

LC13 : Stratégie de synthèse

Prérequis :

- Groupes caractéristiques
- Constantes d'équilibres et quotient réactionnel
- Mécanismes réactionnels
- Techniques de séparation, purification, contrôle de pureté
- Catalyse

Niveau : Lycée

Bibliographie :

-  Hachete Tle spé [1]
-  Hatier Tle spé [2]
-  Comparaison protocoles aspirine [3]
-  Chimie verte [4]
-  Explications Dean-Stark [5]

Rapports de jury :

2017 : *Extrait rapports*

Table des matières

1 Synthèse d'une espèce	2
1.1 Étude de la réaction	2
1.2 Protection, déprotection	2
1.3 Protocole et caractérisation du produit	2
2 Stratégie d'optimisation de la synthèse	3
2.1 Contrôle de la vitesse	3
2.2 Optimisation du rendement :	3
3 Choix du protocole	3
3.1 Coût	3
3.2 Sécurité	3
3.3 Chimie verte	4
4 Idées de manipulations :	5
4.1 Synthèse de l'aspirine	5
5 Remarques et questions	5

Introduction

Production mondiale : l'aspirine est le médicament le plus produit dans le monde, avec 2540 comprimés/seconde, 40000 tonnes/an, soit 80 Mds de comprimés.

On s'intéresse ici à la synthèse des molécules actives des médicaments pour l'aspirine, mais nous verrons aussi le paracétamol, l'ibuprofène...

Une fois que l'on a identifié une molécule possédant un intérêt, le chimiste doit élaborer une **stratégie de synthèse**, à partir d'une **banque de réaction**, pour aboutir à une **molécule cible**. Il doit aussi s'efforcer de maximiser le rendement de la synthèse, de minimiser le coût et sa durée de production.

Problématique : Comment choisir un protocole ? Sur quels critères ? Nous répondrons à ces questions pour le cas de l'aspirine, qui peut être synthétisée en travaux pratiques.

Proposition de plan :

1 Synthèse d'une espèce

1.1 Étude de la réaction

- Définition de synthèse orga : succession de réactions chimiques permettant d'obtenir un ou plusieurs produits d'intérêt.
- **Diapo aspirine** : identification des groupes caractéristiques (composé polyfonctionnel) + identification des réactifs/produits
- Il y a donc à priori plusieurs réactions possibles mais on ne veut que la substitution d'un groupe alcool, le groupe ester a été préservé.

Transition : La réaction de l'aspirine est chimiosélective, mais parfois il faut protéger des groupes fonctionnels pour ne pas qu'ils réagissent, c'est ce qu'on appelle une protection.

1.2 Protection, déprotection

(Belin p257 : exemples de protection/deprotection sur une liaison peptidique)

- Deux façon de protéger un groupe fonctionnel, la voie **directe** ou la voie **indirecte**.
- Si le réactif est *chimiosélectif* il s'agit de la voie **directe**
- Si il n'est pas *chimiosélectif* il s'agit de la voie **indirecte**, il faut alors protéger la fonction en faisant une réaction intermédiaire qui va abaisser sa réactivité. (p186 Hachette, p269 Hatier)
- donner les conditions pour faire une bonne protection et déprotection *Dans le [2] p269*
- **Diapo** : protection déprotection

Transition : Lorsque nous nous sommes assurés que la réaction va se dérouler comme prévu, il ne reste plus qu'à réaliser la synthèse et à caractériser le produit obtenu, afin d'être sûr que tout à fonctionner comme prévu.

1.3 Protocole et caractérisation du produit

- On donne le protocole de l'aspirine.

- Il existe plusieurs façon de caractériser le produit obtenu. IR, chromatographie, point de fusion...
- **Manip** : Point de fusion ou bien filtration buchner et ensuite point de fusion

Transition : Nous avons réussi à synthétiser la molécule attendue, bravo ! Maintenant il faut optimiser ce procédé afin d'améliorer le rendement, ou bien utiliser des produits moins nocifs pour l'environnement. De plus, nous avons aussi produit un sous produit indésirable.

2 Stratégie d'optimisation de la synthèse

Nous pouvons jouer sur deux grands types de paramètres afin d'optimiser la synthèse, la cinétique de la réaction (temps courts) ou bien la thermodynamique de la réaction (temps longs).

2.1 Contrôle de la vitesse

p266 hatier

- Facteurs cinétiques (concentration, température) → coût environnemental important.
- Utilisation de catalyseur (coût d'utilisation nul).

Transition : Une autre façon d'optimiser la synthèse est d'augmenter le rendement, cela permet de diminuer la quantités de réactifs utilisés pour une même quantité de produit.

