

## S6 Synthèse chimique

Un technicien supérieur se confronte au réel dans l'exercice de son métier en laboratoire où il va mettre en œuvre des démarches scientifiques à fortes composantes expérimentales. Le module synthèse permet aux étudiants d'acquérir des compétences, en lien étroit avec le Référentiel des Activités Professionnelles. Les expérimentations, observations, questionnements, investigations, les prises d'initiative favorisent la compréhension de notions plus théoriques et plus abstraites, tout en formant le futur technicien supérieur à une pratique soignée et experte des activités et techniques de laboratoire.

La sécurité au laboratoire est primordiale et prioritaire. Les étudiants doivent maîtriser les règles de sécurité (QHSSE) afin d'adopter une attitude responsable et adaptée au travail individuel en laboratoire ou en équipe.

L'enseignement du module synthèse vise également à développer l'autonomie, l'adaptabilité et la capacité de travailler en équipe. Pour cela, les activités proposées au laboratoire ou en classe doivent favoriser la démarche active de l'étudiant en interaction avec ses pairs. A l'issue des deux années, l'étudiant est capable de mener des recherches bibliographiques sur une espèce chimique, sur une réaction chimique ou sur un procédé industriel ; il est sensibilisé à la nécessité de participer à la veille technologique et scientifique ; il apprend à optimiser les conditions opératoires - choix des réactifs, du solvant et du catalyseur éventuel - afin d'augmenter le rendement et la cinétique d'une synthèse. Il dispose des connaissances et attitudes pour réaliser des économies d'atomes et d'énergie, pour utiliser des matières premières de substitution issues des agroressources, pour explorer des voies de synthèses sans solvant (ou avec des solvants moins nocifs) ; le recyclage, la valorisation des déchets et la diminution des rejets dangereux pour l'environnement sont des aspects essentiels présents dans les cahiers des charges.

L'optimisation d'un protocole opératoire peut nécessiter la réalisation d'un plan d'expériences ainsi que l'exploitation des résultats expérimentaux qui en découlent.

Durant les deux années de formation, l'étudiant aura pu mettre en œuvre quelques techniques de synthèse qui ne se font pas par voie thermique : électrosynthèse, photochimie, sonochimie, par rayonnement micro-onde, par exemple.

Une partie de l'enseignement du module vise à repérer les différences entre une synthèse menée au laboratoire et sa réalisation dans un pilote. Ce changement d'échelle permet également de comprendre les étapes d'optimisation d'un procédé industriel.

Les étudiants sont autonomes sur le choix et la mise en œuvre de techniques physico-chimiques d'analyse afin de réaliser le suivi d'une synthèse ou d'une extraction, de caractériser un composé et de contrôler sa pureté. Les résultats expérimentaux sont exprimés avec une incertitude associée à un niveau de confiance lorsque cela est possible.

Enfin, l'aptitude à tenir un cahier de laboratoire et à rédiger un compte rendu constitue un enjeu essentiel de ce module. Le technicien supérieur doit pouvoir communiquer à l'écrit et à l'oral, en français et en anglais, afin de valoriser son travail et de réussir une bonne intégration au sein de son entreprise.

# TABLEAU SYNOPTIQUE DES DOCUMENTS-RESSOURCES

Ces documents proposent quelques exemples d'activités à mettre en œuvre avec les étudiants et des supports destinés aux enseignants pour préparer des séquences.

Ces ressources n'ont pas vocation à viser l'exhaustivité et elles n'ont aucune valeur prescriptive.

Le référentiel du BTS métiers de la chimie a été rédigé afin que chaque professeur puisse adopter la stratégie la mieux adaptée à ses étudiants pour leur faire acquérir les capacités exigibles. Il est toutefois recommandé un travail en équipe pour élaborer la progression sur les deux années de formation, en lien avec celles des modules analyse chimique et formulation.

Le portail national physique-chimie<sup>1</sup> comporte désormais une partie dédiée au BTS Métier de la chimie qui va comporter les documents-ressources produits par le groupe d'élaboration du programme et les ressources par les enseignants, en charge des enseignements dans cette filière. Les collègues acceptant de voir leurs ressources diffusées peuvent les envoyer à [xavier.bataille@education.gouv.fr](mailto:xavier.bataille@education.gouv.fr).

