

**Synthèses de molécules organiques d'intérêt biologique : sélectivité et chimiosélectivité**

Thème :

AGIR, défis du XXI<sup>e</sup> siècle.

Synthétiser des molécules, fabriquer de nouveaux matériaux // sélectivité en chimie organique

Type de ressource :

Activité pour la classe

Notions et contenus :

Transformation organique. Composé polyfonctionnel et réactif chimiosélectif. Utilisation de la flèche courbe.

Nature de l'activité :

Activité expérimentale (synthèses organiques) suivie d'une séance de mise en commun organisée par les élèves lors d'un oral.

Résumé :

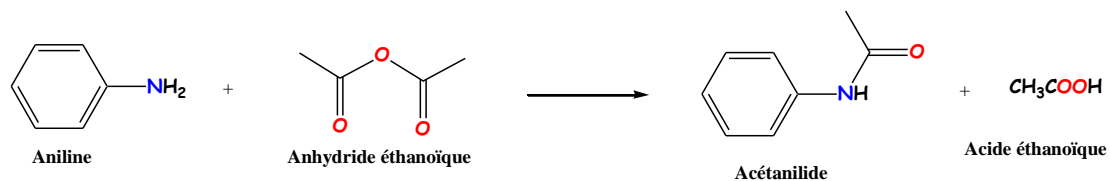
L'obtention, la purification et la caractérisation de trois molécules organiques permet de mettre en évidence expérimentalement la réactivité de certains groupes caractéristiques présents dans les réactifs. La séance de mise en commun, au cours de laquelle les élèves présentent à l'oral les résultats expérimentaux, permet d'amener et de comprendre la notion de *réactif chimiosélectif*.

**Plan du document :**

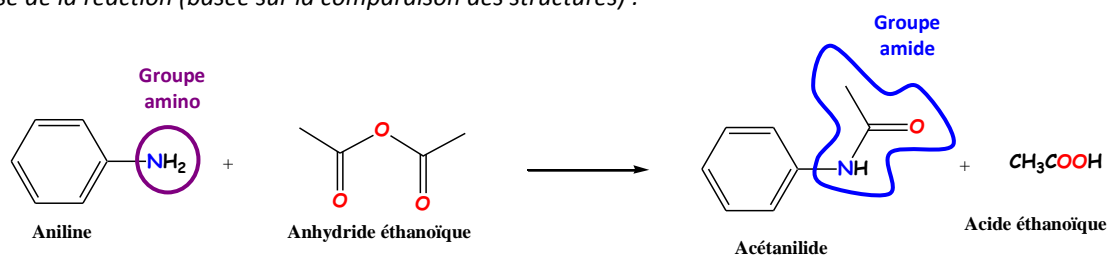
- **SUPPORT DE TRAVAIL – QUELQUES PRECISIONS SUR LES DIFFERENTES SYNTHES PROPOSEES**
  - *Acétanilide ;*
  - *Acide acétylsalicylique ;*
  - *Paracétamol.*
  
