

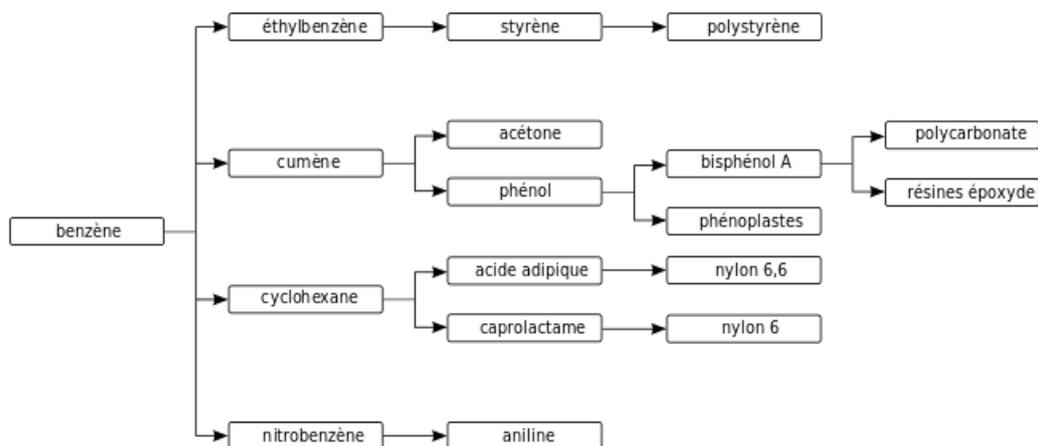
## L'évolution temporelle de la matière : l'exemple des transformations en chimie organique

### Introduction

A partir des espèces organiques naturelles, l'homme synthétise d'autres molécules qui ont une activité recherchée. Il les modifie par exemple en faisant apparaître des groupes caractéristiques sur le squelette carboné de base. Il peut également modifier ce squelette carboné en l'agrandissant ou en le diminuant. Il peut aussi changer un groupe caractéristique en un autre.

A partir du benzène , la filière chimie crée une multitude de molécules (cf ci-contre)

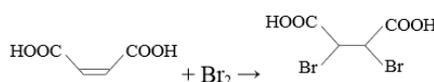
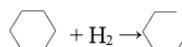
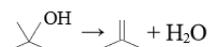
Dans ce chapitre, pour chaque transformation, le **produit dit d'intérêt** sera l'espèce, parmi les produits de la transformation, que l'on souhaite synthétiser. Le **réactif d'intérêt** correspond au réactif, parmi tous les réactifs de la transformation, dont la structure est proche de celle du produit d'intérêt.



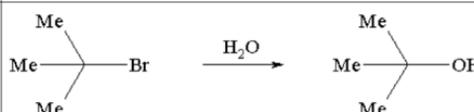
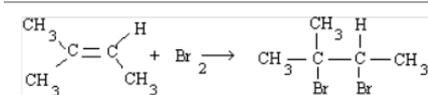
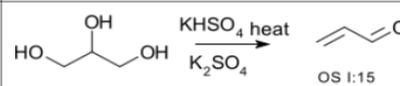
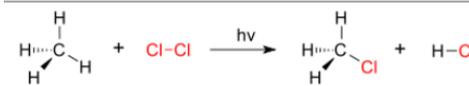
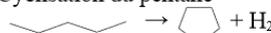
Comment classer ces différentes transformations ? Et comment les réaliser ?

## I Transformations en chimie organique

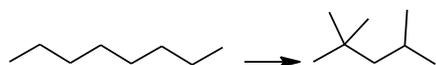
- Déshydratation d'un alcool en alcène :



- Cyclisation du pentane



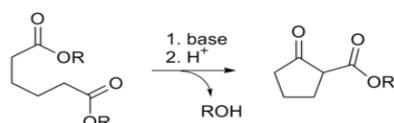
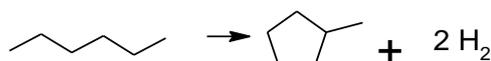
### A : Isomérisation d'alcane



