

Stratégie de synthèse

Niveau : Lycée

Prérequis : nomenclature, constante d'équilibre, mécanismes réactionnels, catalyseurs

Introduction

La synthèse est essentielle en chimie organique, notamment dans l'industrie pharmaceutique avec la production de médicaments tels que l'aspirine, le médicament le plus consommé dans le monde.

Exemple de synthèse : morphine :

<https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/syntheses/?page=morphine-taber%2F>

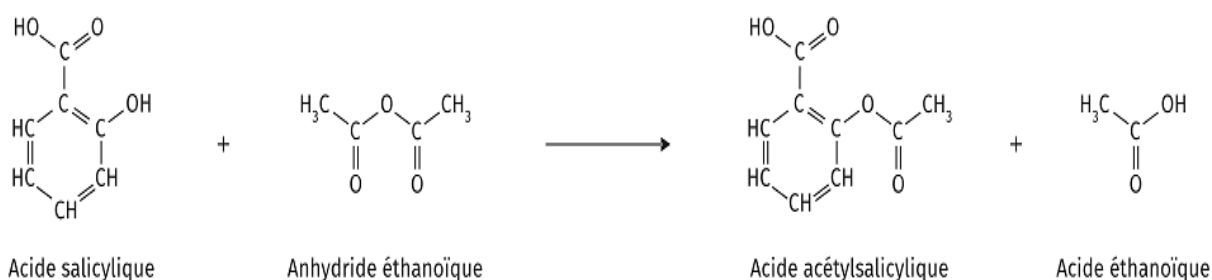
On comprend tout de suite qu'une bonne stratégie de synthèse sera importante afin de réduire les coûts, améliorer le rendement... On va donc réfléchir à comprendre la synthèse, mettre en place des stratégies et choisir les bons protocoles.

I Synthèse organique

1) Définitions

Synthèse organique : succession de réactions chimiques permettant d'obtenir un ou plusieurs produits d'intérêt.

Ex : synthèse de l'aspirine

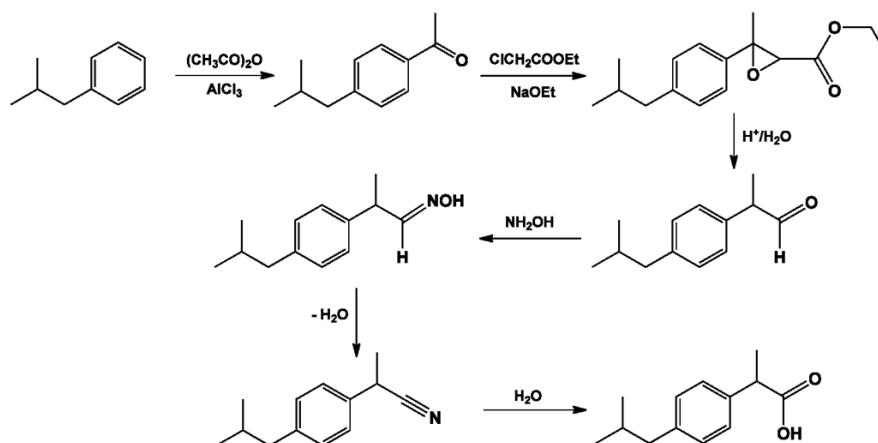


Les réactifs sont des précurseurs, l'aspirine est le produit d'intérêt et l'acide est le sous-produit

Ex : synthèse multi-étapes : ibuprofène

Synthèse multi-étapes : ibuprofène

Procédé Boots :

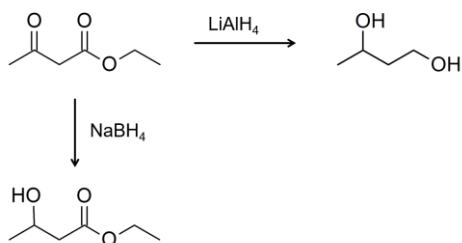


Sachant maintenant ce qu'est une synthèse organique, on va s'intéresser aux réactions une par une.

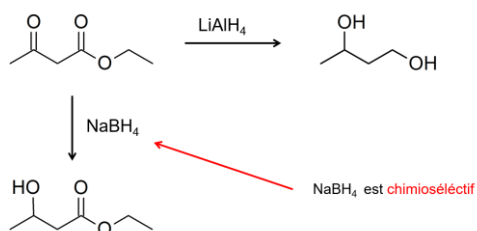
2) Chimiosélectivité

Chimiosélectivité : une réaction est chimiosélective si parmi plusieurs fonctions d'une même molécule, l'une d'entre elles réagit préférentiellement avec le réactif considéré.