- **CONTEXTUALISATION DES SYNTHES ORGANIQUES**
  
- **PISTES D'EXPLOITATION AVEC LES ELEVES**
  
- **COMPETENCES TRAVAILLEES PAR LES ELEVES DANS LE CADRE DE L'ACTIVITE PROPOSEE**

Acétanilide

**Bilan macroscopique de la synthèse :**

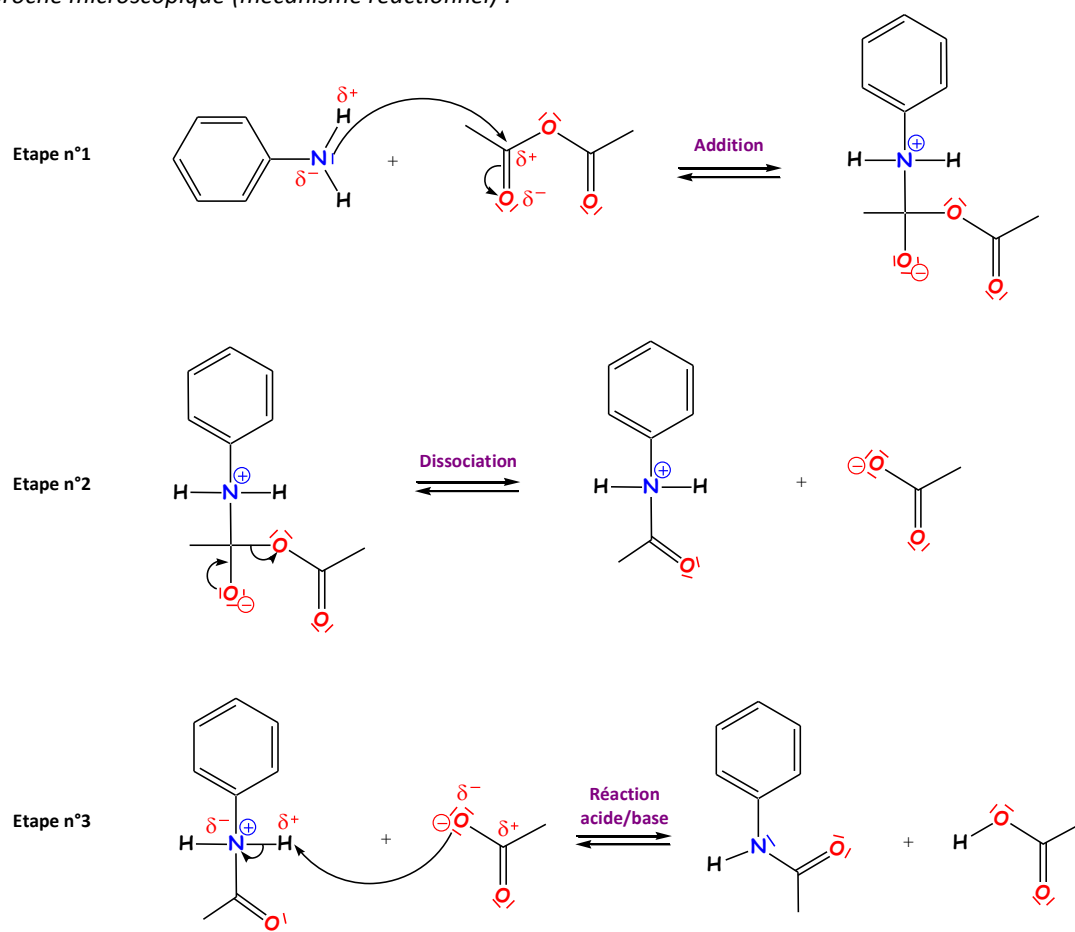


■ *Classe de la réaction (basée sur la comparaison des structures) :*



Lors de cette transformation chimique, le groupe caractéristique amino du réactif principal (aniline) est modifié : il est remplacé par un groupe amide : il s'agit d'une réaction de **substitution**.

■ *Approche microscopique (mécanisme réactionnel) :*



**Protocole de synthèse :**

- Dans un ballon, introduire 10 mL d'aniline (dangereux) et quelques grains de pierre ponce. Introduire avec précaution 15 mL d'anhydride éthanoïque et 20 mL d'acide éthanoïque (solvant et sous produit).
- Porter à ébullition douce pendant 15 minutes. A l'issue de ces 15 min, cesser le chauffage. Une fois le mélange réactionnel tiède, le verser dans un erlenmeyer contenant 150 mL d'eau distillée et de glace pilée. Un solide blanc apparaît (la cristallisation peut être initiée en grattant le fond de l'erlenmeyer avec une tige en verre).
- Filtrer le mélange. Essorer les cristaux pour commencer à les sécher. Placer les cristaux dans un verre à montre préalablement pesé et les mettre à l'étuve pour finir de les sécher.

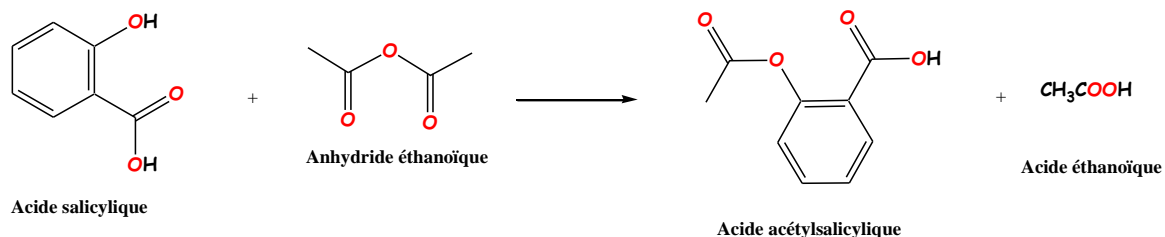
#### Données complémentaires :

	Température d'ébullition	Densité	Température de fusion
Aniline	184 °C	1,02	-
Anhydride éthanoïque	140 °C	1,08	-
Acétanilide	-	-	114 °C

