

### Sélectivité et chimiosélectivité

#### Préambule

Extrait du programme d'enseignement spécifique de physique-chimie de la série scientifique en classe terminale ([Bulletin officiel spécial n°8 du 13 octobre 2011](#))

#### Structure et transformation de la matière

Notions et contenus	Compétences exigibles
<p><b>Transformation en chimie organique</b></p> <p>[...]</p> <p>Aspect microscopique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Liaison polarisée, site donneur et site accepteur de doublet d'électrons.</li> <li>- Interaction entre des sites donneurs et accepteurs de doublet d'électrons ; représentation du mouvement d'un doublet d'électrons à l'aide d'une flèche courbe lors d'une étape d'un mécanisme réactionnel.</li> </ul>	<p>[...]</p> <p>Déterminer la polarisation des liaisons en lien avec l'électronégativité (table fournie).</p> <p>Identifier un site donneur, un site accepteur de doublet d'électrons.</p> <p>Pour une ou plusieurs étapes d'un mécanisme réactionnel donné, relier par une flèche courbe les sites donneur et accepteur en vue d'expliquer la formation ou la rupture de liaisons.</p>

#### Synthétiser des molécules, fabriquer de nouveaux matériaux

Notions et contenus	Compétences exigibles
<p><b>Sélectivité en chimie organique</b></p> <p>Composé polyfonctionnel : réactif chimiosélectif, protection de fonctions.</p>	<p>Extraire et exploiter des informations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs,</li> <li>• sur la protection d'une fonction dans le cas de la synthèse peptidique,</li> </ul> <p>pour mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction.</p> <p><i>Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole.</i></p> <p><i>Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis.</i></p>

#### 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*.

## Mots clefs :

synthèse organique, chimiosélectivité, composé polyfonctionnel, analyse des spectres IR

## Compétences abordées

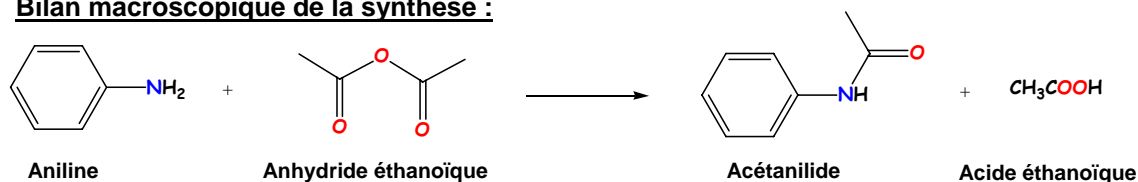
Cette activité permet d'évaluer les compétences suivantes :

Compétences attendues :				
1 – non maîtrisées				
2 – insuffisamment maîtrisées				
3 – maîtrisées				
4 – bien maîtrisées	1	2	3	4
Compétences générales :				
Restituer et mobiliser les connaissances exigibles				
Rechercher, extraire et exploiter l'information				
Raisonner, argumenter et faire preuve d'esprit critique				
Communiquer en utilisant des langages et outils pertinents				
Compétences expérimentales :				
Concevoir et réaliser un protocole expérimental dans le respect des mesures de sécurité				
Analyser les phénomènes, protocoles et résultats				
Valider ou invalider une hypothèse, des résultats d'expérience				

