

- 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 oeuvre un protocole de synthèse pour étudier l'influence de la modification des conditions expérimentales sur le rendement ou la vitesse.

Chapitre 16

Stratégie de synthèse

I. Optimisation d'une étape de synthèse

Les synthèses chimiques réalisées dans l'industrie utilisent de grandes quantités de réactifs, parfois polluants, et ont un coût énergétique important. **Optimiser une synthèse, c'est diminuer son coût et son impact environnemental.**

I.1 Critère d'évaluation d'une synthèse

On se limitera cette année à l'étude de mouvements dans un

Définition : On appelle **rendement ρ** de la synthèse le **rapport** de la **quantité n_p de produit** obtenu sur la **quantité maximale n_{max}** possible.

$$\rho = \frac{n_p}{n_{max}}$$

ρ sans dimension et peut s'exprimer en %
 n_p en mol
 n_{max} en mol

Rem1 : Dans le cas d'une synthèse s'effectuant en plusieurs étapes, le rendement total est égal produit des rendements de chaque étape.

Ainsi, si une seule étape a un mauvais rendement, la synthèse aura un mauvais rendement.

Rem2 : Même lorsque la transformation est totale ($\tau_f = 1$), le rendement est toujours inférieur à 100%, en raison des pertes manipulatoires

I.2 Optimisation du rendement d'une synthèse :

- Lorsqu'un système chimique atteint son équilibre, deux réactions inverses se produisent à la même vitesse. Les concentrations des espèces présentes n'évoluent plus, le réactif limitant n'est pas entièrement consommé et $\tau_f < 1$.

Un mélange équimolaire (d'acide et d'alcool) ou (d'ester et d'eau) conduit au même état d'équilibre



- **Ajout d'un réactif en excès**

En introduisant un réactif en excès, on **déplace l'équilibre**, dans le sens de disparition de ce réactif, donc dans le sens de formation du produit. Le rendement est augmenté.

Exemple: Synthèse de l'éthanoate d'éthyle :

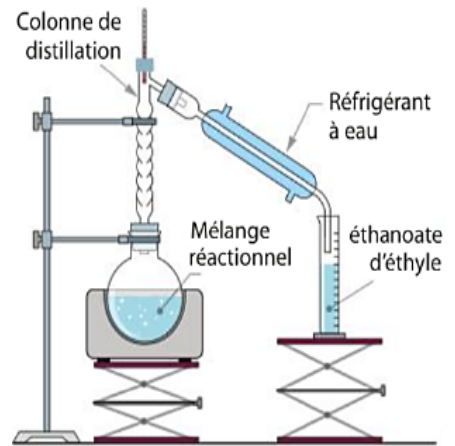
	CH ₃ COOH	+ CH ₃ CH ₂ OH	⇌ CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	+ H ₂ O	Taux d'avancement final τ _f
État initial	1 mol	1 mol	0	0	τ _f = 67 %
État final	0,33 mol	0,33 mol	0,67 mol	0,67 mol	
État initial	1 mol	5 mol	0	0	τ _f = 95 %
État final	0,055 mol	4,055 mol	0,945 mol	0,945 mol	

Le calcul des quotients de réaction à l'état final montre que les deux systèmes chimiques sont à l'équilibre car ils sont égaux à la constante d'équilibre K.

$$Q_{r,f} = \frac{[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}]_f \times [\text{CH}_3\text{COOH}]_f}{[\text{CH}_3\text{COOCH}_3]_f \times [\text{H}_2\text{O}]_f}$$

AN. $Q_{r,1f} = \frac{0,666 \times 0,666}{0,333 \times 0,333} = 4,0$ et $Q_{r,2f} = \frac{0,945 \times 0,945}{0,055 \times 0,055} = 4,0$

Le taux d'avancement final τ_{1f} = 0,67 / 1 = 67% et τ_{2f} = 0,95 / 1 = 95%.
Donc le rendement est nettement augmenté quand on a mis l'éthanol en excès.