Intitulé	Descriptif et mots clés	Notions et contenus
A. De la pratique de laboratoire aux concepts théoriques	Approche expérimentale du concept de nucléophilie et de chimiosélectivité  Protocoles opératoires en anglais et en français  Changement d'échelle	<b>SYNTHESE</b> Protocoles expérimental au laboratoire Matériel, montage expérimentaux Condition opératoires Facteurs cinétiques Sites électrophiles et nucléophiles Chimiosélectivité Catalyse Solvant Purification par recristallisation Techniques d'analyses
B. Familles de réactions et mécanismes	Classement des réactions les plus classiques par familles  Mécanismes réactionnels associés	<b>SYNTHESE</b> Nature des réactions Sélectivité Catalyseur Mécanismes réactionnels

<p>C. Techniques expérimentales à maîtriser en synthèse en fin de S2</p>	<p>Document listant de façon non exhaustive, la liste des techniques expérimentales à maîtriser en fin de S2 pour le module synthèse.</p>	<p><b>SYNTHESE</b>  Matériel, montages expérimentaux  Conditions opératoires  Suivi de l'évolution d'une transformation  Miscibilité, solubilité, cristallisation  Précipitation, influence de différents facteurs  Extraction liquide-liquide, relargage, lavage, séchage  Extraction solide-liquide  Distillations simple et fractionnée ; influence de la pression  Recristallisation  Techniques d'analyse</p>
<p>F. Bibliographie générale</p>		

# A. De la pratique de laboratoire aux concepts théoriques

<b>PLAN DE LA RESSOURCE</b>	
<b>I. Introduction</b>	<b>5</b>
<b>II. Protocoles opératoires</b>	<b>6</b>
<b>III. Conditions opératoires</b>	<b>13</b>
<b>IV. Concepts cinétiques</b>	<b>15</b>
<b>V. Cristallisation</b>	<b>20</b>
<b>VI. Recristallisation</b>	<b>21</b>
<b>VII. Analyses</b>	<b>23</b>
<b>VIII. Communication</b>	<b>29</b>
<b>IX. Savoirs associés et compétences</b>	<b>30</b>
<b>X. Protocoles de synthèses en français et en anglais</b>	<b>31</b>
1. Synthèse du paracétamol	32
2. Synthèse du propan-2-ol	33
3. Synthèse de l'hydrobenzoïne	34
4. Synthèse du benzamide	35
5. Synthèse de l'aspirine	34
6. Synthèse du pentan-3-ol	37
7. Synthèse de l'éthylisoeugénol	38
8. Synthèse de l'acide benzylique	39
9. Synthèse de l'alcool benzylique et de l'acide benzoïque	40
<b>XI. Compléments pour le professeur</b>	<b>41</b>
<b>XII. Changement d'échelle</b>	<b>48</b>

# I. Introduction

L'objectif est de faire acquérir aux étudiants des compétences et des concepts théoriques à partir des synthèses de deux principes actifs : le paracétamol et l'aspirine. Les protocoles opératoires de ces deux produits d'usage courant constituent un enjeu économique et stratégique dans l'industrie chimique. Qu'en est-il au laboratoire ?

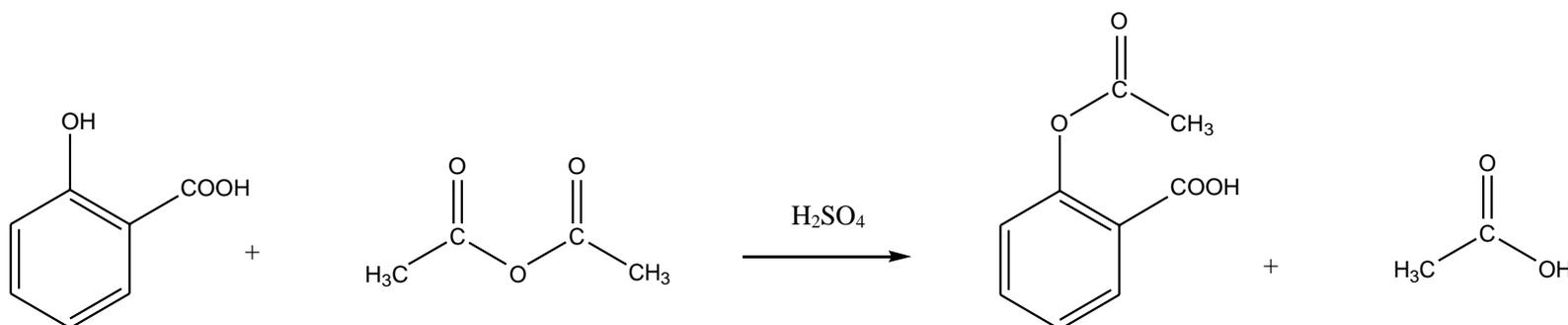
- Synthèse de deux principes actifs pendant la même séance
  - Synthèse des produits bruts, puis purification (4h)
  - Analyses et contrôles de pureté (4h)
- Protocoles très succincts distribués aux étudiants
- Développer plus particulièrement certaines compétences chez les étudiants
  - Analyser
  - Communiquer
  - Etre autonome, faire preuve d'initiative
- Fil conducteur : de la pratique au laboratoire vers les concepts théoriques