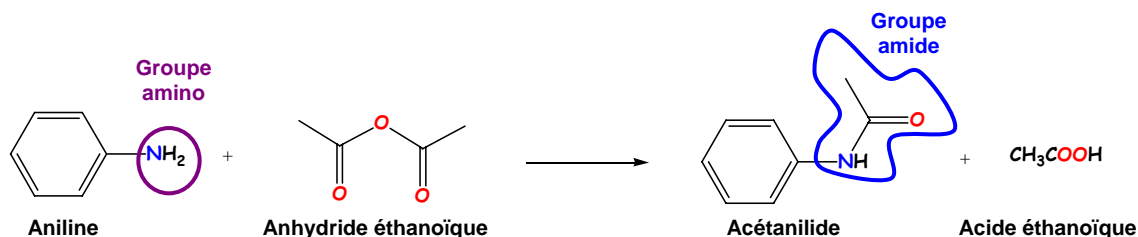
## Supports de travail

### Document 1 : l'acétanilide

#### Bilan macroscopique de la synthèse :

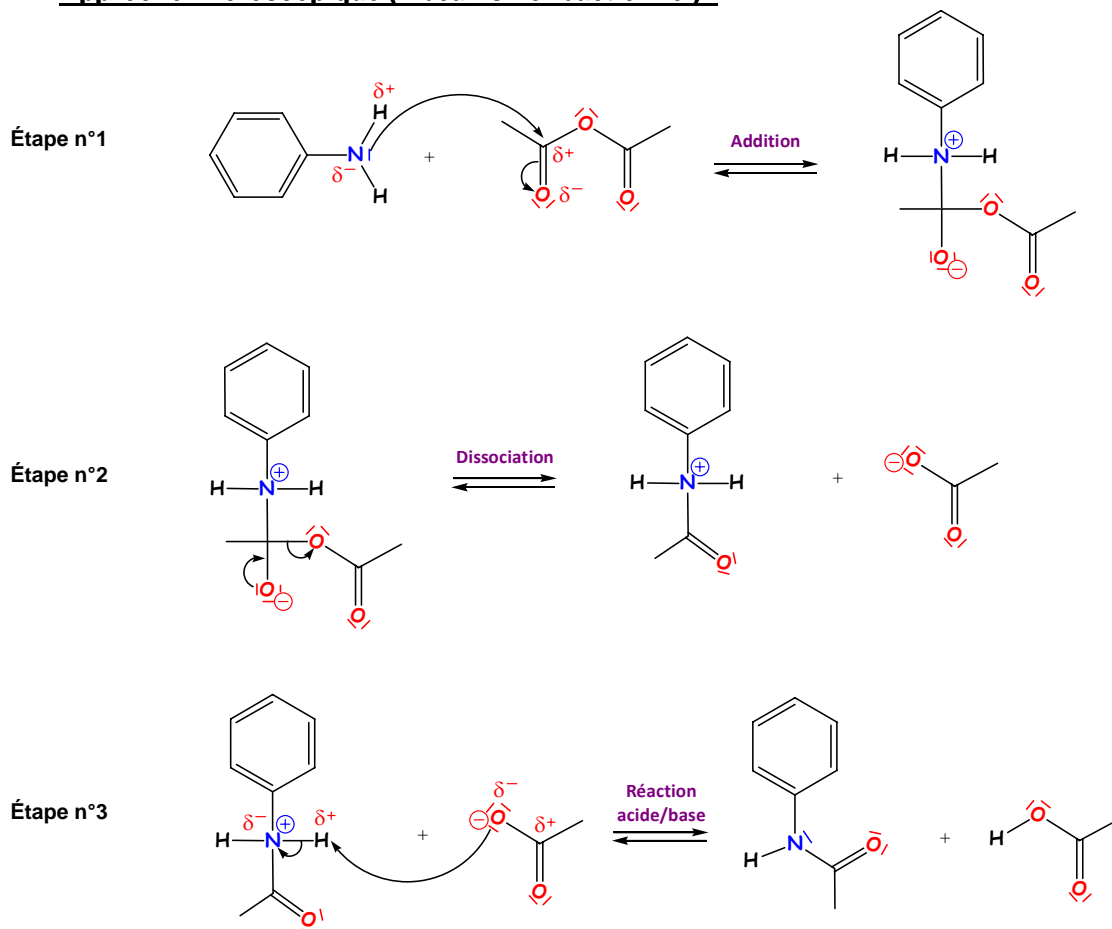


#### Classe de la réaction (basée sur la comparaison des structures) :



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 éthanóique et 20 mL d'acide éthanóique (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.