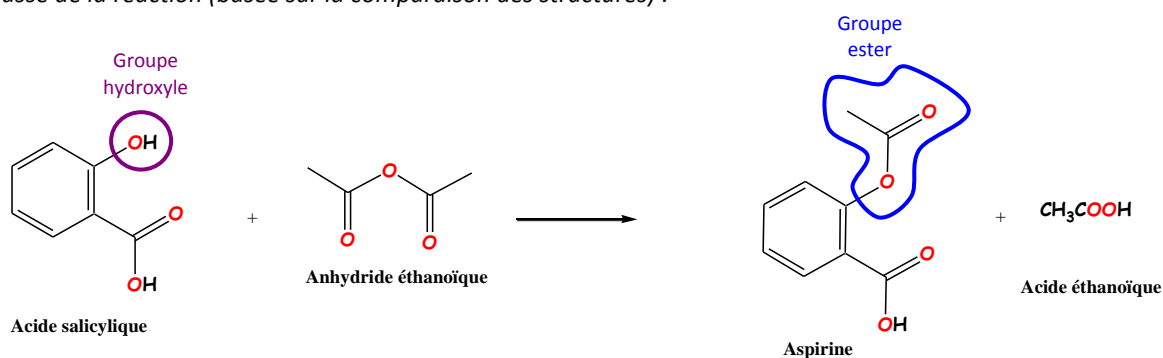
- CCM : éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acétone (50/50 en volume) ;
- Recristallisation : l'acétanilide est soluble dans l'eau chaude et insoluble dans l'eau froide.
- Remarque : à l'état pur, la poudre blanche d'acétanilide sert de « *poudre étalon* » du banc Kofler.

