blouse, lunettes, gants);
- les déplacements (ne pas courir, ne pas renverser);
- les précautions à prendre selon les risques liés aux réactifs;
- la sécurité des montages (température, pression, verrerie bien fixée);
- le traitement des déchets.

Le coût d'une synthèse s'estime à partir des réactifs et des solvants. En cas de chauffage fort ou prolongé, le coût énergétique doit être pris en compte.

## 2. ANALYSE DES PROTOCOLES.

### 2.1. ESPECES CHIMIQUES MISES EN JEU

Un protocole décrit les espèces chimiques (réactifs, solvants et catalyseurs) à introduire et leurs quantités respectives.

Les réactifs peuvent ou non être introduits dans les proportions stoechiométriques.

### 2.2. CHOIX DES PARAMETRES EXPERIMENTAUX.

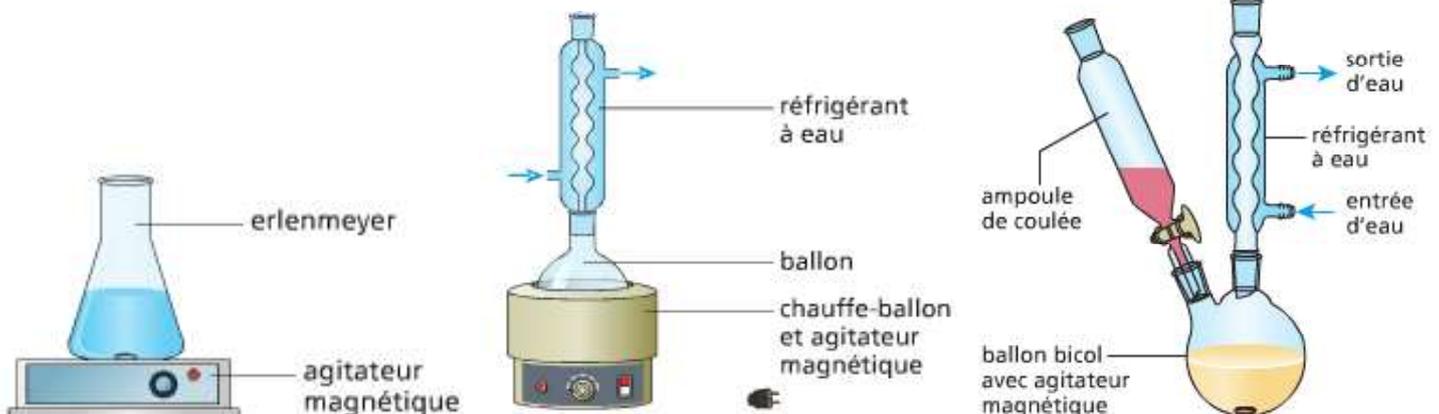
L'expérimentateur justifie le choix des paramètres expérimentaux pour des raisons simples:

- la température permet de jouer sur l'état physique des composés et est un facteur cinétique;
- la durée de réaction, comme compromis entre un temps long qui permet de consommer la totalité des réactifs et une attente raisonnable;
- le solvant qui assure la solubilisation des réactifs et qui est souvent un facteur cinétique;
- le pH, car pour les réactions en solution aqueuse, il peut jouer sur la solubilité des réactifs, être un facteur cinétique ou provoquer des réactions parasites.

### 2.3. CHOIX DU MONTAGE

Selon les paramètres expérimentaux choisis, l'expérimentateur opte pour le montage à utiliser:

- l'agitation homogénéise les concentrations et la température; elle aide aussi à solubiliser les réactifs;
- l'ampoule de coulée permet d'ajouter l'un des réactifs progressivement (pour éviter un échauffement nuisible par exemple);
- le montage à reflux permet d'augmenter la température du milieu sans perte de matière par évaporation. La réaction se déroule alors à la température d'ébullition du solvant et les vapeurs de ce dernier se condensent dans le réfrigérant. Des grains de pierre ponce régulent l'ébullition.

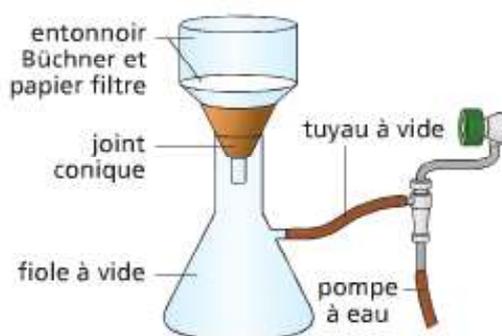
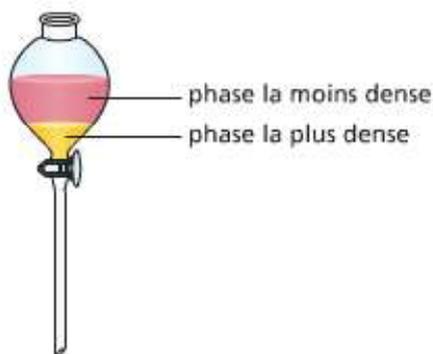


Pictogrammes		
Anciens		Nouveaux
	<b>J'explose !</b>	
Corrosif		
	<b>Je flambe !</b>	
Facilement inflammable		
	<b>Je fais flamber !</b>	
Comburant : peut provoquer ou aggraver un incendie		
	<b>Je suis sous pression !</b>	
		Gaz sous pression
	<b>Je ronge !</b>	
Corrosif : attaque les métaux, ronge la peau et les yeux		
	<b>Je tue !</b>	
Toxique : empoisonne rapidement et à faible dose		
	<b>J'altère la santé !</b>	
Nocif ou irritant, empoisonne à forte dose		
	<b>Je nuis gravement à la santé !</b>	
Cancérigène, reprotoxique, modifie l'ADN et le fonctionnement des organes		
	<b>Je pollue !</b>	
Effets néfastes sur les organismes du milieu aquatique		

