

A. Transformation des réactifs en produits

Suivi du mode opératoire : mélange des réactifs, du solvant et éventuellement du catalyseur etc.

B. L'extraction du produit attendu (celui-ci ne représente en général que 10% du mélange réactionnel) : il faut isoler le produit du mélange réactionnel en utilisant des méthodes adaptées :

- la filtration simple ou sous vide d'un mélange solide – liquide permet d'éliminer ou de récupérer un solide.
- l'extraction liquide – liquide permet de séparer les produits solubles dans l'eau de ceux solubles dans un solvant organique donné ; l'opération s'effectuant dans une ampoule à décanter.
- le séchage d'un liquide organique par ajout d'un sel anhydre (sulfate de magnésium ou chlorure de calcium) permet d'éliminer les traces d'eau présentes dans une phase organique.
- le séchage d'un solide s'effectue à l'étuve ou sous vide.

E. Calcul du rendement sur le produit **purifié et caractérisé**.

D. Le produit est ensuite caractérisé par chromatographie (R_f) ou par mesure de sa température de fusion s'il s'agit d'un solide ou, dans l'industrie, par des techniques de spectroscopie (UV, IR, Résonance Magnétique Nucléaire, Spectroscopie de Masse).

C. La purification ou l'isolement du produit brut car celui-ci contient encore des impuretés (jusqu'à 10%) par :
 ⇒ distillation ou chromatographie sur colonne si il s'agit d'un liquide.
 ⇒ recristallisation s'il s'agit d'un solide.

A. SYNTHÈSE

La première étape de la synthèse est la transformation des réactifs en produits.

Elle s'effectue en suivant des conditions expérimentales très précises dont le respect est capital pour la réussite de la synthèse.

On peut citer quelques paramètres primordiaux des conditions expérimentales :

- la **température** du milieu réactionnel influe sur la vitesse de réaction : c'est donc un paramètre à contrôler;
- le choix du **solvant** est fait à partir des données physico-chimiques des réactifs et des produits : solubilité, température d'ébullition, etc;
- les **proportions relatives** des différents réactifs conditionnent le rendement théorique de la transformation.

Exemple :

Si une transformation chimique est limitée, il est possible d'ajouter un des réactifs en excès pour déplacer l'équilibre.

Il peut être nécessaire d'ajouter un catalyseur pour accélérer la transformation : l'acide acétique sert de catalyseur à l'acétylation du para-aminophénol.

Le montage expérimental est souvent imposé par les conditions expérimentales.

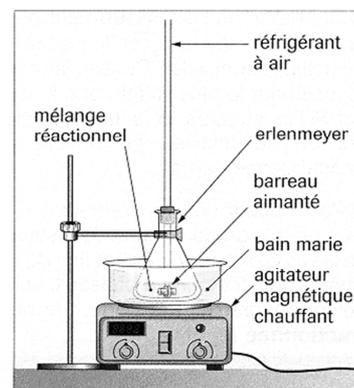
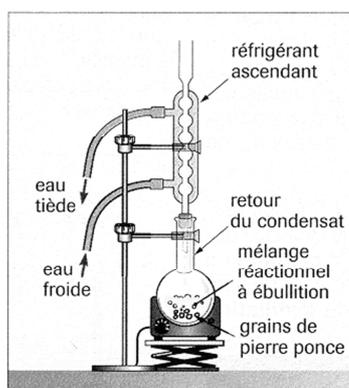
Exemple : l'acétylation du para-aminophénol nécessite un chauffage. Le montage est donc celui d'un chauffage à reflux.

Le chauffage à reflux

Le chauffage à reflux permet de réaliser une transformation chimique à la température d'ébullition du mélange réactionnel, ce qui la rend plus rapide.

Par chauffage, on maintient le mélange à ébullition et on condense les vapeurs émises grâce à un réfrigérant.

Le liquide résultant retourne ainsi dans le ballon, évitant toute perte de matière.



B. ISOLEMENT - EXTRACTION DU PRODUIT

Une fois la transformation effectuée, l'espèce chimique désirée se trouve mélangée dans le milieu réactionnel aux réactifs restants, au solvant et aux produits de la synthèse non désirés. Il faut donc l'extraire.