### Acide acétylsalicylique

#### Bilan macroscopique de la synthèse :

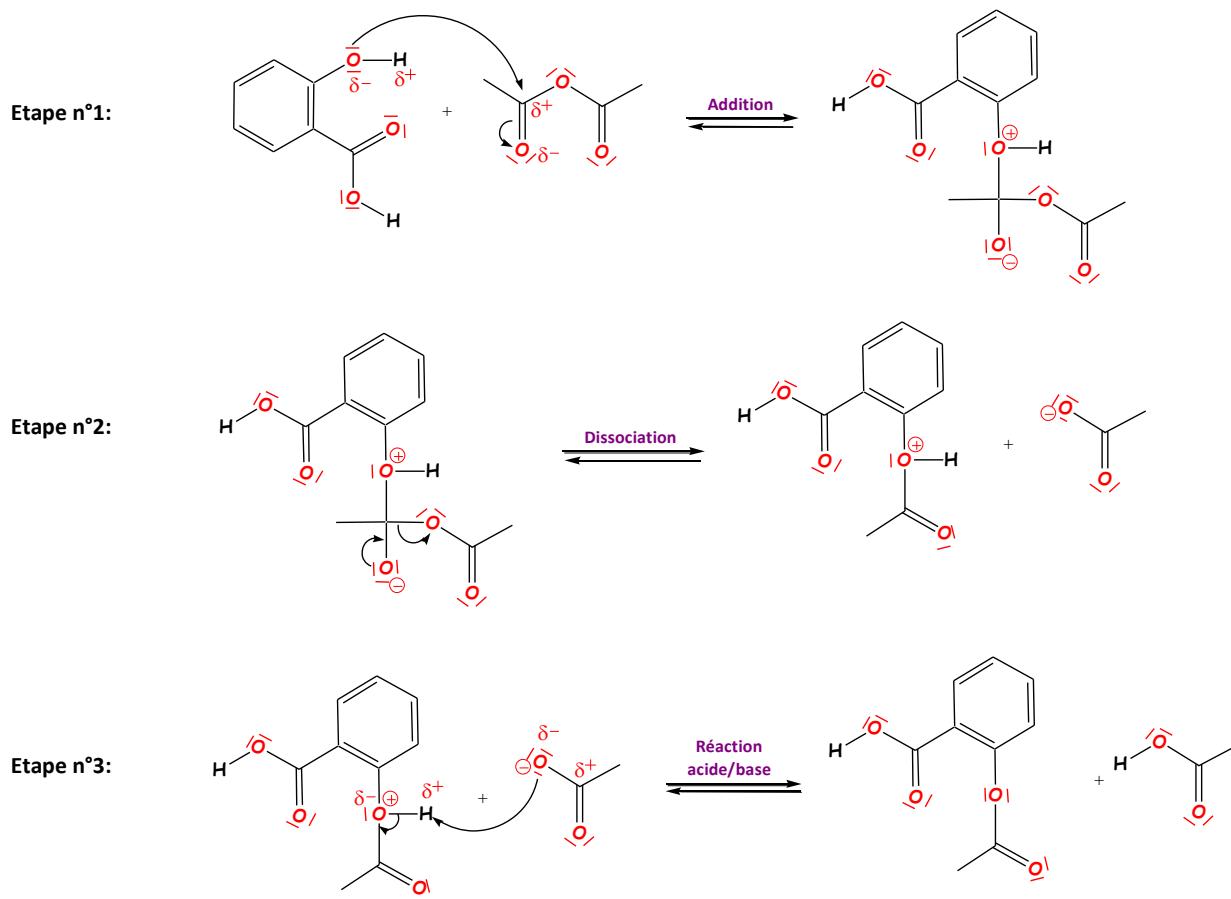


#### ■ Classe de la réaction (basée sur la comparaison des structures) :



Lors de cette transformation chimique, seul un groupe caractéristique hydroxyle du réactif principal (acide salicylique) est modifié : il est remplacé par un groupe ester : il s'agit d'une réaction de **substitution**.

■ Approche microscopique (mécanisme réactionnel) :



**Protocole de synthèse :**

- Préparer un bain marie à 70°C ;
- Introduire dans un erlenmeyer 3 g d'acide salicylique en poudre, 5 mL d'anhydride éthanoïque et 2 gouttes d'acide sulfurique concentré;
- Après agitation pour dissoudre le mélange, adapter un réfrigérant à air sur l'erlenmeyer et chauffer le mélange au bain-marie de 70°C pendant 20 minutes environ tout en agitant régulièrement ;
- A l'issue de ces 20 min, retirer l'erlenmeyer et le refroidir sous l'eau du robinet puis ajouter environ 70 mL d'eau distillée froide. Des cristaux d'aspirine apparaissent (la cristallisation peut être initiée en grattant le fond de l'erlenmeyer avec une tige en verre).
- Plonger l'erlenmeyer dans un bain d'eau glacée (eau froide + glaçons) pendant 10 minutes environ sans agiter.
- Filtrer le mélange. Essorer les cristaux. Puis les placer dans un verre à montre préalablement pesé et les mettre à l'étuve pour finir de les sécher.

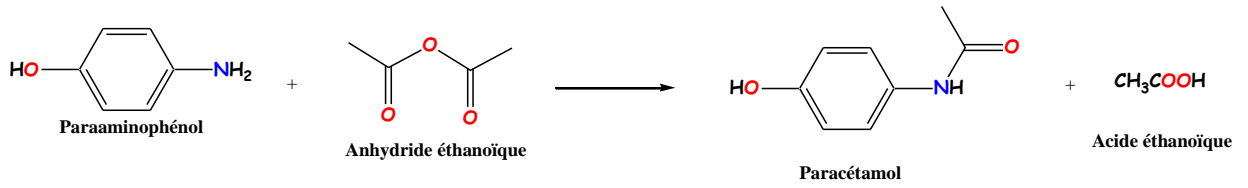
**Données complémentaires :**

	Température d'ébullition	Densité	Température de fusion
Acide salicylique	-	1,443	159 °C
Anhydride éthanoïque	140 °C	1,08	-73,1 °C
Acide acétylsalicylique	-	-	135 °C

- CCM : éluant : heptane/éthanoate d'éthyle/acide éthanoïque (60/20/20 en volume) ou cyclohexane/acide méthanoïque/acétate de butyle (40/20/60 en volume);
- Recristallisation : mélange eau/éthanol (50/50 en volume) ou dans une solution d'acide éthanoïque.