## 2.4. CHOIX DU TRAITEMENT DU MILIEU REACTIONNEL

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

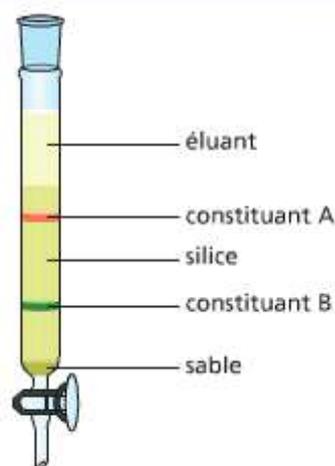
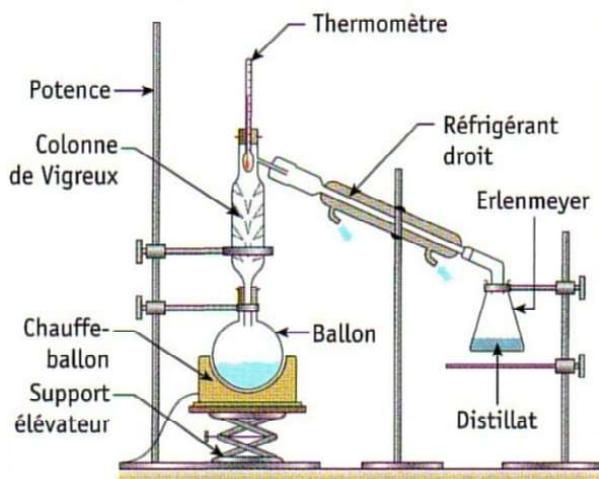
- ❑ l'extraction avec une ampoule à décanter tire profit de la différence de solubilité des espèces chimiques dans deux solvants non miscibles. Elle permet aussi le lavage d'une phase organique, si les impuretés sont solubles en phase aqueuse, soit l'extraction du produit cherché d'une phase aqueuse;
- ❑ le séchage de la phase organique par le sulfate de magnésium 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 sépare un solide d'une phase liquide, elle peut être réalisée sous vide ou non.



## 2.5. CHOIX DE LA TECHNIQUE DE PURIFICATION

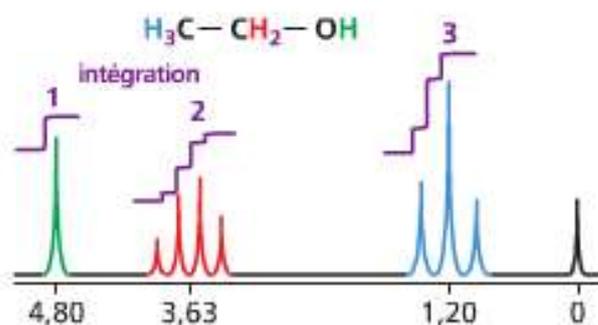
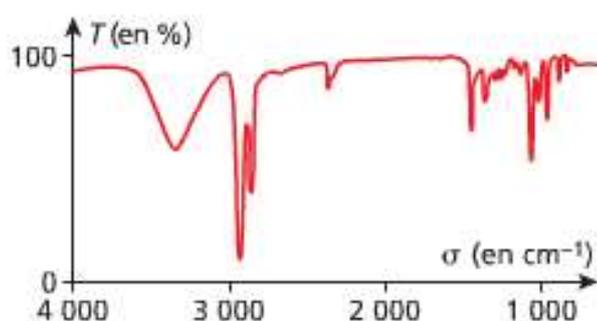
Les étapes de traitement conduisent à l'obtention d'un produit dit "brut" mais ne permettent pas toujours de retirer la totalité des impuretés, il faut alors purifier le produit grâce à une technique appropriée

- ❑ la distillation sépare les constituants d'un mélange liquide dont les températures d'ébullition sont différentes;
- ❑ la recristallisation élimine les impuretés présentes dans un solide en jouant sur les différences de solubilité du produit et des impuretés dans un solvant en fonction de la température;
- ❑ la CCM sépare les constituants d'un mélange.



## 2.6. CHOIX DE LA TECHNIQUE D'ANALYSE

Différents types d'analyse permettent d'identifier et contrôler la pureté du produit synthétisé: CCM, spectres IR, spectres RMN, spectres UV-visible, température de fusion ....

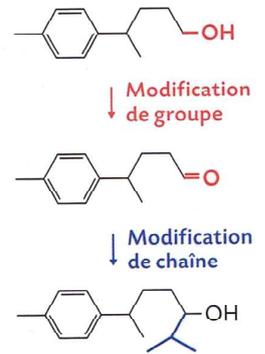


### 3. STRATEGIES DE SYNTHÈSE.

Le squelette carboné représente l'enchaînement des atomes de carbone constituant une molécule organique. Après s'être intéressés à la structure des molécules organiques, en les considérant comme des objets isolés, nous pouvons aborder leur réactivité, c'est-à-dire leur capacité à subir des transformations au cours des réactions chimiques.

La chaîne carbone d'une molécule est modifiée s'il y a création ou rupture de liaison carbone-carbone. Dans le cas contraire, il y a modification d'un ou plusieurs groupe(s) caractéristique(s).

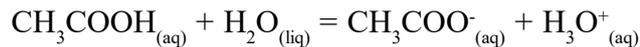
Pour classer les réactions chimiques en chimie organique, très nombreuses et variées, on compare les réactifs et les produits. On distingue essentiellement cinq grandes catégories de réaction: l'addition, l'élimination, la substitution, acide-base et l'oxydo-réduction.



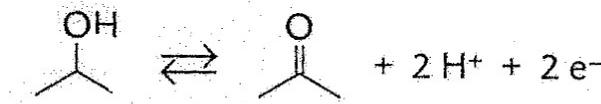
#### 3.1. CATEGORIES DE REACTION.

