Fiche TP : Principe d'une synthèse organique

I Réaction de synthèse

I.1 Principe

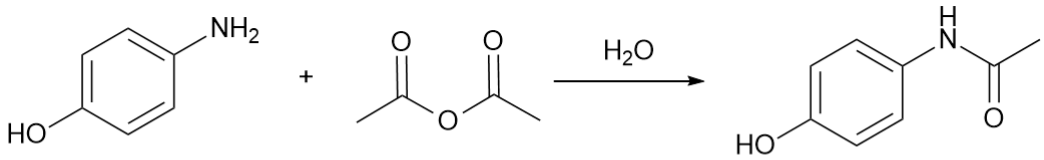
Toutes les synthèses organiques mettent en jeu au moins une étape de réaction, parfois plusieurs. Il s'agit alors de mettre en contact les réactifs avec éventuellement l'aide d'un solvant. La réaction se déroule dans un élément de verrerie adapté appelé réacteur. Il s'agit souvent d'un ballon à fond rond ou encore d'un erlenmeyer dans certains cas. Une agitation est maintenue tout au long de la réaction à l'aide d'un barreau aimanté le plus souvent.

I.2 Introduction des réactifs

Avant d'introduire les réactifs, il convient d'identifier le ou les réactifs limitant(s), le solvant, le ou les réactifs en excès et éventuellement le catalyseur. Pour cela, la première chose à faire est de dresser un tableau décrivant l'état initial du système. C'est le tableau d'engagement des réactifs. Seules les espèces importantes seront considérées (donc pas le solvant par exemple).

Exemple

Par exemple, pour la synthèse du paracétamol :



p-aminophénol	Anhydride acétique	paracétamol
5,12 g	6,4 mL	6,47 g
46,9 mmol	67,7 mmol	42,8 mmol
1 eq	1,4 eq	

a) Introduction d'un réactif limitant

Tout réactif limitant doit être introduit avec la plus grande précision possible. Il faut donc choisir la verrerie adaptée. Par conséquent :

Introduction d'un réactif solide : La pesée s'effectuera de telle sorte à avoir 3 chiffres significatifs. Donc une balance peu précise (10^{-2} g) suffit pour une pesée d'environ 1 g alors qu'une balance de précision (10^{-4} g) est nécessaire pour les plus petites quantités.

Introduction d'un réactif liquide : Le liquide sera prélevé à la pipette, jaugée si possible, graduée sinon.

b) Introduction d'un réactif en excès

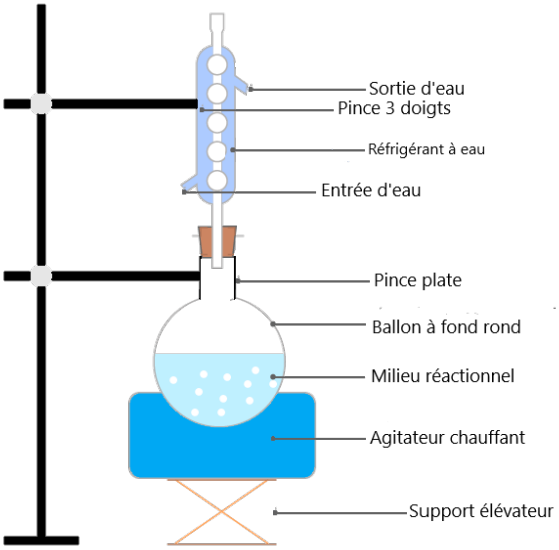
La précision n'importe pas pour les réactifs en excès. Par conséquent :

Introduction d'un réactif solide : La pesée s'effectuera de telle sorte à avoir un chiffre significatif ? Donc une balance peu précise (10^{-2} g) suffit pour toute pesée plus grande que 0,1 g.

Introduction d'un réactif liquide : Le liquide sera prélevé à l'éprouvette graduée.

I.3 Le montage à reflux

Il est souvent nécessaire de chauffer le montage mais parfois c'est la réaction chimique qui est exothermique et donc qui entraine une augmentation de température. On utilise alors pour des conditions de sécurité un montage à reflux. Il s'agit de placer un réfrigérant à eau au dessus du réacteur de telle sorte à ce que les vapeur de solvant se recondensent. En effet, l'ébullition permet de limiter la hausse de température (palier de changement d'état du corps pur) et donc protège les réactifs. La température du milieu réactionnel est donc a peu près égale à la température d'ébullition du solvant. Le rôle de ce dernier est donc de mettre en contact les réactifs par dissolution, de les protéger par son ébullition et potentiellement de favoriser la réaction avec des interactions de faible énergie.