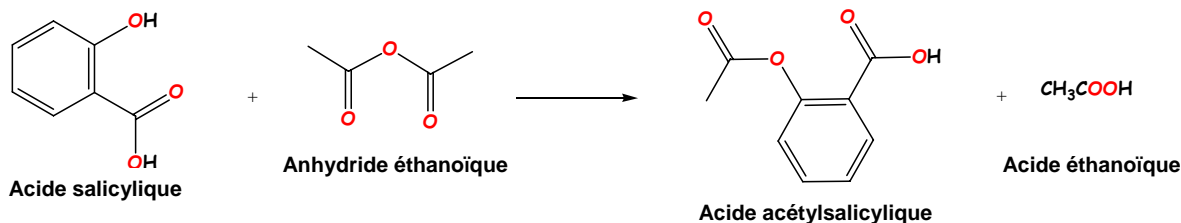
### Données complémentaires :

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

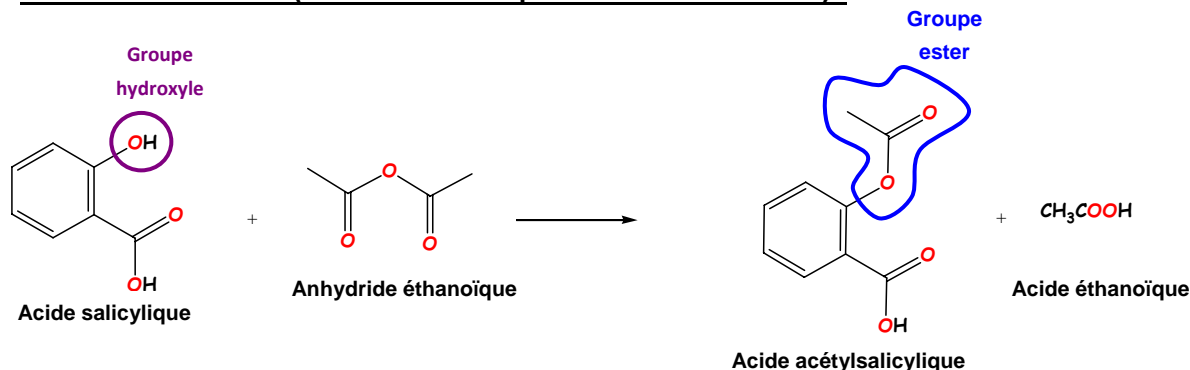
- CCM : éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acétone (50/50 en volume) ;
- Recristallisation : l'acétanilide est soluble dans l'eau chaude et insoluble dans l'eau froide.
- Remarque : à l'état pur, la poudre blanche d'acétanilide sert de « *poudre étalon* » du banc Kofler.