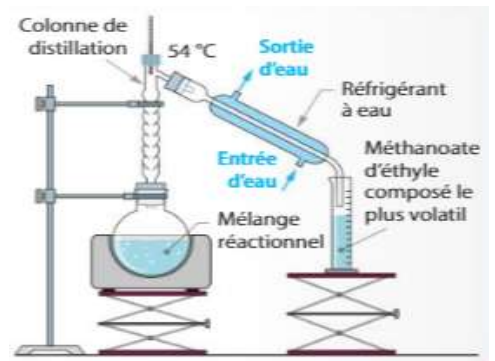
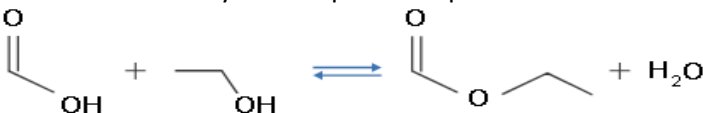
• **Elimination d'un produit du milieu réactionnel**

Si on élimine un des produits d'une réaction au fur et à mesure de sa formation, le quotient de réaction Q_r reste nul et strictement inférieur à la constante d'équilibre K. La réaction continue alors d'évoluer dans le sens direct jusqu'à disparition complète du réactif limitant. Il y a **déplacement d'équilibre jusqu'à obtenir une réaction totale et un rendement proche de 100%**

Exemple 1 : Séparation par distillation fractionnée

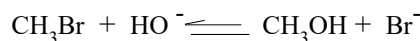
Si la température d'ébullition du produit synthétisé est plus faible que celle des autres produits ou réactifs, il peut être extrait par **distillation fractionnée**.

C'est le cas du méthanoate d'éthyle (θ_{eb} = 54°C) synthétisé en faisant réagir de l'acide méthanoïque (θ_{eb} = 101°C) avec de l'éthanol (θ_{eb} = 78°C). Le méthanoate d'éthyle est vaporisé en premier.



Exemple 2 : Elimination d'un produit par précipitation

Lors de la synthèse du méthanol CH₃OH, selon la réaction d'équation chimique :



Si l'ion Ag⁺ est ajouté au mélange réactionnel, il réagit avec l'ion bromure Br⁻ pour former un précipité de bromure d'argent AgBr(s). Dans le mélange, [Br⁻] ≈ 0 mol. L⁻¹ et par conséquent Q_r ≈ 0.

Donc Q_r < K : le système évolue dans le sens direct de formation du produit CH₃OH et le rendement augmente.

II. Stratégie de synthèse multi-étapes

II.1 Optimisation du rendement d'une synthèse :

En pharmacologie, on recherche les molécules qui feront les médicaments de demain. Lorsqu'une de ces molécules a des effets prouvés ou espérés dans le traitement d'une maladie, on cherche à réaliser sa synthèse.

- Une **séquence réactionnelle** est une suite de réactions chimiques permettant la synthèse d'une molécule cible à partir de réactifs.

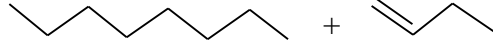
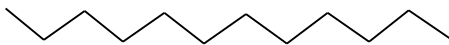
- Chaque étape de la séquence peut inclure une :
 - modification de chaîne carbonée (raccourcissement, allongement ou réarrangement de la chaîne) ou une polymérisation.
 - modification de groupe caractéristique,

II.2 Modifications de la chaîne carbonée

a) Raccourcissements de la chaîne carbonée : les CRAQUAGES

- Le **crantage catalytique** permet, en chauffant (500°C) et en présence d'un catalyseur, de **raccourcir** une longue chaîne carbonée.

Exemple :



Nom :

.....

.....

Formule brute :

.....

.....

- Le **vapocraquage** permet, en présence de vapeur d'eau et en chauffant plus fort (800°C), de **favoriser la formation d'alcènes** par craquage.

Exemple :



Nom :

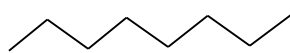
.....

.....

b) Modification de la structure de la chaîne carbonée : le REFORMAGE

- Le **reformage** est réalisé à haute température et pression élevée en présence d'un catalyseur. Cette réaction **modifie la chaîne carbonée** de la molécule sans la craquer. Il en existe plusieurs types :

→ **Isomérisation** : permet de transformer des alcanes linéaires en leurs isomères ramifiés.

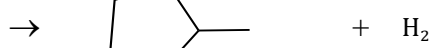
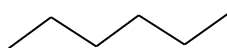


Octane (Indice octane = 0)

2,2,4-triméthylpentane (iso-octane) (IO = 100)

Indice octane: c'est l'indice qui détermine la qualité d'une essence : plus l'indice d'octane est élevé, plus l'essence offre une bonne résistance à l'auto-inflammation.

Une essence dont l'indice d'octane est de 95 réagira, en termes d'auto-allumage, de la même manière qu'un carburant de référence composé à 95% d'iso-octane et à 5% d'octane.