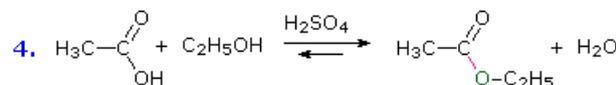
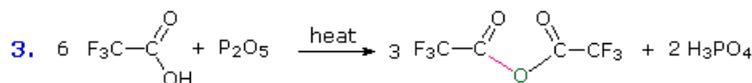
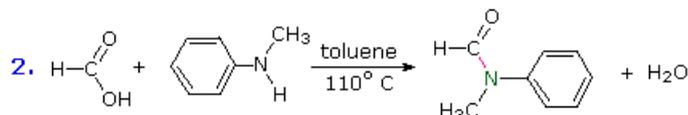
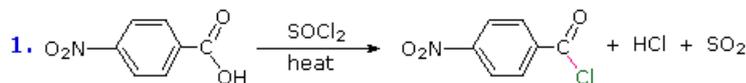
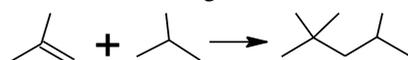
### B : déshydrocyclisation d'alcane



### C : Cyclisations



### D : Allongement de chaîne carbonée



## II Déroulement d'une synthèse organique au laboratoire

Lire les deux protocoles expérimentaux de deux synthèses organiques p. 484

Par groupe de 4 élèves, se répartir le travail de la façon suivante :

Elève (nom prénom)	Sous thème	Pages correspondantes	Paragraphe correspondant
	Le protocole de la synthèse	484-485-486	II 1
	Au cours de la synthèse	484-486-487	II 2
	Traitement : séparation	484-488-489	II 3
	Purification et identification	484-490	II 4

Chaque élève répond alors aux questions posées dans le paragraphe lui correspondant suivant en s'aidant des documents, questions et synthèses des pages du tableau précédent ainsi que de toutes les fiches de chimie de l'année. Son travail doit être propre pour être fourni aux autres membres du groupe

### 1) Protocole de la synthèse

a) A quoi sert le protocole d'une synthèse organique ?

b) Comment identifier un réactif ? Un solvant ? Un catalyseur ?

c) Comment calculer les qdm initiales des réactifs ? Quelle fiche est à maîtriser ? Pourquoi est-ce intéressant de les calculer ?

Présenter correctement les calculs pour les deux synthèses. Attention p 485 erreur à corriger :

d) Rappeler la définition du rendement d'une synthèse. Le calculer pour l'aspirine et donner la signification en français du résultat trouvé.

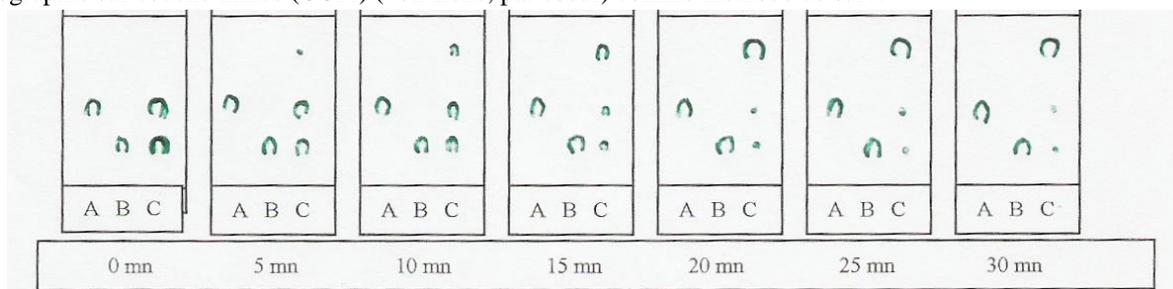
### 2) Au cours de la synthèse

a) Rappeler le rôle du solvant dans une synthèse (un des TP de l'année). Quelles propriétés doit posséder le solvant choisi ?

Donner des exemples avec les synthèses proposées. Quel est le rôle de l'agitation du milieu réactionnel ?

b) Rappeler le rôle d'une augmentation de la température. Quel montage utilise-t-on si on chauffe ? Donner très proprement son rôle exhaustif. Quelle fiche doit être connue (rôle, schéma) ? Une augmentation de température est parfois néfaste si la réaction « s'emballe ». Comment y remédier ?

c) Quand peut-on s'apercevoir que la réaction est terminée ? Appliquer à l'exemple suivant. On utilise très souvent la chromatographie sur couche mince (CCM) (voir fiche, par coeur) comme méthode de suivi :



A et B sont les réactifs, C est le mélange réactionnel. On voit apparaître ..... A quelle date aurait-on pu arrêter la transformation ? Pourquoi ?

d) Quels sont les paramètres qui ont permis de diminuer la durée de la transformation et donc de gagner du temps ?

e) Durant la synthèse, comment doit se protéger le chimiste ?