## Document 2 : l'acide acétylsalicylique

### Bilan macroscopique de la synthèse :

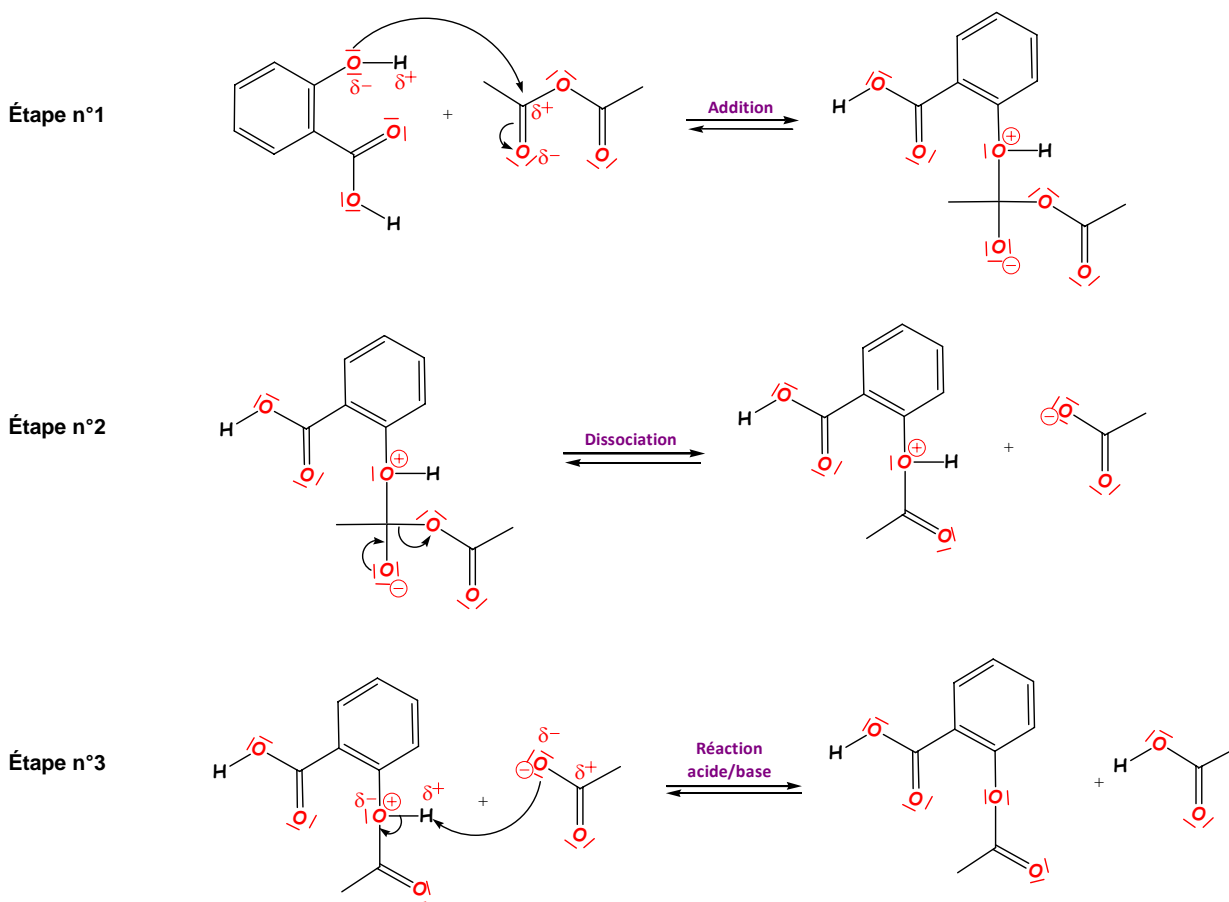


### Classe de la réaction (basée sur la comparaison des structures) :



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.

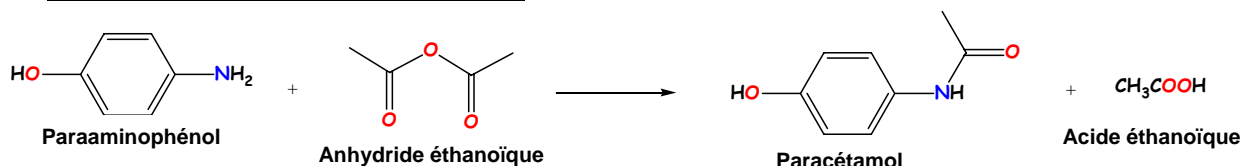
### Données complémentaires :

	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

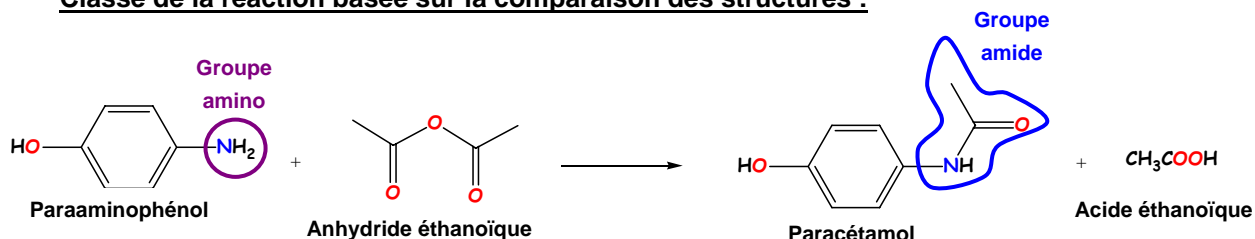
- CCM : éluant : heptane/éthanoate d'éthyle/acide éthanoïque (60/20/20 en volume) ou cyclohexane/acide méthanoïque/acétate de butyle (40/20/60 en volume) ;
- Recristallisation : mélange eau/éthanol (50/50 en volume) ou dans une solution d'acide éthanoïque.