Sélectivité d'un réactif



Sélectivité d'un réactif

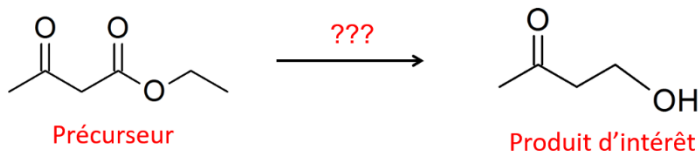
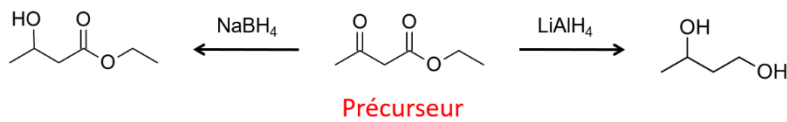


Si on remplace NaBH_4 par LiAlH_4 , la cétone et l'ester réagissent \rightarrow plus de chimiosélectivité, d'où l'importance de la sélectivité

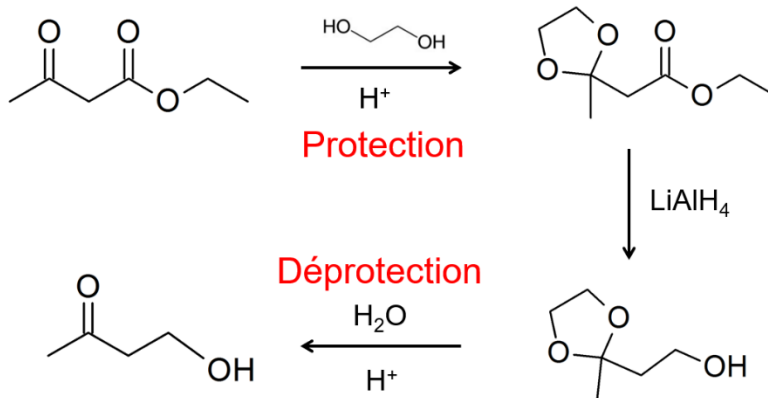
En effet si la réaction n'est pas chimiosélective, il faut protéger les groupes qui ne doivent pas réagir.

3) Protection/déprotection

Protection/Déprotection



Protection/Déprotection



Une réaction peut servir à protéger un groupe caractéristique si :

- elle annihile la réactivité du groupe vis-à-vis des réactifs
- il existe une réaction de déprotection
- les deux étapes de protection et de déprotection ont une rendement proche de 100%

On sait maintenant faire une synthèse, voyons comment l'améliorer.

II Stratégie de synthèse

1) Rendement

Le rendement s'écrit : $\eta = \frac{n_{exp}}{n_{max}} = \frac{m_{exp}}{m_{max}}$

Ex : synthèse de l'aspirine

	acide salicylique	anhydride éthérique	aspirine	acide éthanoïque
EI	21,7 mol	63,5 mol	0	0
EF	0	11,8 mol	21,7 mol	21,7 mol
$m_{max} = M_{mole} n_{aspirine} = 3,92 \text{ g}$				

Expérience : on pèse le solide obtenu et on en déduit le rendement

Optimisation du rendement : introduire un réactif en excès, éliminer un des produits de la réaction

On a alors un déplacement d'équilibre, ex : estérification

Déplacement de l'équilibre

Estérification :

	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3COOH	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H_2O
État initial	1,0 mol	1,0 mol	0 mol	0 mol
État final	0,33 mol	0,33 mol	0,67 mol	0,67 mol

$$Q_r = \frac{n(\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3) \cdot n(\text{H}_2\text{O})}{n(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}) \cdot n(\text{CH}_3\text{COOH})}$$

$$K^\circ = 4,01 \text{ à } 298\text{K}$$

Rendement théorique: 67%

Déplacement de l'équilibre

Estérification :

	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3COOH	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H_2O
État initial	1,0 mol	5,0 mol	0 mol	0 mol
État final	0,06 mol	4,06 mol	0,94 mol	0,94 mol

$$Q_r = \frac{n(\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3) \cdot n(\text{H}_2\text{O})}{n(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}) \cdot n(\text{CH}_3\text{COOH})}$$

$$K^\circ = 4,01 \text{ à } 298\text{K}$$

Rendement théorique : 94,5%

Le rendement est nettement supérieur si on introduit davantage d'acide éthanóique.

Il est important d'avoir un bon rendement, mais c'est tout aussi important d'être sûr d'avoir le produit attendu.