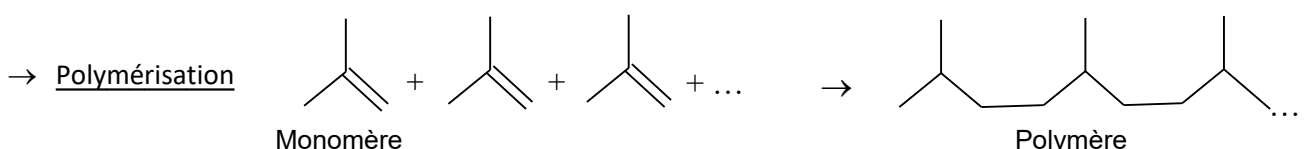
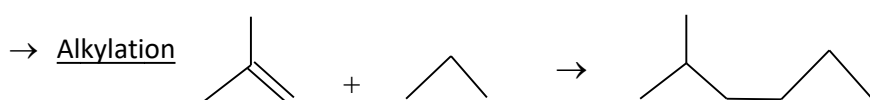


Hexane (IO =25)

méthylcyclopentane (IO= 81)

c) Allongement de la chaîne carbonée

A l'inverse du craquage on peut allonger une chaîne carbonée par **alkylation** ou par **polymérisation** :



II.3 Modification du groupe fonctionnel

Il existe plusieurs types de réaction en chimie organique :

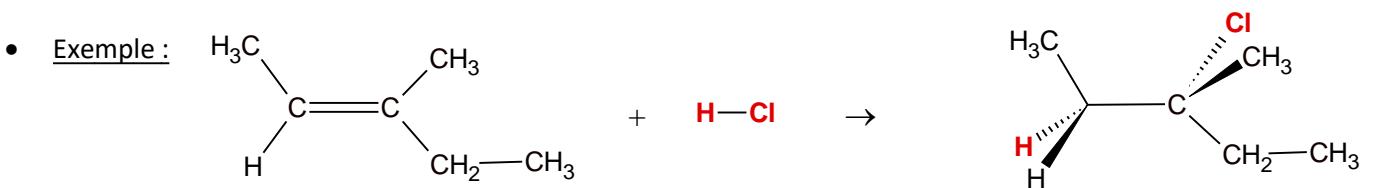
Réaction de substitution:

→ **Définition** : Une substitution est une réaction au cours de laquelle un atome ou groupe d'atomes est remplacé par un autre atome ou groupe.

→ **Exemple** : $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{Cl} + \text{H} - \text{OH} \rightarrow \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{OH} + \text{H}^+ + \text{Cl}^-$

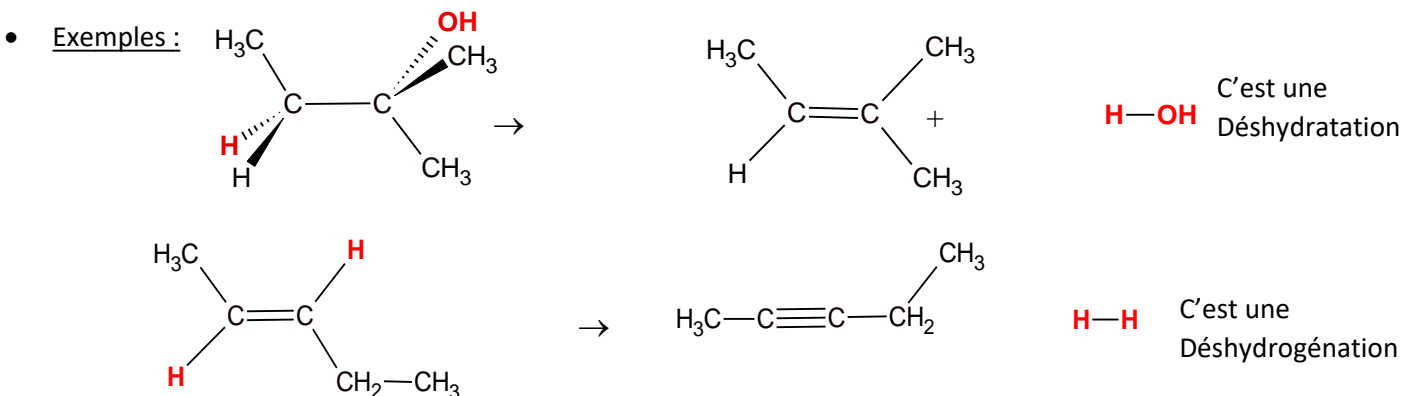
Réaction d'addition:

• **Définition** : Une addition est un ajout d'atomes ou de groupe d'atomes sur une molécule possédant au moins une liaison multiple (molécule insaturée)



Réaction d'élimination:

• **Définition** : Une élimination est un retrait d'atomes ou de groupe d'atomes sur une molécule conduisant à la formation d'une liaison double ou d'une triple.