### **Document 3 : le paracétamol**

#### Bilan macroscopique de la synthèse :

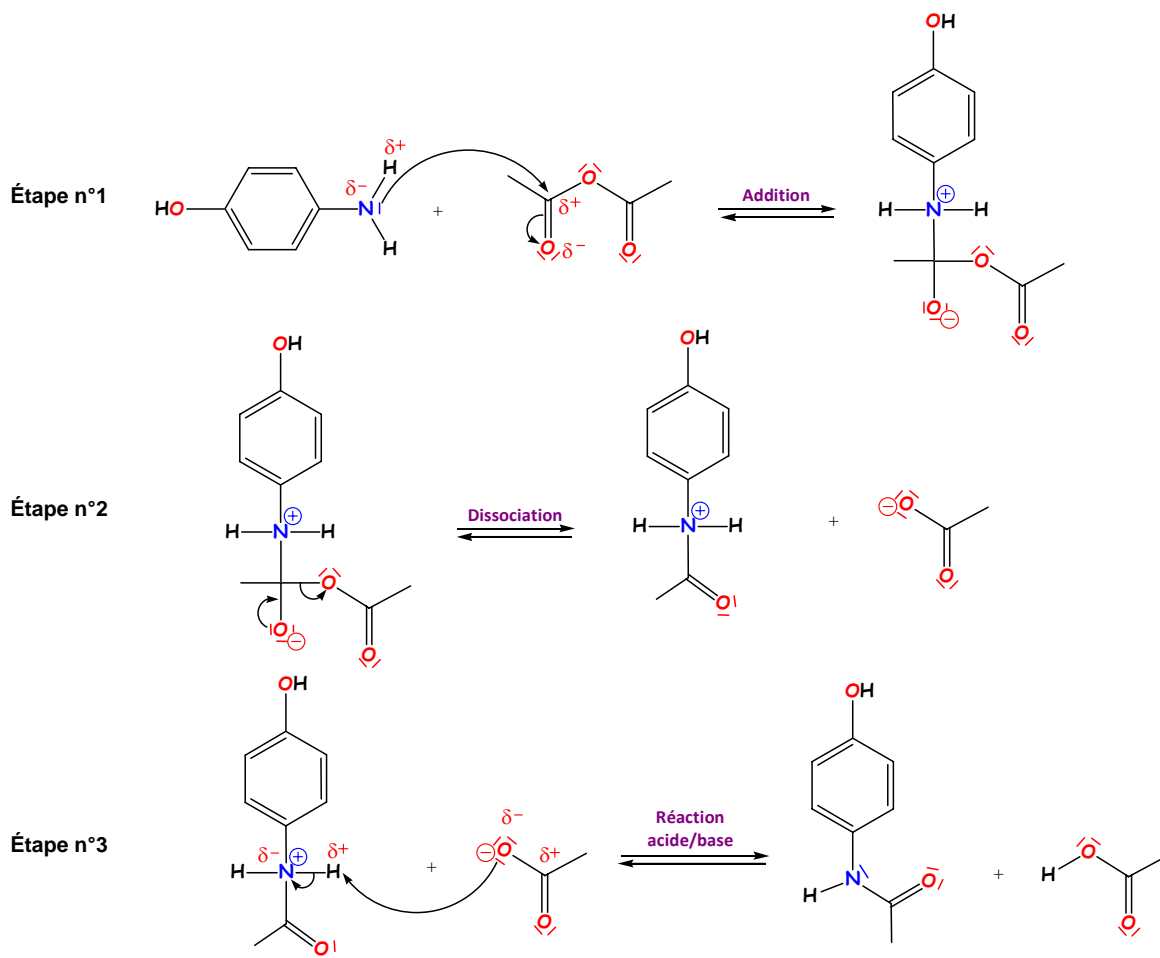


#### Classe de la réaction basée sur la comparaison des structures :



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	e- e 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

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...