Nous avons déjà longuement étudié les deux dernières réactions acido-basiques et d'oxydo-réductions. Pour rappel:

- ❑ **Acide-base:** lors d'une réaction acide-base, un échange d'ion hydrogène  $H^+$  se produit:



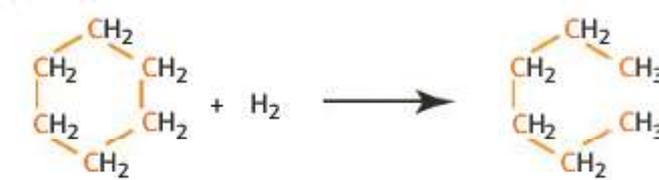
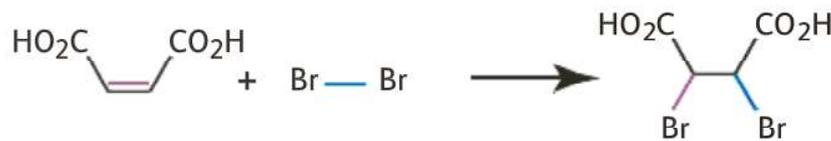
- ❑ **Oxydo-réduction:** lors d'une réaction oxydo-réduction, il se produit un échange d'électron(s)  $e^-$ :



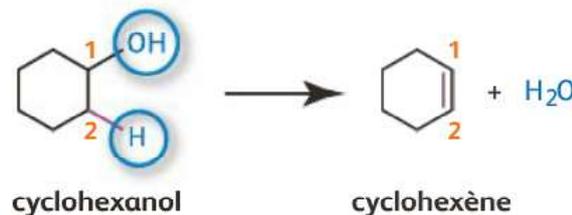
Trois autres réactions non encore abordées, se présentent à nous:

- ❑ réaction **Addition** met en jeu au moins deux réactifs et conduit à un produit de réaction contenant tous les atomes de tous les réactifs.

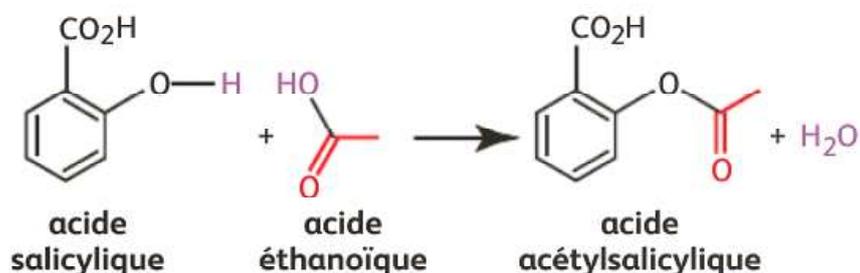
Le plus souvent, deux groupes d'atomes issus d'une petite molécule se lient à deux atomes liés entre eux par une double liaison. Ces deux atomes ne sont plus que simplement liés à l'issue de la réaction.



- ❑ réaction **Elimination**. Lors d'une réaction d'élimination, deux groupes d'atomes, dits éliminés, sont détachés du réactif.

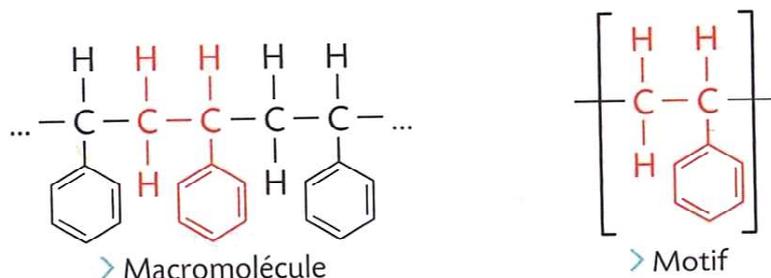


- ❑ réaction **Substitution**. Lors d'une réaction de substitution, un atome ou un groupe d'atomes du réactif d'intérêt est remplacé par un autre atome ou groupe d'atomes.

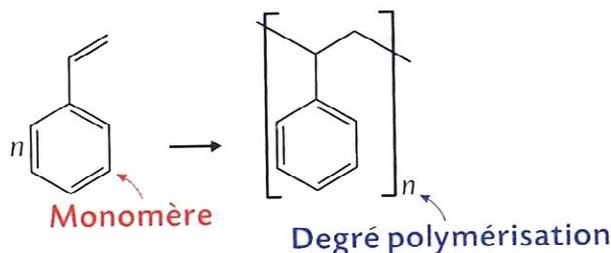


### 3.2. REACTION DE POLYMERISATION.

Un polymère est un ensemble de macromolécules. Dans une macromolécule, une unité structurale appelée motif se répète un grand nombre de fois.



Une réaction de polymérisation permet d'obtenir les macromolécules constituant le polymère à partir d'un très grand nombre de molécules identiques appelées monomères.



### 4. SELECTIVITE EN CHIMIE ORGANIQUE.

#### 4.1. REACTIF CHIMIOSELECTIF ET REACTION SELECTIVE

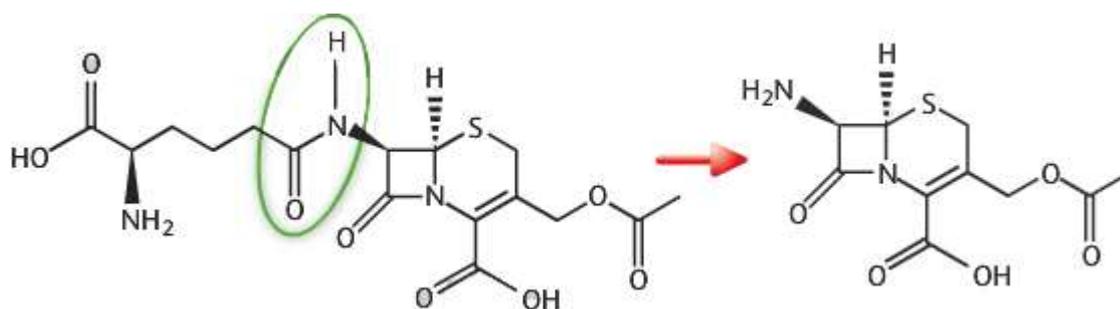
Une espèce polyfonctionnelle appartient à plusieurs classes fonctionnelles ou possède plusieurs groupes caractéristiques identiques.

Imaginons qu'une fonction A présente sur cette molécule polyfonctionnelle, doive réagir avec un réactif R. Il faut absolument que ce réactif R réagisse uniquement avec la fonction A. Il est hors de question que ce réactif R réagisse éventuellement préférentiellement avec une autre fonction B présente également sur la molécule polyfonctionnelle.

On dit d'un réactif qu'il est chimiosélectif, si ce réactif transforme un groupe caractéristique d'une espèce polyfonctionnelle sans modifier les autres.