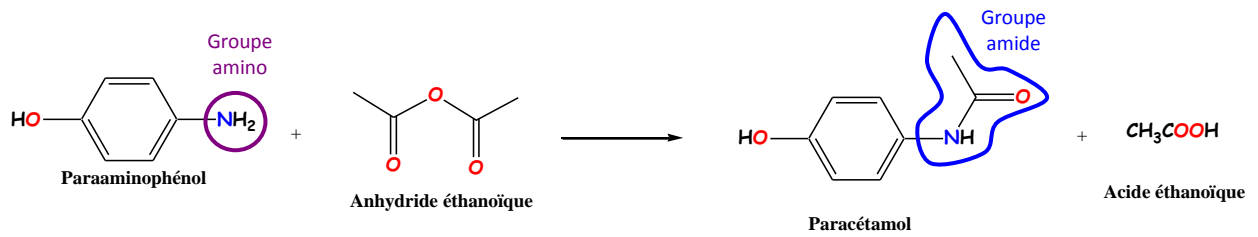
## Paracétamol

### Bilan macroscopique de la synthèse :



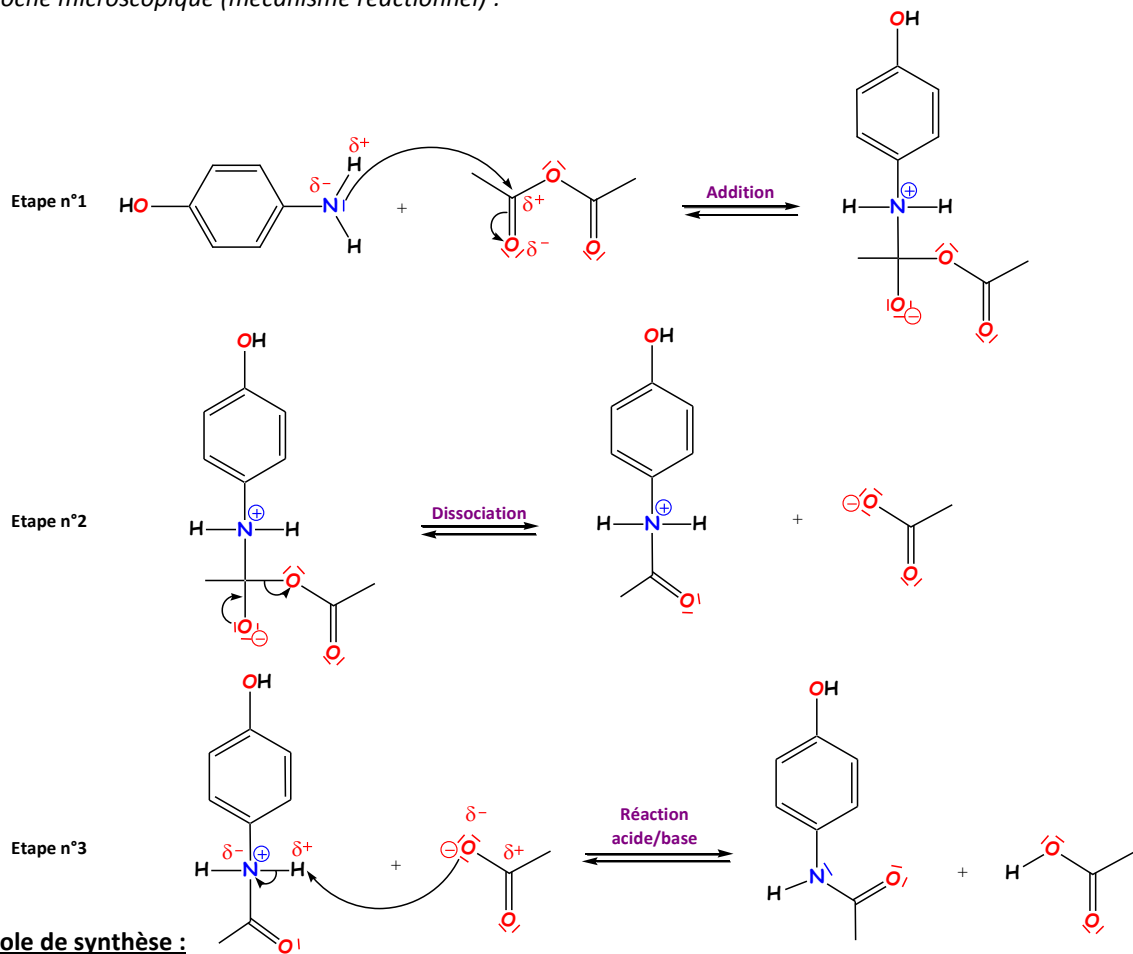
### Précisions sur la transformation chimique

■ *Classe de la réaction basée sur la comparaison des structures :*



Lors de cette transformation chimique, seul un groupe caractéristique amino du réactif principal (paraaminophénol) est modifié : il est remplacé par un groupe amide : il s'agit d'une réaction de **substitution**.

■ *Approche microscopique (mécanisme réactionnel) :*



### Protocole de synthèse :

- Dissoudre, en chauffant (80°C), 2,72 g de para-aminophénol dans 20 mL d'une solution d'acide éthanoïque (2 mol/L).
- Après léger refroidissement, ajouter 3,5 mL d'anhydride éthanoïque et chauffer à nouveau 5 minutes supplémentaires (avec réfrigérant) [peut être fait à froid].
- Refroidir le mélange dans un bain de glace. Des cristaux blancs apparaissent. Filtrer, rincer à l'eau distillée. Sécher les cristaux avec un papier filtre et placer les cristaux dans un verre à montre préalablement pesé et les mettre à l'étuve pour finir de les sécher.