2.2 Optimisation du rendement :

- Définir le rendement (ou prérequis)
- Mettre des réactifs en excès
- Éliminer du milieu réactionnel un ou plusieurs produits formés au fur et à mesure, c'est le **déplacement d'équilibre**.
- Trouver une animation pour rappeler le principe du Dean Stark
- **Diapo** : Formation d'un ester et Dean Stark [5]

Transition : Maintenant que nous savons quelles sont les caractéristiques que doit avoir un protocole afin d'être bon, nous pouvons les comparer entre eux. Reprenons l'exemple de l'aspirine.

3 Choix du protocole

Quand plusieurs protocoles existent, sur quels critère se baser pour en choisir un ?

3.1 Coût

Diapo : comparaison du cout de production d'1kg d'aspirine

- Il est important de minimiser le cout
- Pour réduire le cout on peu aussi diminuer la température et privilégier les catalyseurs pour augmenter la vitesse de la réaction
- Cela favorise le protocole numéro

3.2 Sécurité

Diapo : pictogrammes des produits utilisés pour les deux protocoles

On choisit un protocole qui comporte le moins possible de produits dangereux.
Cela favorise le protocole numéro

3.3 Chimie verte

Chimie verte (définie en 1991 par l'agence américaine pour la protection de l'environnement) : La chimie verte a pour but de concevoir et de développer des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses.

- Notion de dangerosité plus large
- Aujourd'hui il existe 12 principes : dont l'économie d'atomes
- [Diapo : principes de la chimie verte](#)

-calcul économie d'atomes pour l'aspirine(formule dans le livre scolaire p254)

Conclusion :

Une fois que l'on a identifié comment obtenir le produit souhaité à partir des réactifs à notre disposition, cela ne suffit pas. Il faut aussi réfléchir aux conditions expérimentales pour réaliser la réaction. Les fabricants cherchent notamment à augmenter la vitesse de la réaction, et le rendement. Mais il faut aussi aujourd'hui réfléchir à la problématique d'une chimie et de synthèses moins dangereuses dans le cadre de la chimie verte. C'est à partir de tous ces critères que l'on peut choisir un protocole optimal pour la synthèse que l'on souhaite réaliser.

Ainsi certains protocoles sont amenés à changer au cours du temps. Par exemple, depuis les années 1960 l'ibuprofène (anti-inflammatoire, principe actif de plusieurs anti-douleurs commerciaux) était synthétisé en quantités industrielles par le procédé Boots. Cette synthèse en six étapes et générant des quantités très importantes de déchets qu'il faut séparer et éliminer (la production annuelle de 13000 tonnes d'ibuprofène génère plus de 20000 tonnes de déchets) a été remplacée, au début des années 1990, par le procédé BHC a (un procédé catalytique en trois étapes qui génère une quantité beaucoup plus faible de produits secondaires. Ces sous-produits sont par ailleurs récupérés et valorisés, ce processus ne génère finalement pas de déchets !)

4 Idées de manipulations :

4.1 Synthèse de l'aspirine

Objectif : Réaliser une synthèse

produits	matériel
acide salicylique	banc Koffler
anhydride éthanoïque	ballon bicol de 100mL
acide acétylsalicylique (aspirine)	réfrigérant
acide sulfurique concentré	ampoule de coulée isobare
éthanol absolu	fiolle à vide et filtre Büchner
	agitateur chauffant
	matériel CCM

En préparation

- ✓ Mettre les réactifs dans le ballon et faire chauffer à reflux
- ✓ Faire refroidir à l'air libre puis dans un bain de glace et gratter (ou essayer toute autre technique si ça ne marche pas) pour faire précipiter le produit **Conserver une partie du produit dans le ballon pour le direct si la suite ne fonctionne pas**
- ✓ Essorer sur Büchner et laver à l'eau froide
- ✓ Sécher sur une plaque poreuse **Conserver une partie pour éventuellement mettre à l'étuve pour le point de fusion direct**
- ✓ Faire recristalliser avec un mélange eau-éthanol **Conserver une partie du produit dans le ballon pour le direct**
- ✓ Essorer sur Büchner et laver à l'eau froide
- ✓ Sécher sur une plaque poreuse
- ✓ Mettre à l'étuve pour le point de fusion en direct

En direct

- ✓ Essorage sur Büchner du produit avant ou après recristallisation (en fonction du temps pendant la préparation)
- ✓ Prise du point de fusion du produit obtenu pour le caractériser

5 Remarques et questions

Remarques :

Questions :