On met alors en œuvre différentes techniques : distillation, extraction liquide-liquide, chromatographie sur colonne.

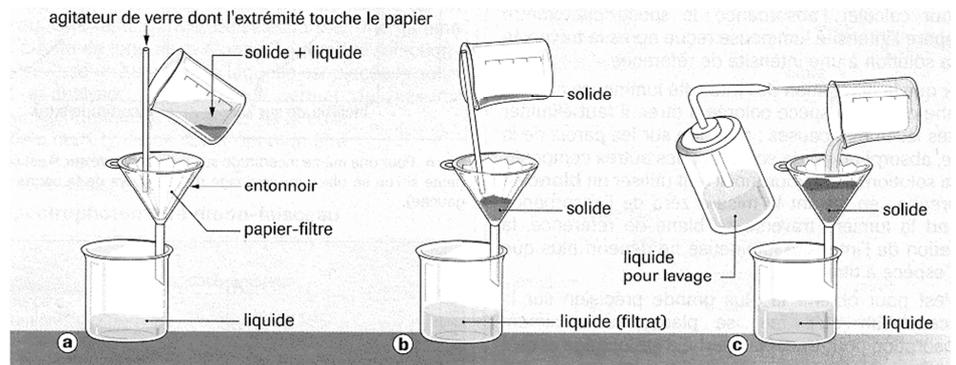
I. SÉPARER UN LIQUIDE D'UN SOLIDE

La **filtration** est l'opération qui consiste à séparer les particules solides se trouvant dans un liquide.

⇒ La filtration simple

On verse doucement le liquide le long d'un agitateur en verre.

Si on s'intéresse au filtrat contenu dans le bécher, l'opération se termine là. Si on s'intéresse au solide recueilli dans le filtre, on doit rincer le récipient pour entraîner toutes les particules qui restent.

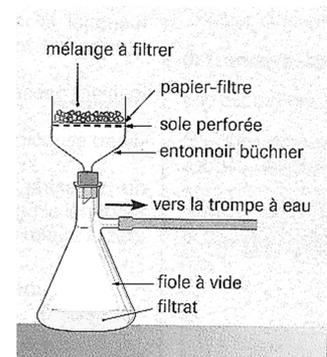


⇒ La filtration sur Büchner

C'est une filtration plus rapide et efficace car on crée une dépression sous le filtre. Elle se réalise sur Büchner, entonnoir à fond plat perforé que l'on recouvre d'un filtre.

Le Büchner est placé sur une fiole à vide reliée à une trompe à eau.

On parle de filtration sous vide car la trompe à eau crée un vide partiel en réduisant la pression dans la fiole recevant le filtrat.



II. SÉPARER DEUX LIQUIDES MISCIBLES

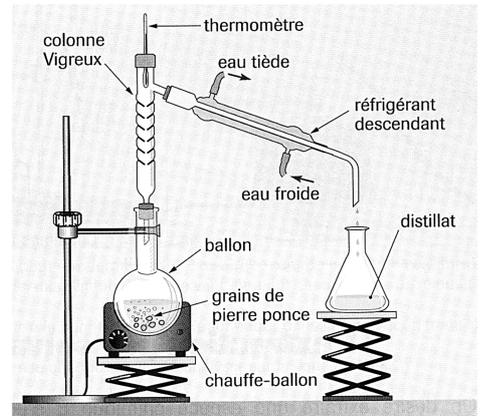
La distillation fractionnée

Un liquide L_1 est dit plus volatil qu'un liquide L_2 si sa température d'ébullition est plus basse que celle de L_2 .

On réalise une distillation simple d'un mélange de ces deux liquides en le portant à l'ébullition : les vapeurs issues du mélange sont alors plus riches en L_1 (constituant le plus volatil) que le mélange liquide initial. Ces vapeurs sont alors condensées.

Pour obtenir une séparation de L_1 et L_2 il faut réaliser un très grand nombre de distillations simples successives. Ces opérations ont lieu dans une colonne de distillation (colonne à pointes ou colonne Vigreux...) et portent le nom de distillation fractionnée. On peut donc ainsi séparer les constituants du mélange. C'est d'abord le constituant le plus volatil L_1 qui passe (le thermomètre indique une température égale à sa température d'ébullition) et qui est recueilli dans l'Erlenmeyer. Il faut bien sûr enlever l'Erlenmeyer avant le passage de L_2 .