#### Données complémentaires :

	Température d'ébullition	Densité	Température de fusion
Paraaminophénol	Déc.	1,02	186°C/187 °C
Anhydride éthanoïque	140 °C	1,08	-73,1 °C
paracétamol	-	1,29	171 °C

- CCM : éluant : acétate de butyle/cyclohexane/acide formique (3/2/0,5). Ajouter 10 gouttes d'acétone dans le bécher.
- Recristallisation : le paracétamol est soluble dans l'eau chaude et insoluble dans l'eau froide.

### Contextualisation des synthèses organiques

*D'après wikipédia*

Les trois molécules proposées présentent, ou ont présenté, un intérêt biologique en relation avec leur activité thérapeutique.

#### ■ Paracétamol :

Le paracétamol (contraction de **para-acétyl-amino-phénol**) est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire.

Le paracétamol est le médicament le plus prescrit en France — les trois médicaments les plus prescrits sont tous à base de paracétamol et totalisent plus de 260 millions de doses. Il a l'avantage d'avoir peu de contre-indications, de pouvoir être prescrit à tout âge et d'être dénué d'effets indésirables sérieux lorsqu'il est utilisé à la posologie recommandée.

#### ■ Acide acétylsalicylique :

L'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom d'aspirine, est la substance active de nombreux médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Il est aussi utilisé comme antiagrégant plaquettaire. C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien.

C'est le médicament le plus consommé au monde, avec une consommation annuelle estimée à 40 000 tonnes, soit l'équivalent de 120 milliards de comprimés de 300 mg. En France, 237 médicaments commercialisés contiennent de l'aspirine.

#### ■ Acétanilide :

L'acétanilide, aussi appelé acétylaniline ou acétylaminobenzène, a des propriétés analgésiques. Elle se classe dans la même catégorie de médicaments que le paracétamol. En 1948, Julius Axelrod et Bernard Brodie ont découvert que l'acétanilide était beaucoup plus toxique dans ses utilisations que les autres médicaments, endommageant notamment le foie et les reins. C'est donc un médicament abandonné à ce jour.

De plus, ce composé est souvent responsable de méthémoglobinémie mortelle (taux important d'une protéine dérivée de l'hémoglobine, la méthémoglobine, dans le sang).

## Pistes d'exploitation avec les élèves

### ■ Activité de demi-groupe (2h00):

- Le demi-groupe est divisé en 3 équipes d'environ 6 élèves;
- Chaque équipe est chargée de la synthèse, la purification et la caractérisation d'une molécule (*acétylsalicylique, paracétamol ou acétanilide*);
- Les 3 binômes d'une même équipe font la synthèse proposée et peuvent faire varier divers paramètres du protocole afin d'en étudier l'importance : *durée de réaction, importance de l'étape de recristallisation, nature de l'éluant, nature de la plaque de CCM lors d'une chromatographie, nature de la caractérisation (Banc Kofler, CCM)...*

### ■ Séance suivante en demi-groupe :

Les équipes désignent un ou deux rapporteurs qui seront chargés de faire la synthèse des différents travaux des binômes de l'équipe et de la rédaction ou de la réalisation d'une bande sonore, d'un film... (pour la séance suivante) du compte rendu des expériences. Afin que chaque élève ait une trace écrite concernant les trois synthèses traitées, le compte rendu sera corrigé et annoté par le professeur puis photocopié au reste de la classe (travail d'équipe).

Chaque équipe présente au reste de la classe les synthèses étudiées (sur transparent ou diaporama préparé à la maison). Afin que tous les binômes de chaque équipe puissent participer et s'exprimer, les notions à présenter peuvent être décomposées de la façon suivante pour chaque synthèse:

Par exemple,

- **Binôme 1 de l'équipe : présentation de la transformation chimique:** *bilan réactionnel, aspects macroscopique et microscopique de la transformation (fonction, catégorie de réaction, mécanisme...)* ;
- **Binôme 2 de l'équipe : mise en œuvre au laboratoire:** *justification du montage utilisé, des réactifs (proportions) et composés chimiques, justification/explication des étapes du protocole, rôle de la durée de la synthèse sur le rendement...*
- **Binôme 3 de l'équipe : présentation des méthodes de caractérisation:** *CCM, mesure de point de fusion, recristallisation, analyse des spectres IR des produits.*