### 3) Traitement : séparation et isolement

Un exposé exhaustif de tous les traitements possibles est difficile. On suppose ici que l'espèce synthétisée est organique et que le solvant utilisé forme la phase organique, seule pour l'instant dans le ballon. Dans cette phase, on considère qu'il reste des réactifs, qu'il y a d'autres produits en plus du produit d'intérêt, le catalyseur etc.

On aura bien en tête qu'une espèce chimique n'est jamais totalement non miscible dans un solvant. Et qu'on cherche lors de ces étapes de séparation, à obtenir l'espèce désirée en grande quantité et la plus seule possible.

a) Quelles sont les pages du petit livret se rapportant à ces étapes de traitement ?

On définit en plus, en terminale les termes suivants :

- lorsqu'une espèce désirée est présente dans une phase n°1 et qu'on souhaite la faire passer dans une phase n°2, on dit qu'on fait une **extraction** de cette espèce désirée de la phase 1 vers la phase 2 en utilisant une extraction par solvant dans une ampoule à décanter.

- lorsqu'une espèce non désirée est présente dans une phase n°1 en même temps que l'espèce désirée, et qu'on souhaite la faire passer dans une phase n°2, on dit qu'on fait un lavage de la phase n°1 pour se débarrasser de l'espèce indésirable qui passe (majoritairement) en phase n°2 en utilisant un 2<sup>ème</sup> solvant dans une ampoule à décanter par exemple.

b) Un exemple courant est celui d'un acide carboxylique noté AH en phase organique indésirable. On rajoute une base présente en solution aqueuse comme des ions hydrogencarbonates  $\text{HCO}_3^{2-}$  qui passent un peu phase organique lorsqu'on agite pour réagir avec AH et donner  $\text{A}^-$ ,  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ . Donner l'équation de la réaction. Expliquer pourquoi il s'agit bien d'un lavage et expliquer pourquoi ce lavage est très efficace.

Autre étape nouvelle :

Une phase organique peut souvent contenir de l'eau (non totalement non miscible en phase organique) dont il faut se débarrasser. On rajoute à la seule phase organique un réactif comme du sulfate de magnésium anhydre (poudre), on agite le mélange, le sulfate de magnésium retient l'eau, on filtre ensuite pour récupérer la phase organique asséchée. C'est l'opération de séchage.

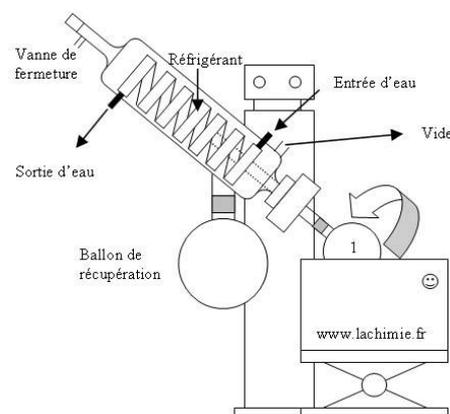
c) Former un organigramme bilan avec des flèches pour les étapes de traitement à choisir en indiquant notamment le nom précis de chacune des étapes *et le matériel utilisé* :

1. Si le produit synthétisé est solide quand il est pur :

- S'il est non soluble dans les autres espèces chimiques du mélange réactionnel, on obtient un précipité que l'on peut séparer par filtration utilisant très souvent la pompe à vide ou la gravitation (voir fiche) : c'est l'essorage
- Eventuellement un lavage dans le büchner et un séchage en étuve
- S'il est soluble dans les autres produits liquides dont le solvant, alors, pour obtenir des cristaux (cristallisation), il faut laisser refroidir le milieu réactionnel si celui-ci est chaud (la solubilité est moins bonne à froid) ou laisser évaporer, en chauffant légèrement, les autres produits (notamment le solvant) puis refroidir.