## II. Protocoles opératoires

### 1. Synthèse de l'aspirine

#### ▫ Equation de réaction



#### ▫ Protocole

Réaliser la synthèse de l'aspirine en chauffant pendant 20 min à une température comprise entre 55 et 65 °C un mélange d'acide salicylique, d'anhydride acétique et de quelques gouttes d'acide sulfurique.

Choisir les quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable.

## ▫ Données physico-chimiques

### Réactifs

#### Acide salicylique

- $M = 138,1 \text{ g.mol}^{-1}$
- $T_f^{760} = 159 \text{ °C}$
- Solubilité dans l'eau : 2,0 g / L (à 20 °C)

- Nocif en cas d'ingestion
- Provoque des lésions oculaires graves



#### Anhydride acétique

- $M = 102,09 \text{ g.mol}^{-1}$
- $T_f^{760} = -73,1 \text{ °C}$
- $T_e^{760} = 140 \text{ °C}$
- $d_4^{20} = 1,08$

- Corrosif et inflammable



### Catalyseur

#### Acide sulfurique concentré

Corrosif



### Produits

#### Acide acétylsalicylique

- $M = 180,15 \text{ g.mol}^{-1}$
- $T_f^{760} = 135 \text{ °C}$
- Solubilité dans l'eau : 3,3 g / L (à 20 °C)

- Nocif en cas d'ingestion



#### Acide acétique

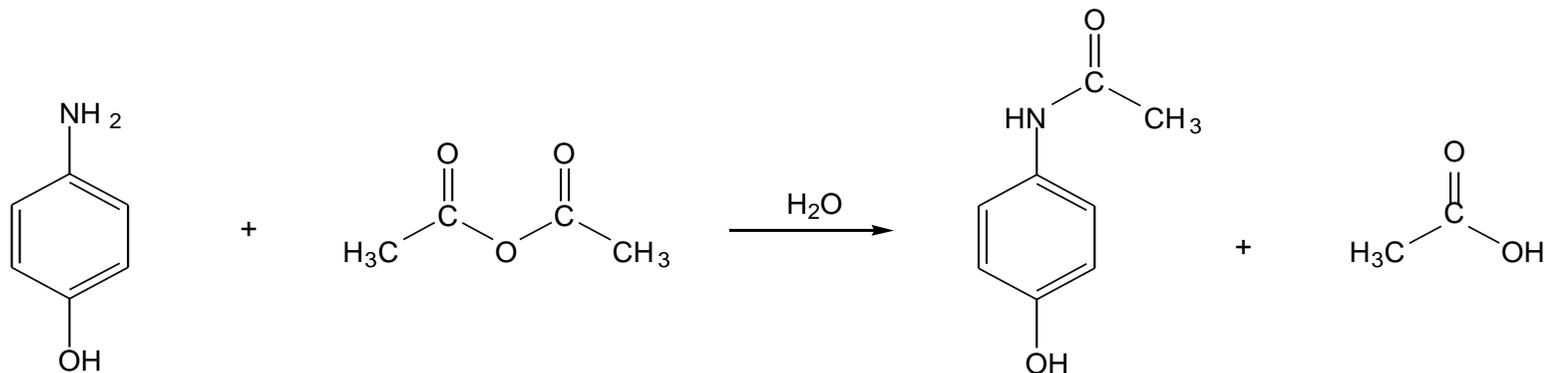
- $M = 60,05 \text{ g.mol}^{-1}$
- $T_f^{760} = 17 \text{ °C}$
- $T_e^{760} = 118 \text{ °C}$
- $d_4^{20} = 1,05$
- Très soluble dans l'eau à froid et à chaud

- Corrosif et inflammable



## 2. Synthèse du paracétamol

### ▫ Equation de réaction



### ▫ Protocole

Réaliser la synthèse du paracétamol en chauffant à reflux pendant 20 min un mélange de para-aminophénol, d'eau et d'anhydride acétique (ajouté lentement en dernier).