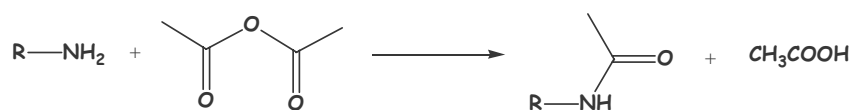
**Binôme 3 de l'équipe : présentation des méthodes de caractérisation:** CCM, mesure de point de fusion, recristallisation, analyse des spectres IR des produits. **Remarque :** l'étude des mécanismes réactionnels peut être réalisée à partir d'une activité de reconstruction donnée par le professeur (exemple : 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) :

### Équipes 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.



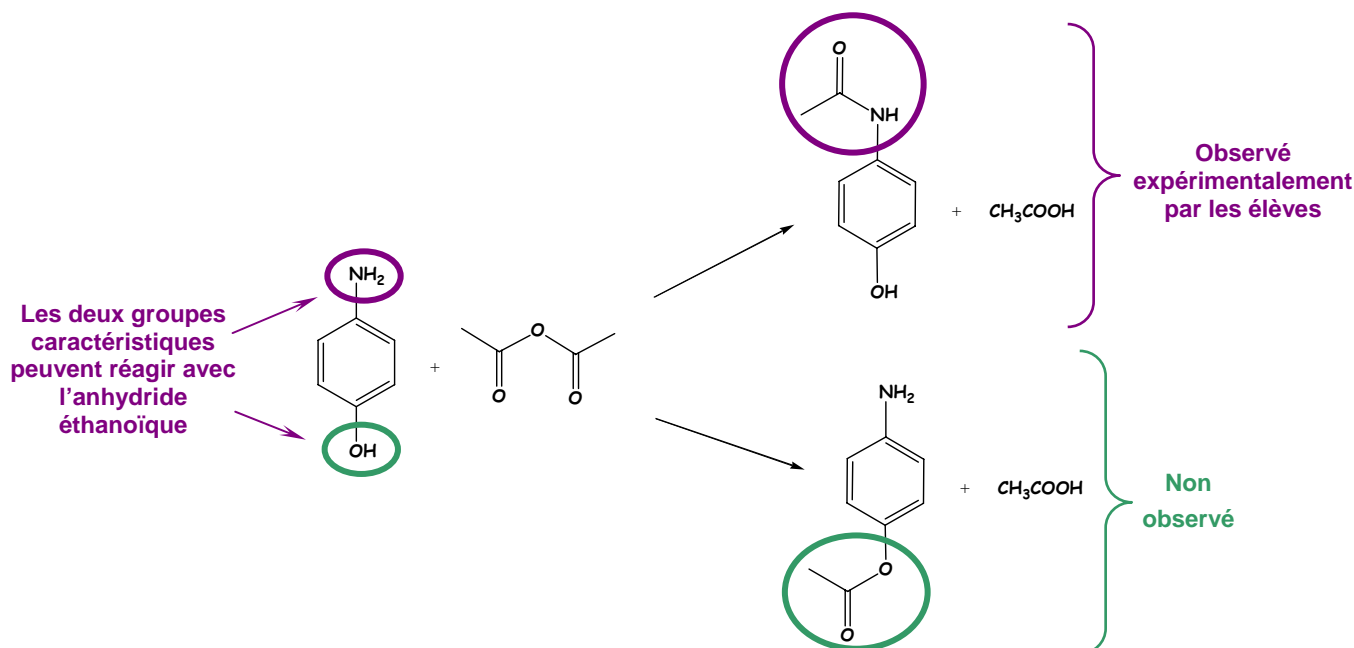


### Équipe chargée de la synthèse de l'acétylsalicylique :

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 !