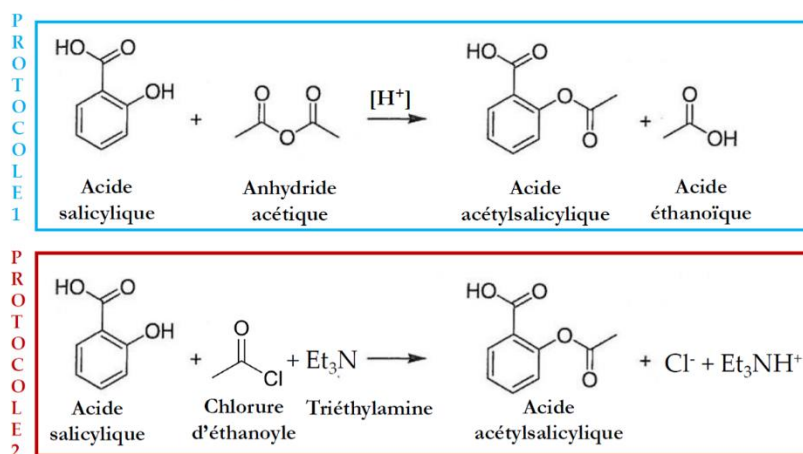
2) Contrôle de pureté

Expérience : CCM

Expérience : Banc Kofler, $T_{eb} = 135^{\circ}\text{C}$ théoriquement

On va maintenant se donner plusieurs critères pour faire le choix entre deux protocoles de la synthèse de l'aspirine.

Synthèse de l'aspirine



III Choix du protocole

1) Coût

Synthèse de l'aspirine : coût

PROTOCOLE 1

Espèce	Quantité	Coût
Acide salicylique	5 g	22€/kg
Anhydride acétique	7 mL	15€/L
Aspirine	6,5 g	33€/kg












PROTOCOLE 2

Espèce	Quantité	Coût
Acide salicylique	3 g	22€/kg
Chlorure d'éthanoyle	2 g	34€/kg
Triéthylamine	4 g	40€/kg
Dichlorométhane	85 mL	7€/L
Aspirine	4 g	220€/kg

Pour réduire les coûts, on peut aussi augmenter la vitesse de la réaction sans chauffer (ou en réduisant le chauffage) avec l'aide d'un catalyseur.

2) Sécurité

Synthèse de l'aspirine : sécurité

Espèce		Pictogramme
Anhydride acétique	RÉACTIF	  
Acide éthanoïque	PRODUIT	 
Chlorure d'éthanoyle	RÉACTIF	 
Triéthylamine	BASE	  
Dichlorométhane	SOLVANT	

Le but est de réduire l'utilisation de produits toxiques, polluants...

3) Chimie verte

On considère la réaction suivante : $\alpha A + \beta V \rightarrow \gamma C + \delta P$

On définit l'économie d'atomes par : $EA = \frac{\delta M(P)}{\alpha M(A) + \beta M(B)}$

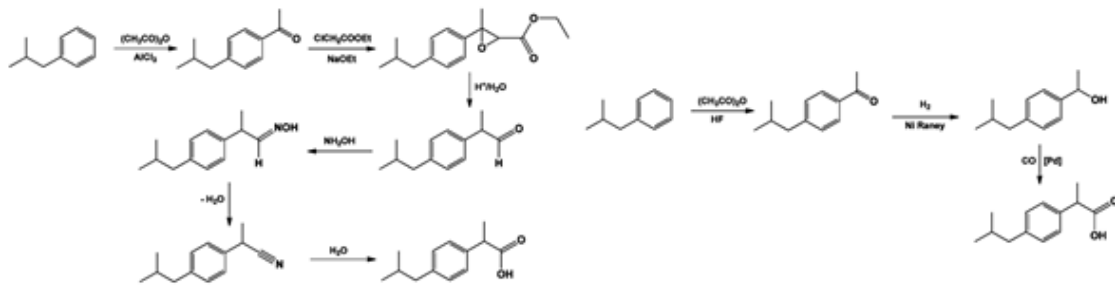
Application numérique : protocole 1 : $EA_1 = 75\%$, protocole 2 : $EA_2 = 56\%$

On choisit donc le protocole 1, car moins coûteux, moins dangereux et plus économique (en termes d'atomes), le but étant aussi de réduire les matières premières et les sous-produits.

Conclusion

La stratégie de synthèse est aujourd'hui très guidée par les principes de chimie verte afin d'améliorer les protocoles actuels en réduisant les coûts mais surtout dans le respect de l'environnement. Par exemple, on peut revenir sur la synthèse de l'ibuprofène et choisir un protocole réduisant le nombre d'étapes, ce qui permet d'améliorer le rendement et réduire le nombre de sous-produits (on garde en tête que chaque purification provoque une perte de rendement, et que chacune doit être justifiée avec une CCM, la RMN...)