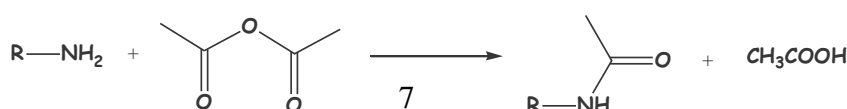
**Remarque :** l'étude des mécanismes réactionnels peut être réalisée à partir d'une activité de reconstruction donnée par le professeur (exemple : *les formules des réactifs, produits et intermédiaires réactionnels intervenant dans les différentes étapes du mécanisme sont données et l'élève doit reconstituer les différentes étapes élémentaires tout en les mettant dans l'ordre*).

D'autres études des mécanismes sont possibles (exemples : *obtention de l'équation de la réaction à partir des différentes étapes élémentaires, identification des sites donneur et accepteur, identification des liaisons rompues ou formées au cours d'une étape élémentaire, tracé de flèches courbes en reliant les sites donneur et accepteur...*).

Les conclusions expérimentales de chaque équipe, présentées oralement par les élèves au groupe, sont les suivantes (notons que les conclusions des trois équipes sont validées par les caractérisations des produits de synthèse : point de fusion, CCM) :

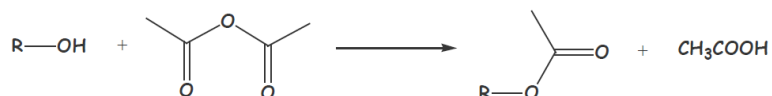
- **Equipes chargées de la synthèse de l'acétanilide et du paracétamol:**

L'anhydride éthanoïque est un réactif qui réagit avec le groupe amino présent sur une molécule.

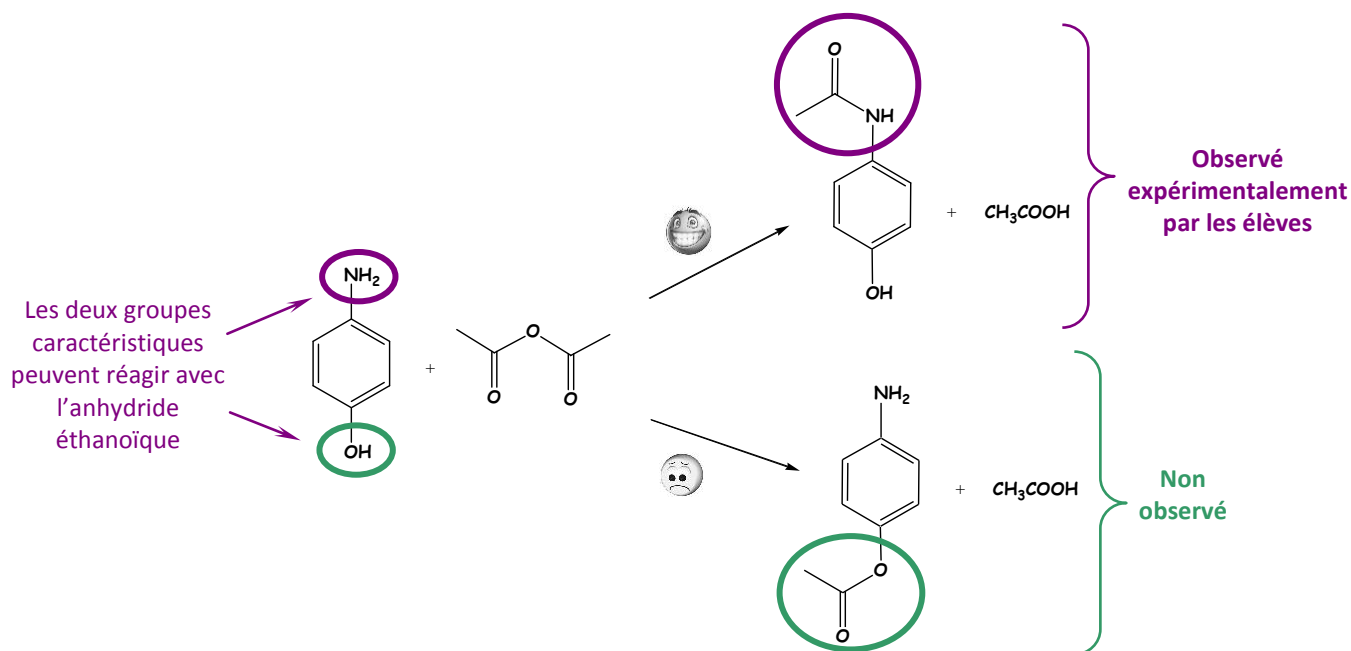


- **Equipe chargée de la synthèse de l'acide acétylsalicylique :**

L'anhydride éthanoïque est un réactif qui réagit avec le groupe hydroxyle présent sur une molécule.