2. Si le produit synthétisé est liquide quand il est pur :

- S'il est non miscible avec les autres produits, on laisse décanter le milieu réactionnel (ampoule à décanter) (voir fiche décantation), on prélève la phase qui nous intéresse (celle correspondant au produit voulu).
- Pour augmenter la non miscibilité d'un produit organique avec la phase aqueuse (il y en a toujours un peu en phase aqueuse), on ajoute souvent du sel qui se dissout en phase aqueuse et qui diminue la miscibilité du produit dans cette phase (l'opération s'appelle le relargage).
- S'il est miscible avec les autres produits,
  - on peut le séparer par distillation fractionnée (voir fiche) quand les températures d'ébullition sont différentes.
  - on peut le séparer par extraction par solvant : on trouve un solvant dans lequel ce produit est miscible et pas les autres espèces chimiques, seul le produit désiré passe dans la phase du solvant alors que les autres restent dans l'autre phase. On utilise alors une ampoule à décanter. (voir fiche). Cette extraction est souvent suivie d'un lavage de la phase organique et d'un séchage de cette phase. Pour ensuite séparer le produit du solvant, on peut laisser évaporer le solvant à l'air libre ou en chauffant un peu ou sous pression réduite (abaisser la pression permet d'abaisser les températures d'ébullition) dans un montage appelé **rotavapeur** (on place le mélange produit désiré + solvant restant plus volatil dans le ballon noté 1 sur le schéma ci-contre ; par pression réduite, le solvant plus volatil passe sous forme vapeur et se recondense au niveau du réfrigérant pour être récupéré dans un ballon de récupération ; dans le ballon 1, il ne reste plus que le produit désiré solide ou liquide).



#### 4) Purification et identification

a) Comment s'aperçoit-on qu'un produit désiré n'est pas pur ?

b) Quelle est la méthode de purification à utiliser si le produit désiré est liquide ? Rappeler les principes de cette étape (quelle page du petit livret ?) et appliquer aux deux synthèses proposées.

c) Quelle est la méthode de purification à utiliser si le produit désiré est solide ? Rappeler les principes de cette étape (quelle page du petit livret ?) et les conditions pour trouver le bon solvant. Puis appliquer aux deux synthèses proposées.

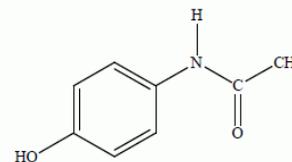
d) Indiquer bon nombre de méthodes d'identification de l'espèce désirée avec le matériel correspondant, connues ou nouvelles de l'année de TS (faire une recherche dans certains chapitres du livre qui sont consacrés entièrement à ces méthodes puissantes).

### III Synthèse du paracétamol

#### Document 1 : le paracétamol

Le paracétamol est le médicament le plus prescrit en France : les trois médicaments les plus prescrits (noms commerciaux: Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®) sont tous à base de paracétamol et totalisent plus de 260 millions de doses. Il a les mêmes propriétés analgésiques et antipyrétiques que l'aspirine mais à efficacité égale, il présente moins de contre-indications. A la différence de l'aspirine, il n'est pas anti-inflammatoire.

La formule semi-développée du paracétamol est donnée ci-contre.



#### Document 2 : données physicochimiques

Composé	Aspect à 25°C et sous 105 Pa (1 bar)	Risques	Solubilité dans l'eau	Température de fusion	Température d'ébullition	Masse molaire en g.mol <sup>-1</sup>
4-aminophénol	solide blanc		8 g.L <sup>-1</sup> à 20°C 33 g.L <sup>-1</sup> à 60°C 85 g.L <sup>-1</sup> à 100°C	186 °C		109
Anhydride éthanoïque	Liquide incolore Densité: 1,08		réagit avec l'eau en donnant l'acide dont il est issu	-73°C	136 °C	102
Paracétamol	solide blanc		10 g.L <sup>-1</sup> à 20°C 250 g.L <sup>-1</sup> à 100°C	168 °C		151
Acide éthanoïque	liquide incolore		Très grande solubilité de 0° C à 100°C	17 °C		60

#### Document 3 : acide éthanoïque

L'acide éthanoïque est très soluble dans l'eau tout en étant une espèce organique. Une solution aqueuse d'acide éthanoïque permet en outre souvent de servir de solvant car cela permet de solubiliser les espèces organiques grâce à la présence de l'acide éthanoïque, cette solubilisation étant plus rapide à chaud mais se maintenant (une fois qu'elle est réalisée) à température plus basse.