Une réaction au cours de laquelle une espèce polyfonctionnelle réagit avec un réactif chimiosélectif est appelée réaction sélective.

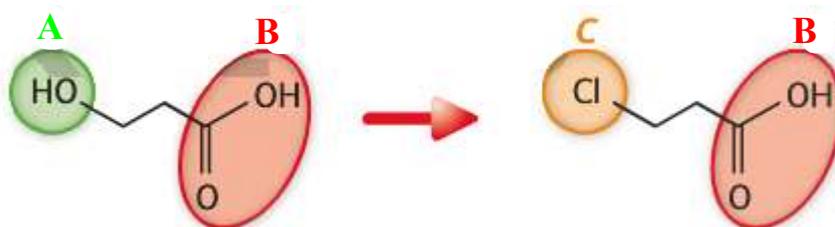
**Par exemple**, la synthèse des céphalosporines fait intervenir des enzymes qui permettent la transformation sélective d'un groupe caractéristique des amides, à l'exclusion de tous les autres.



Les céphalosporines sont une classe d'antibiotiques  $\beta$ -lactamines. Ils ont été isolées de cultures de *Cephalosporium acremonium* issues d'égouts de Cagliari en Sardaigne en 1948 par le scientifique Italien Giuseppe Brotzu. Il a remarqué que ces cultures produisaient des substances agissant sur *Salmonella typhi*, l'agent responsable de la fièvre typhoïde

#### 4.2. PROTECTION ET DEPROTECTION DE GROUPES CARACTERISTIQUES

On souhaite réaliser la transformation sélective suivante:



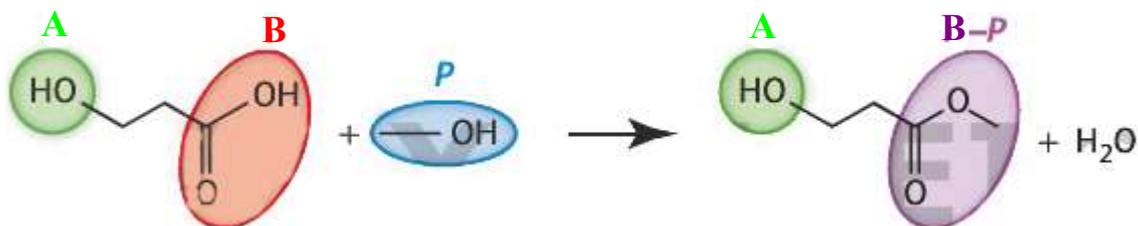
Mais il se peut qu'un réactif R ne réagisse pas avec la fonction A désirée. Si le réactif R qui permet de transformer A en C n'est pas chimiosélectif et transforme également le groupe caractéristique B, alors on doit appliquer une stratégie.

On peut appliquer une première stratégie de protection et déprotection. On procède préalablement à la protection du groupe B.

Le groupe B qui pourrait réagir avec le réactif R "disparaît" alors. Mais en fin de réaction, il doit être régénéré.

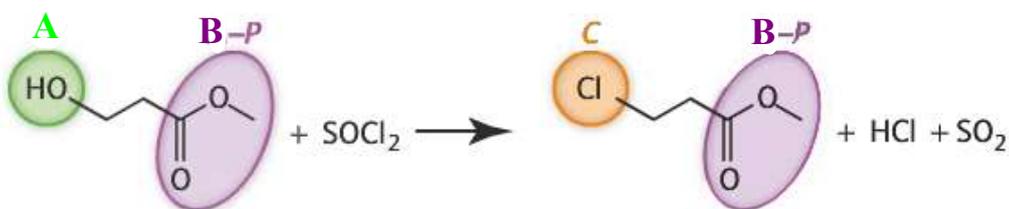
Pour obtenir le produit attendu, on doit appliquer une stratégie en trois étapes.

□ Protection du groupe B



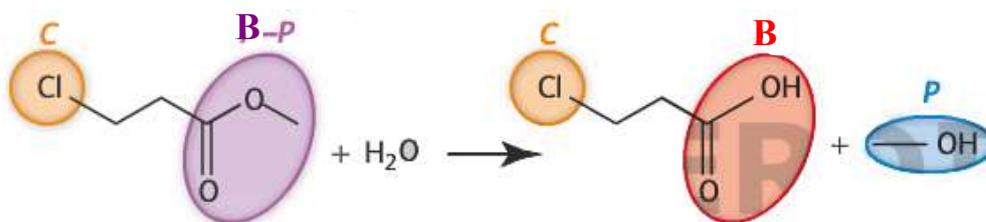
Un réactif chimiosélectif noté P transforme sélectivement le groupe B. Le nouveau groupe B-P est appelé groupe protégé, il s'agit d'un groupe d'atomes qui peuvent contenir plusieurs groupes caractéristiques.

□ Transformation du groupe A en groupe C



Le nouveau groupe B-P est inerte vis-à-vis de  $\text{SOCl}_2$ , alors que le groupe caractéristique A ne l'est pas.

□ Déprotection du groupe B-P.



Pour obtenir le groupe attendu, porteur des groupes caractéristiques C et B, il faut déprotéger le groupe B-P en utilisant un réactif chimiosélectif ne modifiant pas le groupe C. Le groupe B se retrouve à la fin des trois étapes.