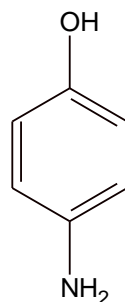
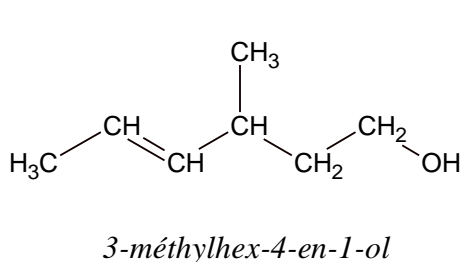


III. Sélectivité d'une réaction

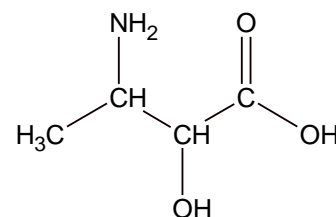
III.1 Les composés polyfonctionnels

Un composé est dit **polyfonctionnel** s'il possède **plusieurs groupes caractéristiques** :

Exemples :



para-aminophénol



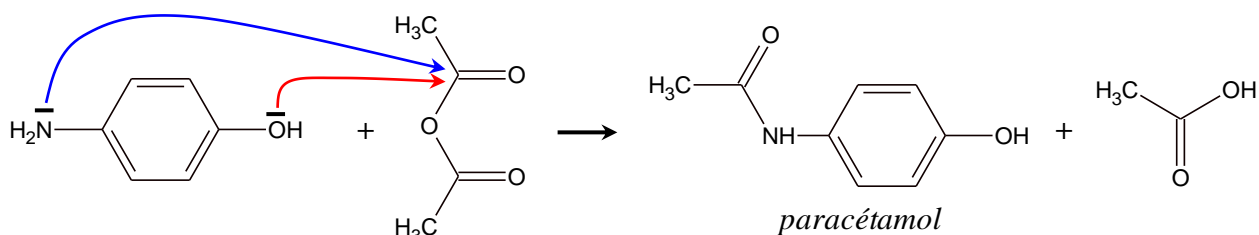
Questions :

- Donner les différents groupes caractéristiques présents dans la troisième molécule.
- Nommer cette molécule

En synthèse organique on utilise souvent des composés polyfonctionnels. Ainsi, lors d'une réaction chimique, les différentes fonctions d'une même molécule sont susceptibles de réagir.

Pour ne faire réagir qu'une fonction de la molécule polyfonctionnelle, on utilise un **réactif chimiosélectif qui réagira préférentiellement avec une des fonctions de la molécule.**

Exemple1 : synthèse du paracétamol



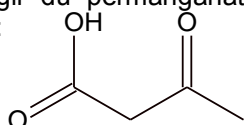
L'anhydride acétique est chimiosélectif car il réagit préférentiellement avec une des deux fonctions présentes dans le para-aminophénol. Il faut déterminer le « bon » mécanisme réactionnel ... (flèche rouge ou bleue ?)

Questions

- Repérer les sites accepteurs d'électrons dans la molécule d'anhydride acétique. Justifier.
- Au vu du produit obtenu, quelle est la fonction du para-aminophénol privilégiée par l'anhydride acétique ?

Exemple2 : synthèse de l'acide 3-oxo-butanoïque

Lorsqu'on fait réagir du permanganate de potassium sur du 3-hydroxybutanal on obtient la molécule suivante :



Le permanganate de potassium est-il chimiosélectif ? Justifier.

Définition :

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

Ce réactif est alors dit chimiosélectif.

A noter :

Le choix du réactif ne détermine cependant pas toujours la sélectivité ou la non-sélectivité d'une réaction. En effet les conditions expérimentales peuvent aussi intervenir.

Exemple : réaction de la soude avec l'aspirine

- A température ambiante seule la fonction ester (groupe carboxyle) réagit.

III.2 Protection de fonction

Lors de certaines synthèses au cours desquelles on ne peut recourir à une réaction sélective, il est alors nécessaire, pour empêcher un groupe fonctionnel de réagir, de protéger ce groupe fonctionnel.