Choisir des quantités de réactifs prenant en compte des préoccupations liées au développement durable.

## ▫ Données physico-chimiques

### Réactifs

#### Para-aminophénol

- $M = 109,13 \text{ g.mol}^{-1}$
- $T_f^{760} = 187^\circ \text{C}$
- Solubilité dans l'eau :  $8 \text{ g.L}^{-1}$  à  $20^\circ \text{C}$   
 $85 \text{ g.L}^{-1}$  à  $100^\circ \text{C}$
- Très soluble dans l'éthanol à chaud et à froid.

- Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion
- Très toxique pour les organismes aquatiques



#### Anhydride acétique

- $M = 102,09 \text{ g.mol}^{-1}$
- $T_f^{760} = -73,1^\circ \text{C}$
- $T_e^{760} = 140^\circ \text{C}$
- $d_4^{20} = 1,08$

- Corrosif et inflammable



### Produits

#### Paracétamol

- $M = 151,7 \text{ g. mol}^{-1}$
- $T_f^{760} = 170^\circ \text{C}$
- Solubilité dans l'eau :  $10 \text{ g.L}^{-1}$  à  $20^\circ \text{C}$   
 $250 \text{ g.L}^{-1}$  à  $100^\circ \text{C}$
- Soluble dans l'éthanol à chaud et à froid

- Toxicité hépatique à fortes doses



#### Acide acétique

- $M = 60,05 \text{ g. mol}^{-1}$
- $T_f^{760} = 17^\circ \text{C}$
- $T_e^{760} = 118^\circ \text{C}$
- $d_4^{20} = 1,05$
- Très soluble dans l'eau à froid et à chaud