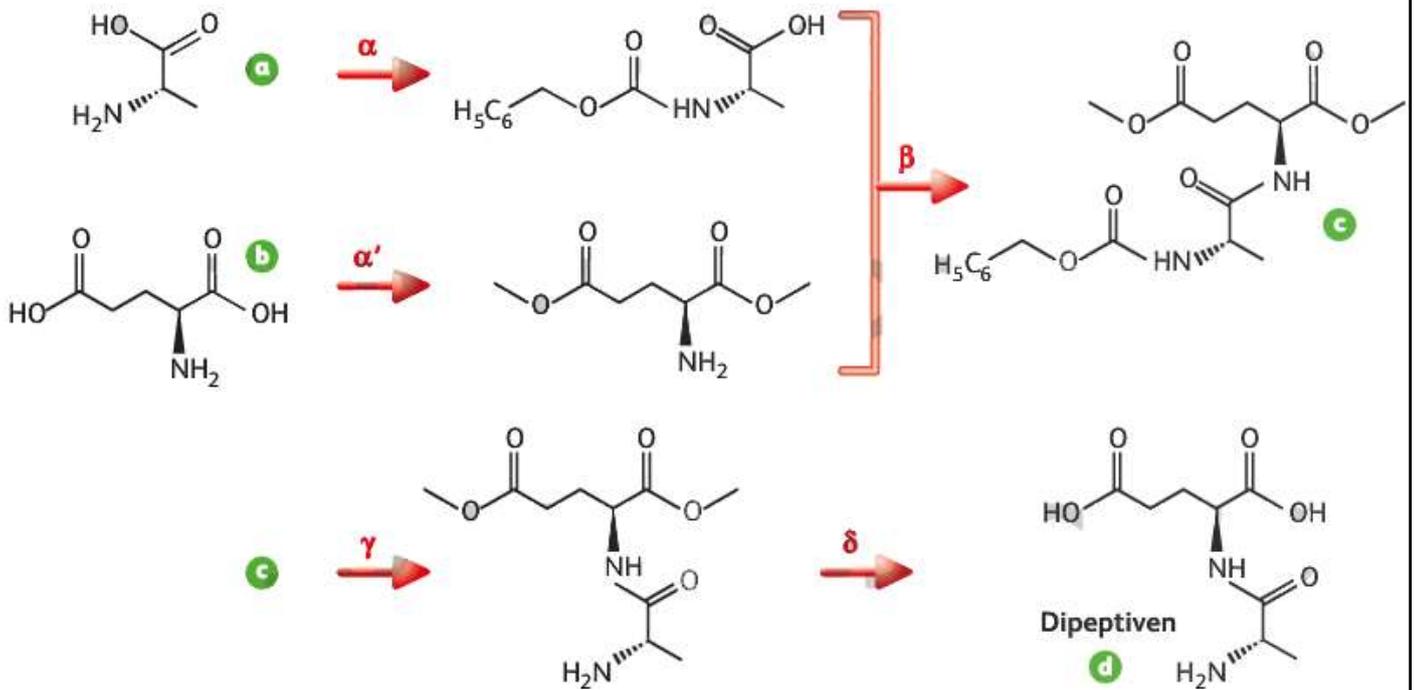
**Remarques.** cette stratégie permet de contourner le problème de la non-chimiosélectivité d'un réactif vis-à-vis de deux groupes caractéristiques. Cependant pour qu'elle soit efficace:

- chacune des étapes doit se faire avec un bon rendement;
- chacune des étapes doit être sélective.

Cette stratégie présente des inconvénients:

- le rendement global de la synthèse est en général plus petit que l'on utilise des réactifs chimiosélectifs;
- un grand nombre d'atomes n'apparaissant pas dans le produit final doivent être utilisés, ce qui est contraire aux principes de la chimie durable.

**Exemple.** Le Dipeptiven est utilisé en milieu hospitalier lors d'une nutrition parentérale<sup>(1)</sup> pour des parents en réanimation. Les étapes permettant de synthétiser ce dipeptide sont représentées



<sup>(1)</sup> La nutrition parentérale est le fait de suppléer artificiellement à l'alimentation d'un patient par voie intraveineuse en évitant ainsi le circuit habituel de l'alimentation et de la digestion. Lorsque la voie entérale<sup>(2)</sup> n'est pas utilisée de manière concomitante, on parle alors de "nutrition parentérale totale" (TPN). Les solutions contiennent généralement du glucose, des acides aminés, des minéraux et des lipides. En fonction des besoins, il peut être additionné des vitamines, des électrolytes et des oligo-éléments. Il existe des solutions prêtes à l'emploi fournies par l'industrie pharmaceutique, mais il arrive souvent que des mélanges spécifiques aux besoins du patient soient préparés et ce, notamment, pour les enfants et les suppléments à long terme.

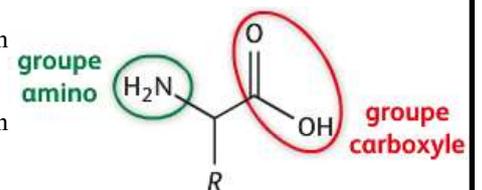
<sup>(2)</sup> Quand l'alimentation par la bouche (voie orale) est impossible ou insuffisante, le médecin peut proposer une nutrition entérale. La nutrition entérale est une technique d'alimentation artificielle, qui permet d'administrer l'alimentation sans passer par la bouche. Elle est mise en place dans le but de pallier une fonction orale défectueuse et/ou de maintenir un apport alimentaire suffisant pour le patient.

## Pour Info. UNE SECONDE STRATEGIE: PROTECTION ET ACTIVATION.

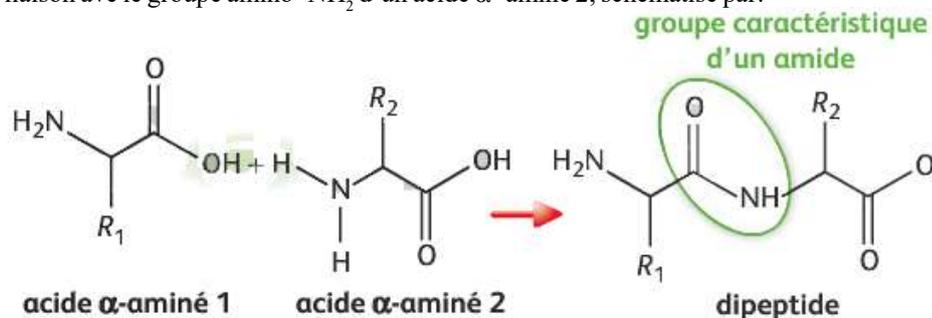
### ACIDES $\alpha$ -AMINES ET LIAISON PEPTIDIQUE

Les acides aminés possèdent à la fois la fonction acide carboxylique -COOH et la fonction amine -NH<sub>2</sub>.