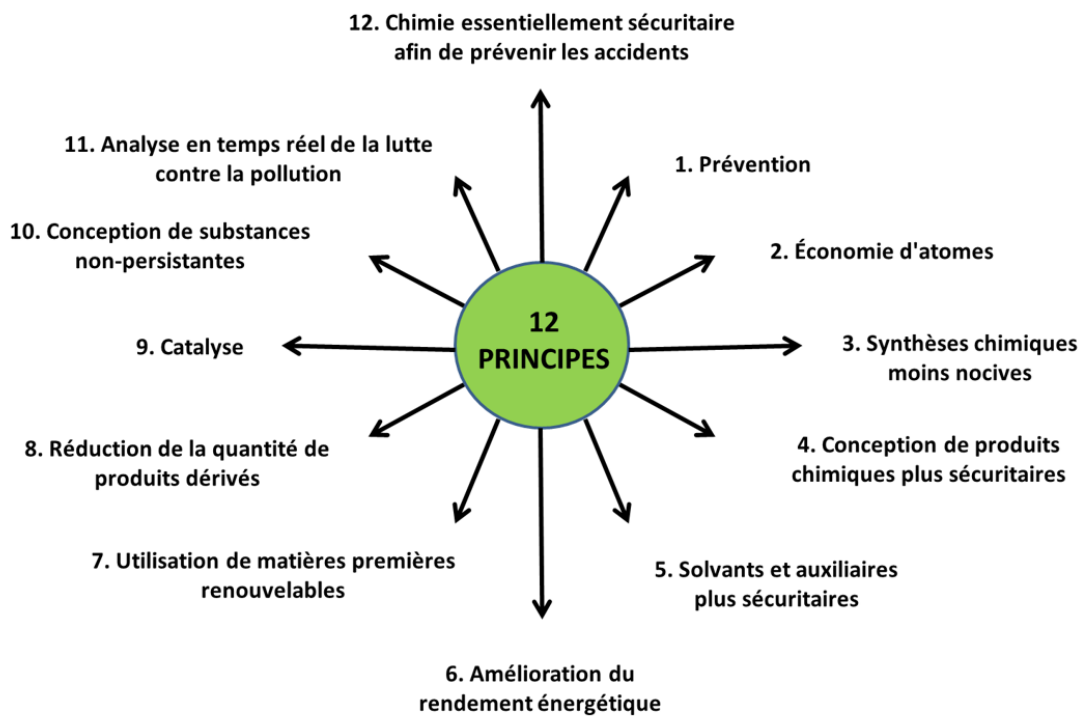
Amélioration de la synthèse de l'ibuprofène



Procédé Boots
Rendement : 53%

Procédé BHC
Rendement : 73%
Meilleure économie d'atomes

Principes de la chimie verte



Synthèse de l'aspirine

→ Réaliser un montage à reflux avec un bain-marie. Introduire alors dans un bicol 3,0 g d'acide salicylique + 6,0 mL d'anhydride éthanoïque + quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Chauffer à reflux au bain-marie pendant 10 min.

→ Retirer le ballon du bain-marie. Ajouter 30 mL d'eau et laisser sous agitation jusqu'à l'apparition des premiers cristaux. Ajouter alors 30 mL d'eau glacée et placer le ballon dans un mélange eau-glace pendant 10min. Essorer le solide sur Büchner en rinçant les cristaux à l'eau glacée.

→ Mélanger les cristaux d'aspirine dans 10mL d'un mélange eau/acide éthanoïque (50/50). Chauffer à reflux jusqu'à la disparition des cristaux. Ajouter 15 mL d'eau. Laisser refroidir la solution à l'air (5 min) puis dans un bain eau-glace (5 min). Essorer le solide sur Büchner en le rinçant à l'eau glacée. Mettre les cristaux à l'étuve.

On peut ensuite caractériser le produit en mesurant sa température de fusion et réaliser une CCM
CCM

Éluant : 6 mL d'acétate d'éthyle, 4 mL de cyclohexane et quelques gouttes d'acide méthanoïque

Dépôts : acide salicylique, aspirine pure et aspirine synthétisée (solvant : acétate d'éthyle)

Utiliser la lampe UV

L'aspirine, couramment utilisée comme antidouleur, antifièvre, anti-inflammatoire, est parfois mal supportée par l'estomac du fait de son acidité (ulcère). Les laboratoires pharmaceutiques ont donc transformé l'aspirine en sa base conjuguée (l'ion acétylsalicylate) à l'aide d'une solution tampon, mieux supportée par l'estomac (par exemple, Aspégic®). Cette forme offre aussi l'avantage d'être plus facile à dissoudre dans l'eau (forme buvable). L'aspirine est un anticoagulant important : elle ne doit pas être absorbée par des personnes souffrant d'hémophilie.

Spectres IR :