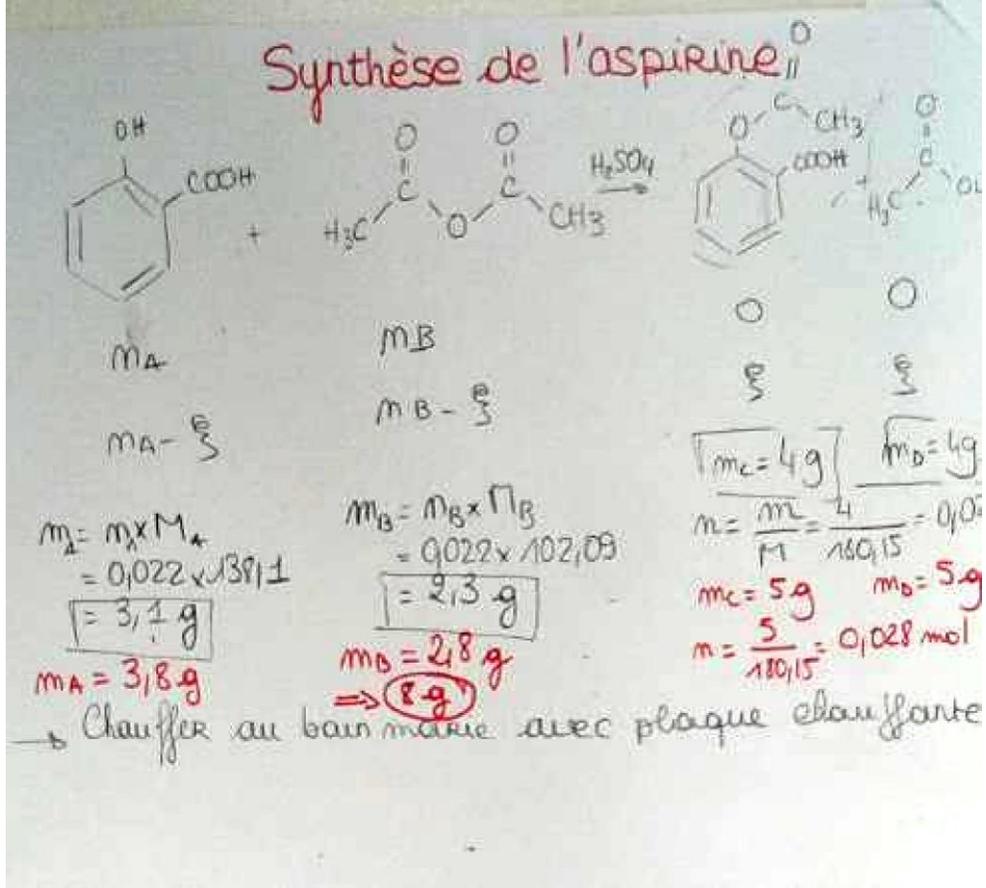
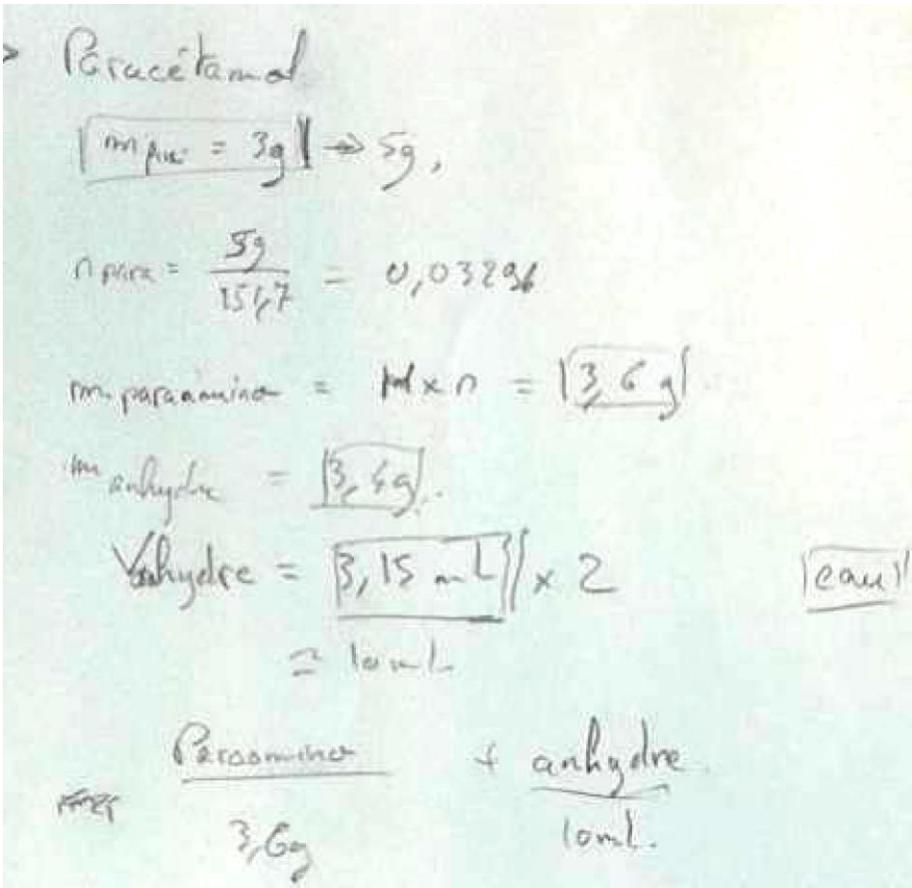
- Corrosif et inflammable



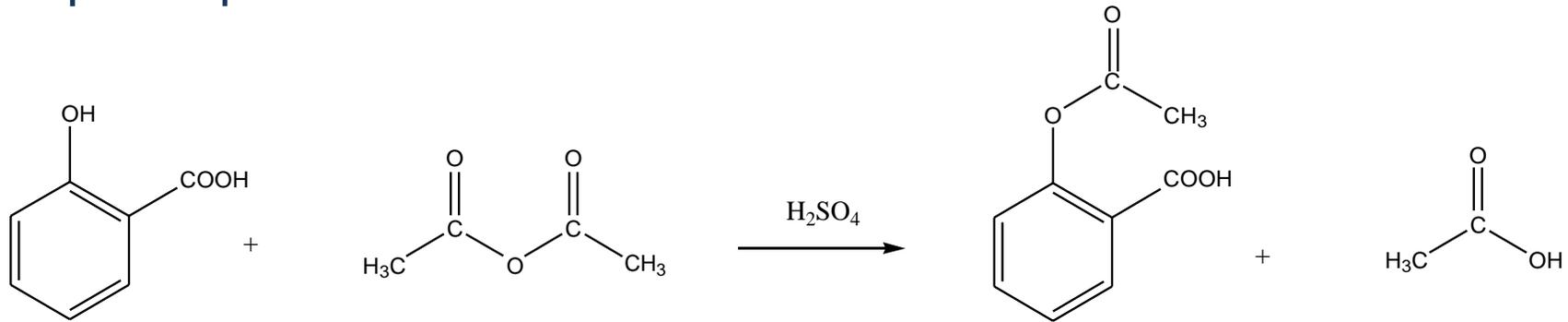
### **3. Quantités de réactifs et de produits**