L'acide éthanoïque peut être déshydraté : deux molécules d'acide éthanoïque réagissent ensemble et se combinent pour former une molécule d'anhydride éthanoïque CH<sub>3</sub>-CO-O-CO-CH<sub>3</sub> et une molécule d'eau (déshydratation). Au contraire, à chaud notamment, l'anhydride éthanoïque en présence d'eau forme l'acide éthanoïque selon la réaction opposée.

#### Document 4 : protocole

Peser 2,7 g de 4-aminophénol et les introduire dans un erlenmeyer.

Ajouter 20 mL d'acide éthanoïque à 2,0 mol.L<sup>-1</sup>, mesurés à l'aide d'une éprouvette graduée.

Introduire un barreau aimanté

Réaliser un montage de chauffage à reflux en agitant permettant de solubiliser le 4-aminophénol.

Chauffer à 80°C jusqu'à dissolution totale du solide (environ 10 minutes).

Baisser le support, arrêter le chauffage. Refroidir le mélange en introduisant l'erlenmeyer surmonté du réfrigérant dans un bain d'eau glacée. Lorsque le mélange est refroidi, arrêter la circulation d'eau dans le réfrigérant et récupérer l'erlenmeyer.

Sous la hotte, introduire **lentement**, en agitant à la main, un volume V = 3,5 mL d'anhydride éthanoïque dans l'erlenmeyer. Agiter à la main pendant 5 minutes encore.

Refroidir à nouveau l'erlenmeyer dans un bain d'eau glacée en agitant avec un agitateur en verre. Le paracétamol formé précipite lentement. **Attendre au moins 5 minutes.**

Filtrer sous vide le paracétamol brut. Rincer avec un peu d'eau distillée **glacée**. Essorer.

Le produit obtenu est impur, on le purifiera ultérieurement par recristallisation.

Placer le solide dans une boîte de Pétri **préalablement pesée et identifiée**. Mettre à l'étuve pendant 30 min. Peser la boîte à la sortie de l'étuve ; comparer la masse de produit séché à la masse attendue. (fin du premier TP)

Reprenre le solide synthétisé (au TP précédent) et en mettre une pointe de spatule dans un tube à hémolyse (pour CCM ultérieure). Recristalliser le reste majoritaire du solide. Pour cela :

- Introduire le reste du paracétamol synthétisé dans un erlenmeyer et ajouter 10 mL d'eau distillée mesurés avec une éprouvette graduée.

- Mettre un barreau aimanté et chauffer en agitant jusqu'à ébullition (le solide doit se dissoudre totalement dans l'eau ; rajouter un peu d'eau distillée si nécessaire).
- Refroidir l'erenmeyer sous un jet d'eau froide puis dans un bain d'eau glacée.
- Le paracétamol purifié précipite.
- Filtrer sous vide et bien essorer.

**Prélever une pointe de spatule de paracétamol purifié et la mettre dans le tube à hémolyse 2 ;** placer le reste du solide dans une boîte de Pétri **préalablement pesée**.

Mettre à l'étuve à 80°C pendant 20 minutes.