Lors d'un montage à reflux, le temps de chauffage est décompté après le début de la recondensation. De plus, la puissance de chauffe doit être adaptée pour maintenir une ébullition tout au long de la réaction. Il faut alors surveiller le montage, vérifier que l'agitation est efficace et que les vapeurs de solvant ne dépassent pas la moitié du réfrigérant.

II Traitement du brut réactionnel

A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est appelé *brut réactionnel*. Il faut alors se poser la question de ce qu'il contient : le produit voulu (espérons le) mais éventuellement un ou des réactifs en excès, du solvant, un catalyseur, des sous-produits, etc... Selon les espèces restantes, il convient d'adapter les traitements et extractions. L'objectif est de récupérer le produit d'intérêt solide et de le filtre ou de le solubiliser dans un solvant organique facile à évaporer. Pour cela on enchaine un certain nombre d'étapes :

Lavage à l'eau distillée : Cela permet de solubiliser les ions en phase aqueuse.

Lavage avec un acide ou une base concentrée : Cela permet de détruire une espèce réactive,d'ioniser une ou plusieurs espèces afin d'augmenter leur solubilité en phase aqueuse ou simplement de neutraliser le milieu. Il faut en effet éviter de conserver des milieu très acides ou très basique en fin de traitement.

Extraction avec une phase organique : Cela permet de récupérer le produit d'intérêt (et on garde alors la phase organique) ou alors de laver une impureté (et on garde alors la phase aqueuse).

Lavage avec une solution saturée en chlorure de sodium : Celap permet de présécher une phase organique, c'est à dire d'extraire encore un peu plus l'eau qui serait encore en phase organique.

Filtration sous pression réduite : Permet de récupérer le produit d'intérêt solide et de le séparer de la phase liquide.

Essorage sous pression réduite : Permet de récupérer le produit d'intérêt dissout en phase liquide et de le séparer d'une impureté solide.

Séchage sur sulfate de magnésium anhydre : Cela permet d'éliminer les dernières traces d'eau d'une phase organique.

Evaporation sous pression réduite : Cela permet de retirer un solvant organique et de récupérer le produit d'intérêt sous forme solide ou liquide.

Séchage à l'étuve : Dans le cas d'un produit solide, on peut le placer à l'étuve afin de le sécher et d'éliminer les dernières traces de solvant. La fin du séchage est déterminer par une masse constante et un aspect de grain non agrégés.

Toutes les étapes mentionnées précédemment ne sont pas toujours nécessaires. On choisira ces étapes en fonction de la nature des impuretés et de l'état attendu du solide. Lors de cette phase, il se déroule

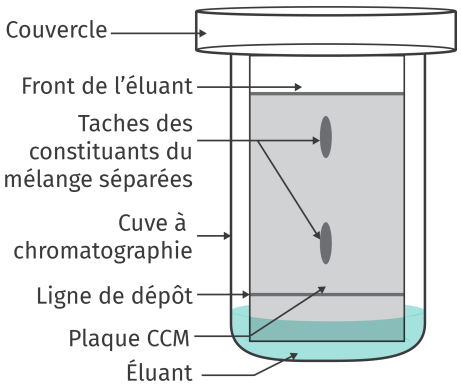
fréquemment des réactions acido-basiques. Ces réactions sont généralement fortement exothermique et donc tout mélange d'acide et de base concentré doit se faire dans un bécher placé au préalable dans un bain eau-glace.

III Analyses

III.1 La CCM

La CCM ou chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse de mélange par comparaison. Elle s'effectue en un temps assez court (10 min). Voici les étapes de cette technique :

Préparation : On dispose d'une plaque d'aluminium sur laquelle a été déposée un gel de silice. Cette couche est également appelée phase fixe ou stationnaire. La silice est organisée comme un cristal de SiO_2 avec des géométries tétraédriques autour des atomes de silicium. La surface est constituée de groupes Si−O−H. Les produits à analyser/-comparer sont préparer en les diluant/dissolvant dans un solvant organique, l'éluant ou encore la phase mobile. Les produits sont déposés au bas de la plaque de silice, à la même hauteur (à environ 1cm du bas). On verse un petit volume d'éluant dans une cuve à éluer (hauteur 0,5 cm). On ferme la cuve et on laisse l'éluant la saturer en vapeur. Enfin, on introduit la plaque CCM dans la cuve et on la positionnne verticalement, le bas de la cuve dans l'éluant. Les produit ne doivent pas tremper dans l'éluant.