On distingue les acides  $\alpha$ -aminés, où la fonction acide carboxylique -COOH et la fonction amine -NH<sub>2</sub> sont portées par le même carbone:

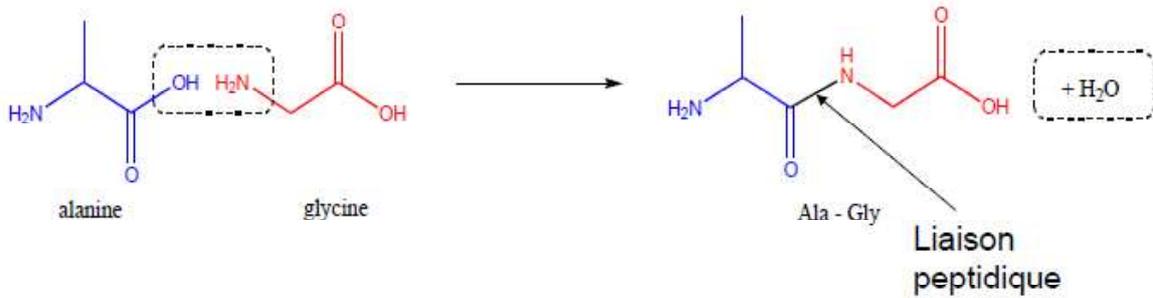


Deux acides  $\alpha$ -aminés peuvent réagir entre eux: le groupe carboxyle -COOH d'un acide  $\alpha$ -aminé 1 va former une liaison avec le groupe amino -NH<sub>2</sub> d'un acide  $\alpha$ -aminé 2, schématisé par:

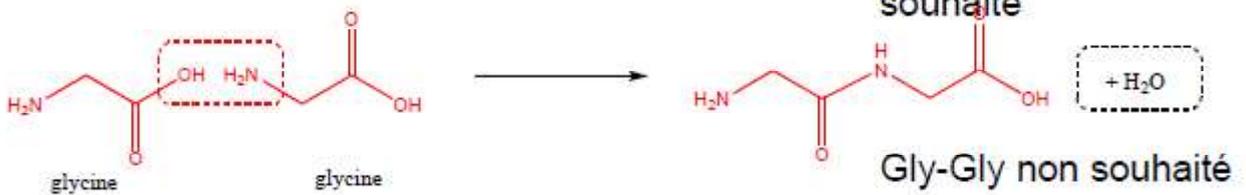
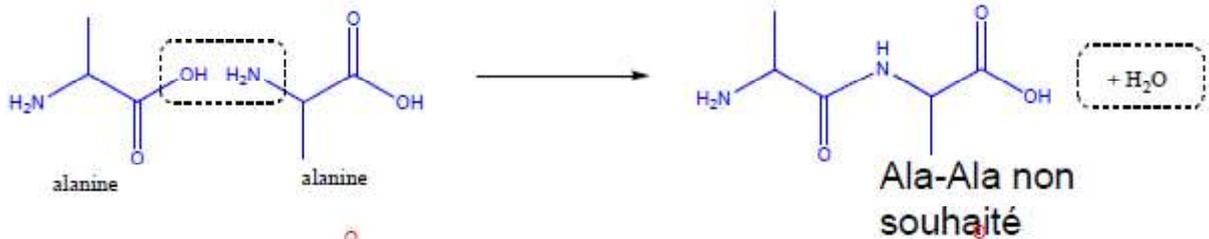
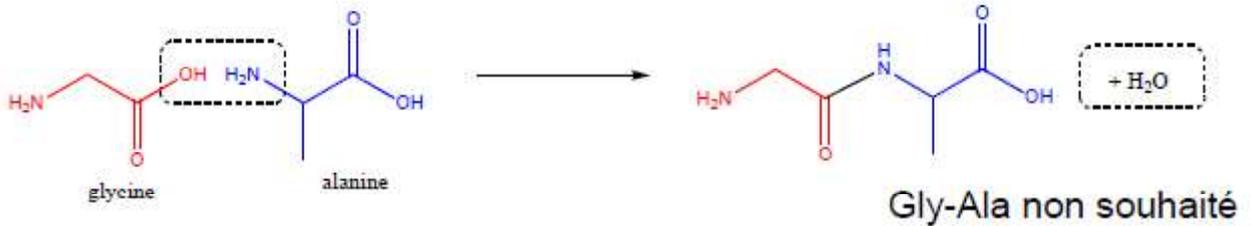


La liaison qui se forme est appelée liaison peptidique et il apparaît le groupe caractéristique des amides.