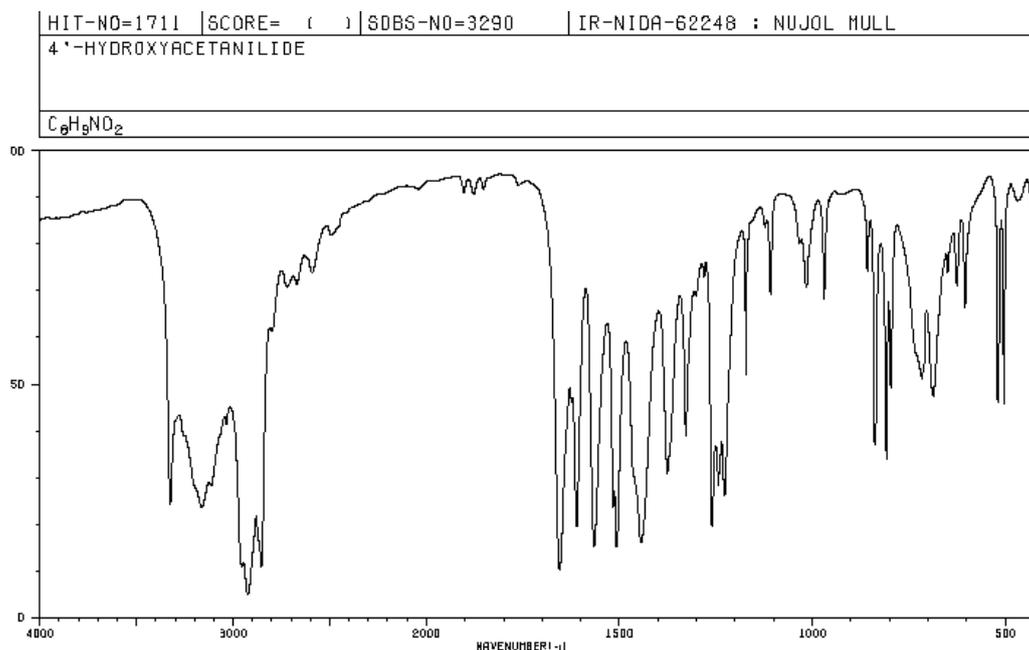
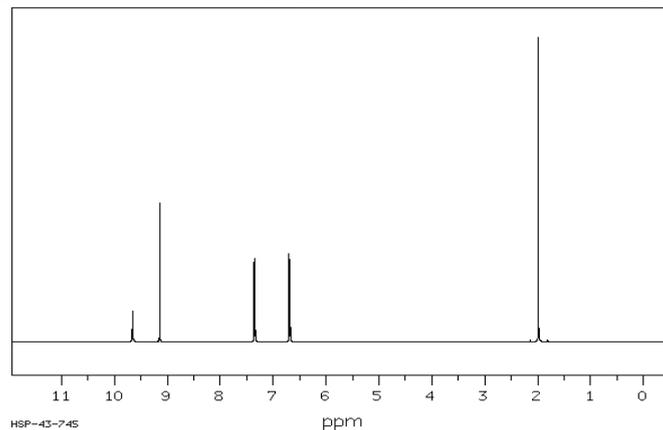
Faire une CCM en utilisant un éluant constitué d'un mélange d'éthanoate de butyle, de cyclohexane et d'acide méthanoïque dans les proportions 6/4/1 en volume. Pour cela :

- Préparer la cuve
- Préparer la plaque pour 4 dépôts
- Préparer quatre tubes à hémolyse numérotés de 1 à 4 en dissolvant **une petite pointe de spatule** des espèces chimiques suivantes dans **environ 1 mL d'éluant** :
  - tube 1 : paracétamol brut synthétisé
  - tube 2 : paracétamol synthétisé purifié
  - tube 3 : 4-aminophénol
  - tube 4 : comprimé Doliprane écrasé
- Réaliser les dépôts et l'élution puis sécher la plaque sous la hotte et révéler le chromatogramme aux UV.
- Représenter et interpréter le chromatogramme obtenu.

Peser la boîte de Pétri contenant le paracétamol purifié et en déduire la masse de paracétamol pur obtenu.

Déterminer le nouveau rendement  $\eta'$  de la synthèse ?

On ne peut pas réaliser au lycée le spectre RMN et le spectre IR du produit obtenu à l'issue de la synthèse. On donne les spectres qui seraient obtenus (d'après : [riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi))

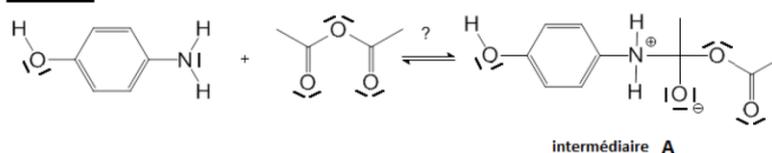


Questions (Compte-rendu de TP ramassé, individuel) :