L'ébullition du mélange liquide doit être douce et régulière ; on ajoute des grains de pierre ponce pour la régulariser.

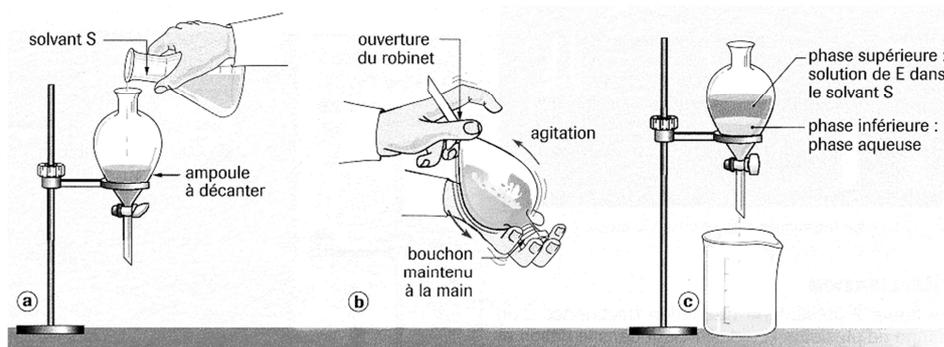


III. EXTRACTION PAR SOLVANT

On désire extraire une espèce chimique E d'un mélange aqueux.

On utilise un solvant S qui n'est pas miscible à l'eau et dans lequel l'espèce E est très soluble.

En supposant que le solvant S est moins dense que l'eau (il faut regarder les densités respectives des deux solvants), on procède comme ci-dessous :



On introduit le mélange aqueux et le solvant S.

On agite l'ensemble en effectuant, de temps à autre, un dégazage (pour faire sortir les gaz apparus lors de l'agitation). Orienter l'ampoule vers un endroit dégagé.

On laisse reposer. Deux phases liquides apparaissent. La phase supérieure est la phase la moins dense (ici le solvant S qui a dissous l'espèce E) ; la phase inférieure est la phase la plus dense (ici la phase aqueuse). On sépare les deux phases en laissant écouler les liquides jusqu'à leur surface de séparation.

Le solvant d'extraction sera éliminé ultérieurement par distillation.

C. PURIFICATION

L'espèce isolée peut maintenant être **purifiée** pour **éliminer les dernières traces d'impuretés ou le solvant d'extraction**.

⇒ Liquide

On utilise à nouveau la technique de distillation. Avant la distillation, le liquide doit être séché avec un sel anhydre : agiter quelques instants la solution à dessécher avec une spatule de l'agent desséchant (sulfate de magnésium, chlorure de calcium...). Si la totalité du sel prend en masse, il faut en rajouter jusqu'à ce qu'une partie de l'agent desséchant reste sous forme de suspension fine (seul l'hydrate prend en masse).

⇒ Solide : recristallisation

C'est un procédé de purification des solides qui repose sur le fait que le solide à purifier est moins soluble dans le solvant utilisé que les impuretés qu'il contient. Le produit à purifier et les impuretés sont solubles à chaud dans le solvant mais, à froid, seules les impuretés sont très solubles : le produit à purifier cristallise et les impuretés restent dans le solvant de recristallisation. Le solide doit être ensuite séché par passage à l'étuve ou dans un dessiccateur (enceinte sous vide contenant un agent desséchant). Si l'on manque de temps, le solide peut être séché entre deux feuilles de papier filtre.

D. LES ANALYSES : CARACTÉRISATION

⇒ La chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince (CCM) permet de séparer les espèces chimiques contenues dans un mélange liquide et aussi, de les identifier (grâce à leur rapport frontal Rf).

Rappels : La ligne de dépôt ne doit pas être immergée / fermer la cuve pendant l'éluion / ne pas bouger la cuve pendant l'éluion / tracer la ligne de front dès la fin de l'éluion.