« Choisir des quantités de réactifs prenant en compte des préoccupations liées au développement durable ».

▫ Notes des élèves sur le cahier de laboratoire

Synthèse de l'aspirine	Synthèse du paracétamol
 <p style="text-align: center;"><b>Synthèse de l'aspirine</b></p> <p> <chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> + <chem>CC(=O)OC(=O)C</chem> <math>\xrightarrow{H_2SO_4}</math> <chem>CC(=O)Oc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> </p> <p> <math>m_A = m \times M_A = 0,022 \times 139,1 = 3,1 \text{ g}</math>  <math>m_B = m_B \times M_B = 0,022 \times 102,09 = 2,3 \text{ g}</math>  <math>m_C = 5 \text{ g}</math>  <math>m = \frac{m_C}{M} = \frac{5}{180,15} = 0,028 \text{ mol}</math>  <math>m_B = 2,8 \text{ g} \Rightarrow 8 \text{ g}</math> </p> <p>→ Chauffer au bain marie avec plaque chauffante</p>	 <p>→ Paracétamol</p> <p><math>m_{parac} = 3 \text{ g} \Rightarrow 5 \text{ g}</math></p> <p><math>n_{parac} = \frac{5 \text{ g}}{151,7} = 0,03296</math></p> <p><math>m_{paracamin} = M \times n = 108,1 \times 0,03296 = 3,6 \text{ g}</math></p> <p><math>m_{anhydre} = 3,6 \text{ g}</math></p> <p><math>V_{anhydre} = \frac{3,6 \text{ g}}{1,5 \text{ g/mL}} \times 2 = 10 \text{ mL}</math> (eau)</p> <p> <math>\frac{\text{Paracamin}}{3,6 \text{ g}} + \frac{\text{anhydre}}{10 \text{ mL}}</math> </p>
Notes de Zoé (avec utilisation du tableau d'avancement)	Notes de Doré

▫ **Prévisions pour l'aspirine**



▫ Prévision :  $m_{\text{théorique}} = 5,0 \text{ g}$  d'aspirine

▫ Calculs de quantités de matière, de masses et de volume

- Réactif limitant : acide salicylique (40 € / kg)
- Réactif en excès : anhydride acétique (25 € / kg)
  - S'hydrolyse facilement (humidité atmosphérique)
  - Déplacement d'équilibre (Loi de Le Chatelier)
- Catalyseur