A la lumière de ces résultats et dans le cas de la réaction entre l'anhydride éthanoïque et le paraaminophénol, les élèves peuvent facilement prévoir l'obtention des deux composés suivants :



Confronté à la réalité expérimentale, la problématique suivante émerge rapidement (*débat avec les élèves...*):

**Comment expliquer les résultats expérimentaux de l'équipe chargée de la synthèse du paracétamol puisqu'elle possédait un réactif ayant les deux fonctions ?**

Après appropriation de la problématique, il est facile de présenter aux élèves les notions suivantes :

- **notion de sélectivité en chimie organique :** si une réaction de chimie organique donne exclusivement ou préférentiellement un produit parmi tous les produits réactionnels imaginables « *sur le papier* », elle est qualifiée de sélective ;
- **notion de chimiosélectivité :** s'il subsiste un choix entre  $-\text{NH}_2$  et  $-\text{OH}$ , l'anhydride réagit avec le groupe amino car c'est le meilleur nucléophile (site donneur d'un doublet d'électrons). Ainsi, l'anhydride éthanoïque, qui peut réagir avec les deux groupements, « sélectionne » le groupe avec lequel il va réagir : il est chimiosélectif !



## Compétences travaillées par les élèves dans le cadre de cette activité

Les pistes d'exploitation décrites dans ce document permettent de faire travailler aux élèves des compétences variées détaillées ci-dessous :

Macrocompétences et compétences travaillées en sciences physiques et chimiques		« Observables » en chimie dans le cadre de l'activité proposée	
↓		↓	
REALISER	ORGANISER	Respecter les consignes	<i><b>Respecter</b> un protocole et les consignes de sécurité. <b>Réaliser</b> le compte rendu demandé. <b>Présenter</b> oralement son étude en respectant les critères dictés par le professeur.</i>
		Travailler en équipe	<i><b>Responsabiliser les élèves</b> : utilisation des résultats expérimentaux pour élaborer la conclusion ; copie du compte rendu d'un élève au reste de la classe afin que tous les élèves aient une trace écrite des trois synthèses. <b>Répartir les tâches au sein du groupe</b>: étude de l'importance de la durée du reflux ; étude du rôle de la recristallisation ; mise en œuvre de la CCM... rédaction du compte rendu ; réalisation du diaporama ; étude des mécanismes réactionnels...</i>
		Gérer le temps	<i><b>Expérimenter</b> en temps limité lors des synthèses, purification et caractérisation. <b>Exploiter</b> les informations expérimentales et <b>préparer l'oral</b> en temps limité (rédaction du CR, analyse et interprétation des résultats expérimentaux, conception du diaporama...). <b>Présenter</b> ses résultats oralement en temps limité (savoir synthétiser)</i>
	EFFECTUER	Mettre en œuvre un protocole donné	<i><b>Réaliser</b> les synthèses organiques ; <b>respecter</b> les étapes et l'ordre imposé par le protocole. <b>Identifier</b> le risque et <b>respecter</b> les conditions de sécurité.</i>
		Utiliser de manière adaptée les instruments de laboratoire	<i><b>Mettre en œuvre</b> des techniques expérimentales variées : reflux, filtration, recristallisation, CCM, mesure de point de fusion...</i>
COMMUNIQUER	S'INFORMER	Trier et exploiter l'information	<i><b>Analyser</b> le protocole et les caractéristiques physico-chimiques des réactifs et des produits pour <b>justifier</b> les techniques expérimentales mises en œuvre.</i>
		Observer, extraire des informations d'un fait expérimental	<i><b>Analyser</b> une CCM et <b>mesurer</b> un point de fusion</i>
	S'EXPRIMER	S'exprimer correctement à l'écrit	<i><b>Rédiger</b> un compte rendu faisant apparaître des schémas normalisés, des paragraphes explicatifs... <b>Maîtriser</b> la langue française.</i>
		S'exprimer correctement à l'oral (usage des outils de communication)	<i><b>Utiliser</b> éventuellement un diaporama ou un transparent pour la présentation orale. <b>Maîtriser</b> le vocabulaire scientifique (en particulier lorsque les élèves « jonglent » entre l'échelle macroscopique et microscopique pour décrire les transformations chimiques)</i>