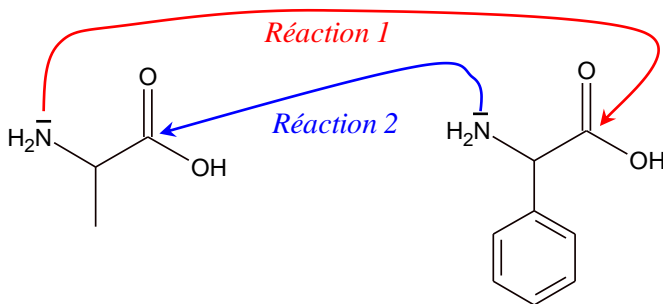
Cette protection consiste à transformer temporairement ce groupe fonctionnel en un autre groupe fonctionnel ne réagissant pas, appelé groupe protecteur.

Le composé servant à créer le groupe protecteur doit :

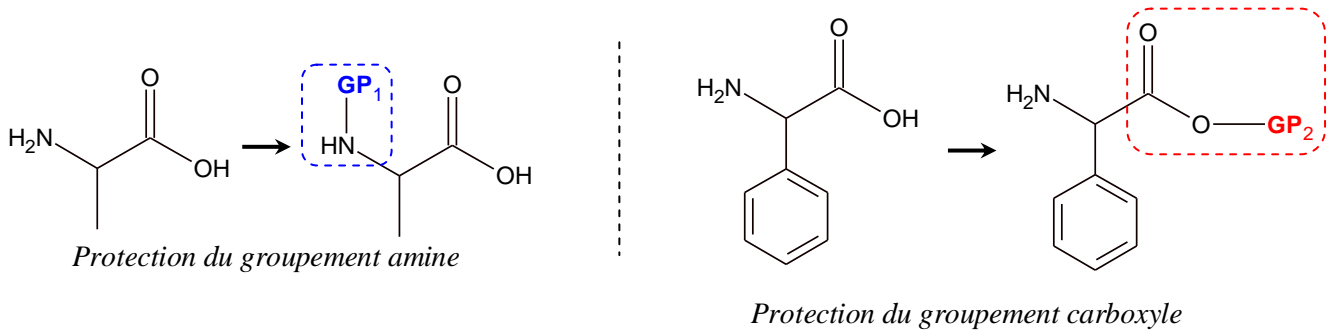
- réagir sélectivement avec la fonction à protéger
- être stable lors des réactions suivantes
- pouvoir être enlevé (clivé) facilement une fois la réaction terminée
- être tel que les étapes de protection et de déprotection aient un très bon rendement (2 étapes supplémentaires)

Exemple :

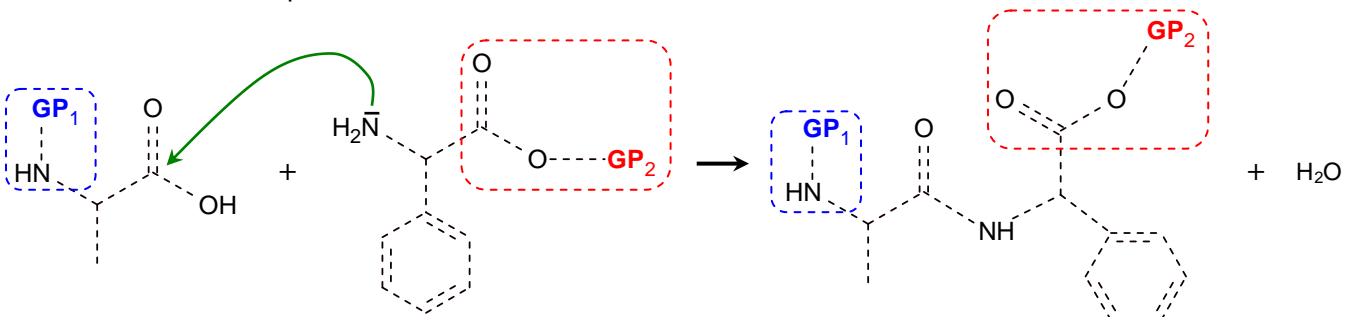
Lorsqu'on présente deux acides α -aminés, deux réactions peuvent avoir lieu :



Pour en empêcher une au bénéfice de l'autre, on protège les fonctions que l'on souhaite préserver :



Ainsi, la seule réaction possible devient :



Pour finir cette synthèse, les deux groupes protecteurs sont ensuite **clivés** de leur position et on récupère le produit final.