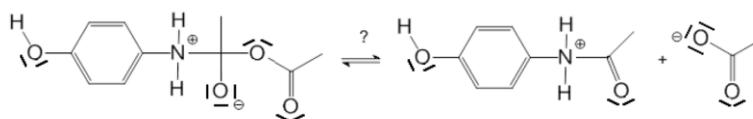
- 1) (\*) Que signifient les mots analgésique, antipyrétique (trouver l'étymologie pour les hellénistes) et anti-inflammatoire ?
- 2) (\*) En recherchant les fiches toxicologiques sur internet, remplir toutes les cases manquantes (notamment par des pictogrammes de sécurité et leurs significations pour certaines cases) du document 2. En déduire les consignes de sécurité pour ce TP et l'état physique des espèces (solide, liquide...)
- 3)
  - a) (\*) Ecrire la formule semi-développée du paracétamol ; encadrer les groupes fonctionnels et les nommer.
  - b) (\*) Ecrire les formules semi-développées du 4-aminophénol et de l'anhydride éthanóique.
  - c) (\*) Quels sont les groupes fonctionnels présents dans le 4-aminophénol ?
  - d) (\*) Quels sont les réactifs ? Déterminer l'équation de la réaction en formules brutes puis en formules développées avec représentation de Cram (aide : l'acide éthanóique est un des produits). En déduire de que type de réaction il s'agit.
  - e) (\*) Déterminer les quantités initiales des réactifs, le réactif limitant. Trouver et justifier la verrerie employée pour le prélèvement des liquides.
- 4) (\*) Dans le protocole ci-dessus (en entier), indiquer quand commence :
  - l'étape de transformation
  - l'étape de traitement (identifier les étapes de séparation et de purification)
  - les étapes d'identification
- 5) (\*) Faire le schéma annoté du montage de chauffage à reflux et rappeler son intérêt dans ce cas précis de cette synthèse.
- 6) Expliquer pourquoi l'ajout d'anhydride doit se faire à froid.
- 7) Discuter des premières étapes de traitement à la fin du premier TP en expliquant notamment les conditions expérimentales choisies.
- 8) Déterminer le rendement  $\eta$  de la synthèse à la fin du premier TP (au moment du début du 2<sup>ème</sup> TP)
- 9) Quel est le solvant de recristallisation choisi ? Pourquoi ? Pourquoi en prendre le plus petit volume possible ?
- 10) Qu'advient-il de l'anhydride éventuellement présent comme impureté lors de l'étape de recristallisation ? On analysera tous les documents fournis pour répondre à cette question.
- 11) Faire un schéma de la filtration sur büchner.
- 12) Représenter le chromatogramme et l'interpréter.
- 13) Déterminer le nouveau rendement, le comparer au précédent, discuter.
- 14) Interpréter les spectres IR et RMN.
- 15) Mécanisme réactionnel de la synthèse

Le mécanisme simplifié de la réaction de synthèse du paracétamol peut être modélisé par les trois étapes suivantes :

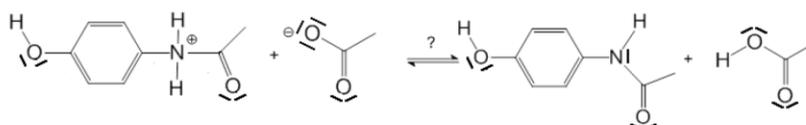
**Étape n°1**



**Étape n°2**



**Étape n°3**



- a) Indiquer la catégorie de chacune des réactions des deux premières étapes du mécanisme.
- b) Reproduire l'étape n°1 de ce mécanisme et représenter la (ou les) flèche(s) courbe(s) qui rend(ent) compte de l'obtention de l'intermédiaire **A**. Justifier le schéma. Faire de même pour les étapes 2 et 3 mais sans justifier.
- c)
  - i) Un autre déplacement de doublets d'électrons pourrait intervenir dans l'étape 1 à partir d'un autre site donneur de la même espèce de départ et produire un intermédiaire **B** différent de l'intermédiaire **A**. Représenter ce déplacement de doublets d'électrons, en reproduisant sur votre copie cette première étape qui conduirait à l'intermédiaire **B**.
  - ii). À partir de cet intermédiaire **B**, et en supposant deux étapes analogues aux étapes 2 et 3, donner la formule topologique du produit final **E** qui serait alors formé. Quelle nouvelle fonction chimique apparaîtrait ?
- d) En réalité, seul le paracétamol est obtenu lors de la mise en œuvre de ce protocole de synthèse. Quelle propriété possède donc cette réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride éthanóique ?