On peut révéler les taches en introduisant la plaque dans une enceinte contenant des vapeurs de diiode (ou une solution de permanganate de potassium ou avec une lampe UV). On cerce les taches avec un crayon. Après révélation, le chromatogramme est prêt à être exploité.

⇒ Mesure de la température de fusion d'un solide

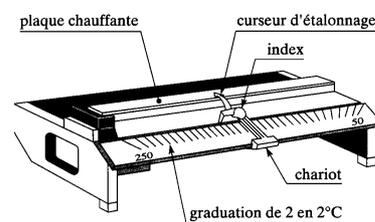
Plus le produit synthétisé est pur, plus sa température de fusion doit être proche de la valeur théorique.

Banc Kofler : La température de la plaque chauffante croît régulièrement de 50 à 250 °C.

Le banc doit d'abord être étalonné avec des substances dont la température de fusion est connue.

On déplace le produit synthétisé sur le banc vers les températures les plus élevées jusqu'à observer la fusion des cristaux. Il suffit alors de déplacer l'index et de lire la température correspondante.

Il existe d'autres méthodes : tube de Thiele, appareil à point de fusion...



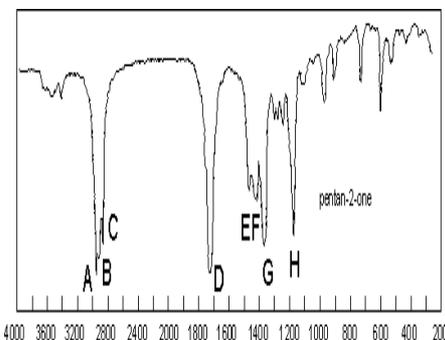
L'espèce chimique est maintenant isolée. Il faut l'identifier à partir de ces caractéristiques physico-chimiques (mesure du point de fusion, du point d'ébullition, couleur etc.) et vérifier sa pureté (par chromatographie, par mesure des valeurs des températures d'ébullition ou de fusion).

⇒ Techniques spectroscopiques

Les radiations absorbées par l'espèce synthétisée sont caractéristiques de celle-ci et donnent des indications sur la structure de la molécule et la présence de groupes fonctionnels. Ces techniques spectroscopiques sont classées selon le type de radiations utilisées :

- spectroscopie UV,
- spectroscopie IR (cf ci-contre).

La spectrométrie de masse (SM hors programme) va permettre d'obtenir des indications sur la masse molaire du produit synthétisé et sur sa structure. La résonance magnétique nucléaire (RMN) permet aussi d'obtenir des informations sur la structure de la molécule.



D. CALCUL DU RENDEMENT

Le rendement d'une synthèse est le rapport de la quantité de produit obtenu par la quantité de produit que l'on obtiendrait si toutes les transformations mises en jeu étaient totales.

$$\eta = \frac{\text{quantité (mol) d'un produit effectivement obtenue}}{\text{quantité (mol) du produit obtenue si la réaction était totale}}$$

Il se calcule sur un produit purifié, séché et caractérisé.

La définition peut s'appliquer aux masses ou aux volumes pris dans les mêmes conditions.

Plusieurs facteurs limitent le rendement d'une transformation.

- Lorsque la transformation n'est pas totale mais équilibrée, le rendement est limité par la quantité maximale (imposée par l'équilibre) de produit que l'on peut obtenir. **On peut déplacer l'équilibre en ajoutant un excès de réactif, en éliminant un produit (ou en modifiant la température).**

- Lorsque la transformation est lente, l'équilibre final peut ne pas être atteint,

- Au cours des différentes étapes de purification (filtration, recristallisation, distillation, etc.), un peu de produit de la réaction est perdu. Ces pertes peuvent être minimisées en manipulant avec précaution.

Remarque : En général, la synthèse d'une espèce chimique (médicament etc.) nécessite plusieurs transformations successives.

Le rendement global de la synthèse est alors égal au produit des rendements de chaque étape. Il faut alors essayer de minimiser le nombre d'étapes dans la synthèse sinon le rendement global chute très rapidement.

Synthèse en 8 étapes	
Rendement d'une étape η (%)	Rendement global des 8 étapes (%) $R = \eta^8$
90	43
70	8
50	1