Elution : L'éluant va imbiber la partie immergée CCM et remonter par capillarité. En remontant, il va entraîner les produits déposés sur le bas de la plaque selon les interactions intermoléculaires. On dit que les produits migrent. On arrête l'élution en sortant la plaque une fois que l'éluant a atteint une hauteur satisfaisante. On trace alors avec un crayon le niveau maximal atteint, appelé le front d'élution.

Révélation : Les produits disposés sur la plaque ne sont pas visibles et il faut les révéler. On peut soit utiliser un produit chimique pour les rendre visibles (permanganate, diiode) ou les révéler à l'aide d'une lampe UV. En effet, le gel de silice de la plaque contient des molécules qui fluorescent lorsque l'on les irradie avec un rayonnement de 254 nm. Par conséquent, les produit apparaissent sous forme de taches sombres.

Exploitation : Pour chaque produit analysé, on calcul le rapport frontal :

$$Rf = \frac{\text{Hauteur de migration du produit}}{\text{Hauteur du front d'élution}}$$

Le rapport frontal est caractéristique d'un produit associé à un éluant et à une phase stationnaire.

III.2 Températures de changement d'état

Les températures de changement d'état sont des bons indicateurs sur le produit obtenu ainsi que sa pureté.

Cas d'un solide : On mesure alors sa température de fusion à l'aide d'un banc Köfler. Il s'agit d'une rampe de température. Après étalonnage, on dispose le produit sur le banc et on le déplace jusqu'à fusion. On peut alors lire la température (à 2°C près).

Cas d'un liquide : On mesure la température d'ébullition. C'est généralement un résultat obtenu après une distillation.

III.3 Indice de réfraction

L'indice de réfraction d'un liquide est caractéristique d'une espèces chimique. On le mesure avec un réfractomètre. La mesure permet l'accès à 3 ou 4 décimales et est concluante si l'écart avec la valeur attendue

est plus petit que $3 \cdot 10^{-3}$. Dans de certains cas, cette mesure permet également de faire un étalonnage pour déterminer la composition d'un mélange.

III.4 Les spectroscopies

Il existe encore d'autres techniques qui seront vues plus tard. Citons la spectroscopie IR ou la spectroscopie RMN. Ces deux techniques seront étudiées au 2e semestre.

IV Recristallisation

Lorsque les analyses se sont avérées insatisfaisantes, on peut procéder à une purification du produit. La recristallisation est une technique rapide de purification d'un solide. Il faut que le produit à purifier possède déjà une pureté correcte et soit sous forme solide. Il s'agit de dissoudre le produit dans un minimum de solvant à chaud. On laisse ensuite refroidir lentement afin de faire cristalliser le produit pur. Les impuretés restent en solution. On utilise donc un montage à reflux. Le solide à purifier est introduit initialement dans le ballon avec un peu de solvant. Une fois l'ébullition atteinte, on peut ajouter du solvant par le haut du réfrigérant s'il reste du solide. Une fois l'ébullition à nouveau atteinte, s'il reste du solide, on recommence à ajouter du solvant, jusqu'à dissolution complète, ce qui est visible par l'aspect limpide de la solution. Il ne reste ensuite qu'à laisser refroidir. Quelques remarques :

- Le solvant doit être un bon solvant à chaud mais un mauvais solvant à froid.
- Le rendement d'une recristallisation ne peut pas être 100 % . En effet, le produit possède une certaine solubilité à froid dans le solvant donc une partie n'est pas récupérée en fin de protocole.
- Les impuretés restent en solution car elles sont peu nombreuses donc elles ne saturent pas le solvant, à chaud comme à froid.
- Il est important de ne pas refroidir vite sinon des impuretés pourraient être piégées lors de la cristallisation du produit ce qui diminue la pureté voulue.

Remarque

Il existe d'autres techniques de purification, comme la distillation pour un liquide. Elle sera vue en 2e année.

V Rendement

Une fois que le produit est sec et de qualité satisfaisante, c'est-à-dire avant ou après purification, on peut déterminer le rendement. Pour cela, il faut peser le produit. Il est donc impératif, *avant la dernière étape*, de peser le contenant à vide pour connaitre la masse du produit par pesée et différence. Le rendement est défini par :

$$r = \frac{n_{\text{max obtenue}}}{n_{\text{max théorique}}} = \frac{\xi_f}{\xi_{max}}$$