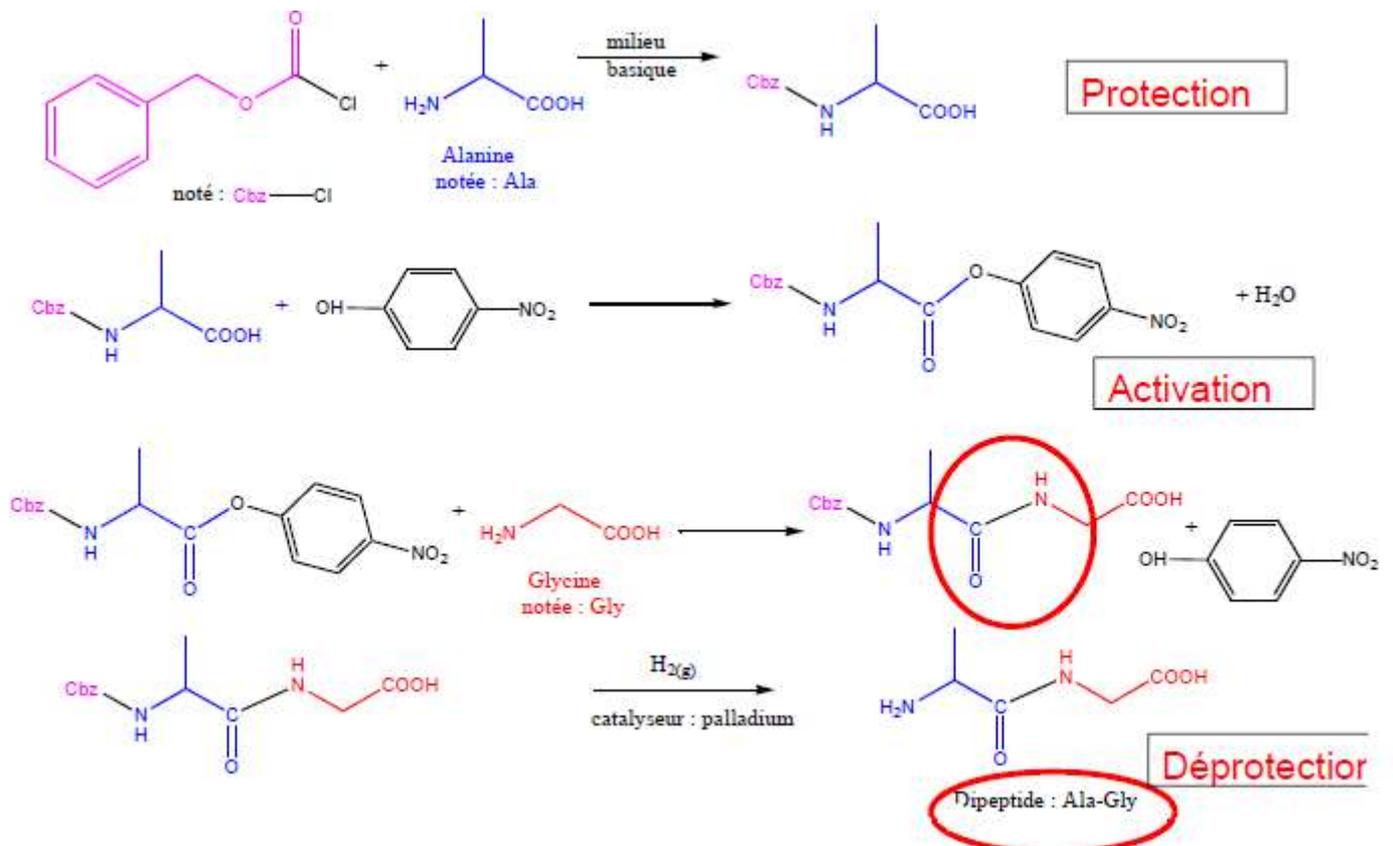
Prenons le cas concret de la synthèse du dipeptide Ala - Gly à partir de l'alanine et de la glycine



Or trois autres dipeptides non souhaités peuvent se former:



La synthèse de ALA-GLY se fait selon le mécanisme suivant:



## 5. UNE CHIMIE POUR UN DEVELOPPEMENT DURABLE.

En seulement trois décennies, la population mondiale est passée de 4 milliards d'individus à 7 milliards. Selon l'ONU, elle devrait atteindre 9 milliards en 2050. Ce sont 2 milliards d'hommes et de femmes supplémentaires à nourrir, loger, chauffer, etc ... La plupart d'entre eux se trouvera sans doute dans les pays en voie de développement. Si le niveau de vie moyen a augmenté ces dernières décennies, cette amélioration s'est faite au détriment des populations les plus pauvres et des ressources de la planète.

Entre famines, maladies, catastrophes industrielles, pollutions, déforestations, disparition de la biodiversité ... comment concilier un progrès économique et un progrès social sans mettre en péril la planète ? Comment la chimie peut-elle concilier ces trois aspects ?

Il est nécessaire de repenser la chimie industrielle, qui doit devenir plus propre, plus sûre, et durable: c'est le sens de la chimie verte.

### 5.1. VERS UNE CHIMIE PLUS RESPECTABLE.

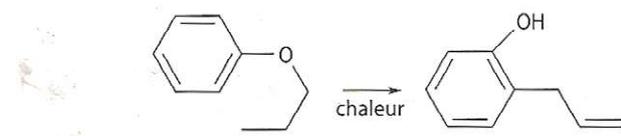
#### □ ECONOMISER LES ATOMES.

L'économie d'atomes permet de réaliser, à moindre coût d'énergétique et environnemental, l'incorporation de groupes d'atomes caractéristiques dans les produits recherchés.

Pour maximiser le nombre d'atomes de réactifs intégrés aux produits recherchés, il convient de minimiser le nombre de sous produits indésirables. Ainsi, selon leur type, on privilégiera certaines réactions.

#### Par exemples,

- Dans la réaction ci-dessous, les atomes se réarrangent au sein de la molécule. Il ne se forme aucun sous-produit: l'économie d'atome est maximale.



- Lors d'une réaction de substitution, comme la chloration d'un alcool primaire par le chlorure de thionyle, il se forme deux coproduits:



L'économie d'atome réalisée est:

$$UA = \frac{M(1\text{-chlorohexane})}{M(\text{hexan-1-ol}) + M(\text{SOCl}_2)} = \frac{121}{102 + 118} = 55\%$$

Les réactions d'addition permettent de réaliser une économie d'atome supérieure à celle des réactions d'élimination ou de substitution.

#### □ CHOISIR LE SOLVANT

Sélectionner les solvants les moins nocifs et en réduire les quantités permet de diminuer leur impact sur les opérateurs et sur l'environnement.

Lors d'une synthèse dite "monotope", un réactif subit plusieurs réactions dans un même milieu réactionnel, ce qui évite les processus de séparation et de purification, coûteux en solvants organiques.

La chimie industrielle développe l'usage de solvants facilement séparables comme:

- les fluides supercritiques, aux propriétés intermédiaires entre celles des gaz et des liquides;
- les liquides ioniques, solvants non volatils;
- solvants verts, constitués d'un cation organique et d'un anion minéral.

#### □ ECONOMISER L'ENERGIE

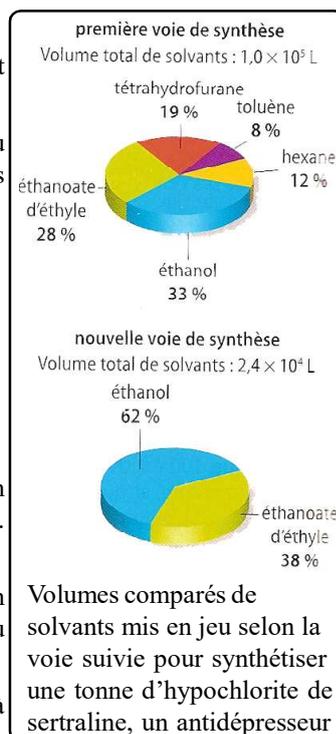
L'économie d'énergie en chimie se fait à plusieurs niveaux:

- réaliser les réactions à basse température en les catalysant au lieu de chauffer. L'emploi d'un catalyseur accélère la réaction et améliore son rendement en l'orientant vers un produit spécifique. Il diminue l'énergie nécessaire à l'activation de la réaction.

Les biocatalyseurs présentent un intérêt supplémentaire du fait de leurs conditions d'utilisation particulièrement douces, car ils nécessitent, à température ambiante, un pH neutre et un milieu aqueux.

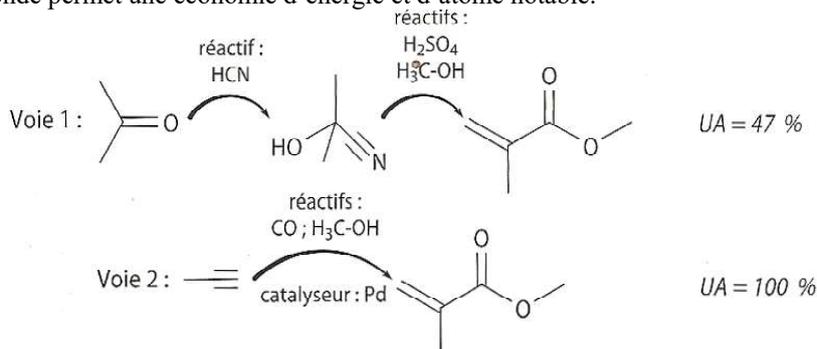
- éviter d'avoir des substances toxiques dans les produits non valorisables car leur traitement a un coût énergétique;

- manipuler le moins de matière possible, par exemple en évitant les solvants ou en le choisissant judicieusement;
- minimiser le transport des réactifs et des produits, par exemple en traitant les minerais sur place.



### Exemple

La méthacrylate de méthyle peut être synthétisée selon deux voies: l'une en plusieurs étapes, l'autre utilisant la catalyse hétérogène. La seconde permet une économie d'énergie et d'atome notable.



## 5.2. VERS UNE CHIMIE DURABLE

L'objet de la chimie est de fournir, à partir de matières premières prélevées dans la nature, les matériaux et les substances (médicaments, additifs alimentaires, engrais, etc..) dont l'Homme a besoin. La chimie est durable (ou verte) si cette production se fait tout en laissant aux générations futures suffisamment de matières premières et d'énergie pour leurs propres besoins. Cela nécessite:

- ♦ de minimiser l'utilisation des matières premières;
- ♦ de recycler notre production;
- ♦ de limiter la pollution en évitant la formation de produits écotoxiques;
- ♦ de chauffer le moins possible lors des réactions chimiques.

### □ UTILISER LES AGRORESSOURCES

Les biomolécules (acides  $\alpha$  aminés, lipides, glucides, protéines ...) sont extraites de ressources renouvelables comme les productions agricoles et, de façon générale, les végétaux, qui constituent les agroressources.

Les biomolécules se substituent aux molécules organiques issues de la pétrochimie:

- ♦ dans les domaines énergétiques (biodiesel, biogaz ...)
- ♦ et non énergétiques (synthèse de polymères, solvants, chimie fine ...)
- ♦ dans nombre de produits de consommation courante (détergents, peinture, carburants, plastiques ...)

Les biomolécules présentent un avantage non négligeable, leur dégradation ne contribue pas à l'augmentation de l'effet de serre. Le  $\text{CO}_2$  rejeté dans l'atmosphère correspond à celui capté lors de la photosynthèse au sein d'un végétal.

### □ VALORISER LE DIOXYDE DE CARBONE

Pour ces mêmes raisons, on cherche à valoriser le dioxyde de carbone, principal gaz à effet de serre émis par l'Homme. Outre son captage, et son stockage, son recyclage réduit d'autant son impact environnemental.

Il existe à ce jour trois manières de valoriser le dioxyde de carbone:

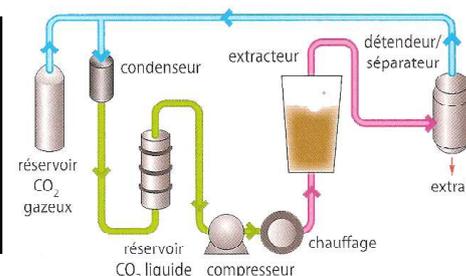
- ♦ **L'utilisation** sans transformation en tant que fluides réfrigérants, comme additif dans les eaux gazeuses ou pour produire du café décaféiné;
- ♦ **La transformation chimique** par exemple en carbonates introduits ensuite dans des matériaux de construction. MAIS ces transformations nécessitent encore le plus souvent des dépenses énergétiques importantes pour un rendement relativement faible et mettent en jeu des réactifs toxiques.
- ♦ **La transformation biologique** comme dans le cas de la culture de microalgues pour la production du biocarburant.

### Extraction et $\text{CO}_2$ super critique

À l'état supercritique (température supérieure à  $31^\circ\text{C}$  et pression supérieure à 73 bars), le  $\text{CO}_2$  se situe dans un état intermédiaire entre le gaz et le liquide : sa densité est proche de celle d'un liquide et sa viscosité (résistance à l'écoulement) est voisine de celle d'un gaz. Dans ces conditions, il est un solvant très efficace des matières organiques et constitue une alternative aux solvants volatils et toxiques. Ainsi conduite, l'extraction ne dénature pas les qualités organoleptiques de l'extrait obtenu.

De plus, le « pouvoir solvant » des fluides supercritiques dépendant des conditions de température et de pression, on peut agir sur leur sélectivité, et extraire si nécessaire une unique espèce, contrairement à une extraction conduite avec des solvants volatils.

Enfin, à l'issue de l'extraction, l'élimination du solvant supercritique est réalisée par une simple détente : il passe à l'état gazeux et s'élimine sans laisser de trace. La purification de l'extrait n'est donc plus nécessaire.



### □ ECONOMISER LA MATIERE EN RECYCLANT

La minimisation et le recyclage des réactifs non consommés et des sous-produits indésirables sont des axes essentiels de la chimie durable.