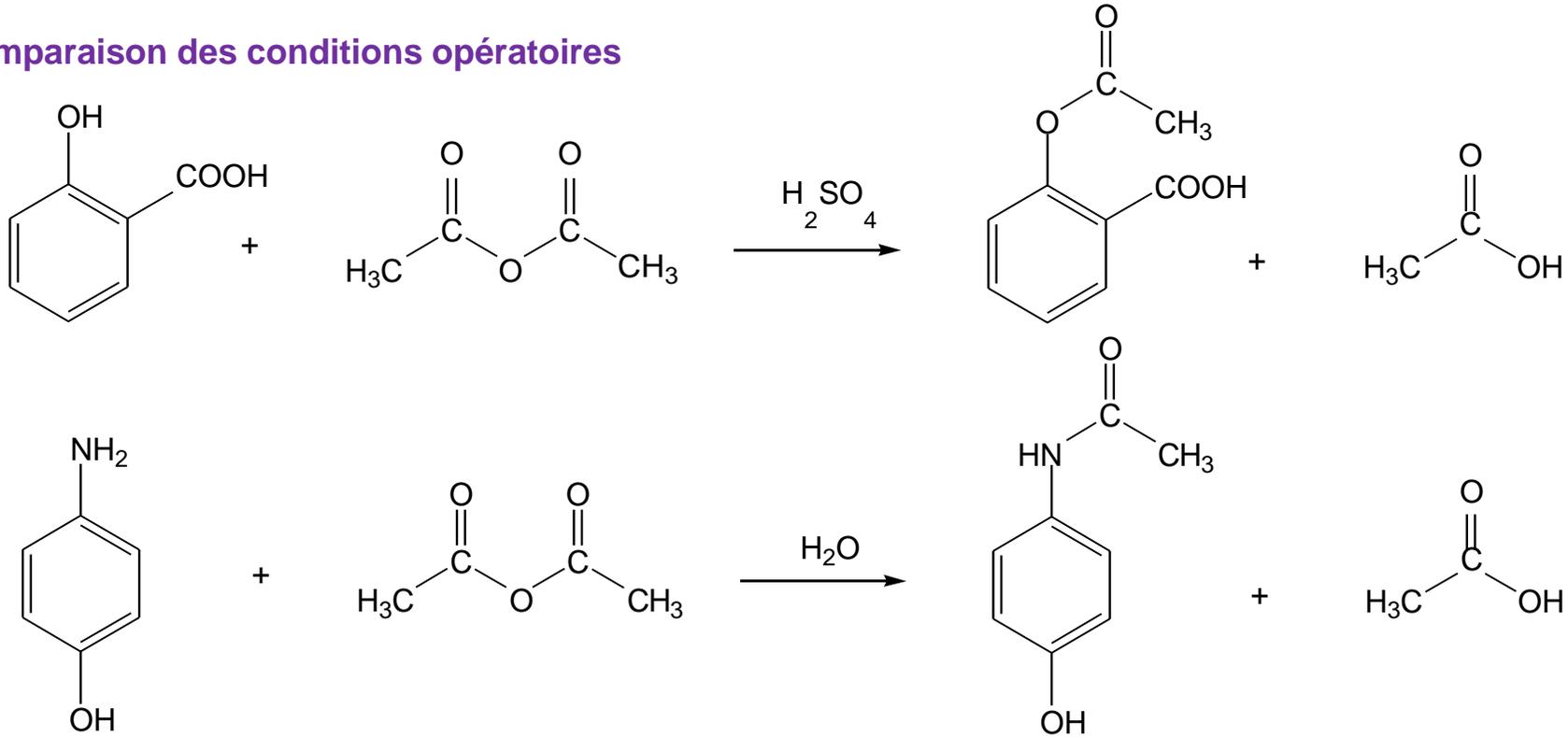
### III. Conditions opératoires

<b>Aspirine</b>	<b>Paracétamol</b>
<p>Réaliser la synthèse de l'aspirine en chauffant pendant 20 minutes à une température comprise entre 55 et 65 °C un mélange d'acide salicylique, d'anhydride acétique et de quelques gouttes d'acide sulfurique.</p>	<p>Réaliser la synthèse du paracétamol en chauffant à reflux pendant 20 minutes un mélange de para-aminophénol, d'eau et d'anhydride acétique (ajouté lentement en dernier).</p>
	
<p>Chauffage au bain marie avec contrôle de la température à l'aide d'un thermomètre</p>	<p>Chauffage au reflux</p>

<b>Aspirine</b>	<b>Paracétamol</b>
<p>Réaliser la synthèse de l'aspirine en chauffant pendant 20 minutes à une température comprise entre 55 et 65 °C un mélange d'acide salicylique, d'anhydride acétique et de quelques gouttes d'acide sulfurique.</p>	<p>Réaliser la synthèse du paracétamol en chauffant à reflux pendant 20 minutes un mélange de para-aminophénol, d'eau et d'anhydride acétique (ajouté lentement en dernier).</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de solvant</li> <li>- Catalyseur : H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré</li> <li>- Contrôle de la température</li> <li>-Introduction des deux réactifs en totalité au début. Pas d'ordre précis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solvant : eau</li> <li>- Chauffage au reflux</li> <li>- Introduction de l'anhydride acétique lentement et en dernier</li> </ul>

## IV. Concepts cinétiques

### 1. Comparaison des conditions opératoires

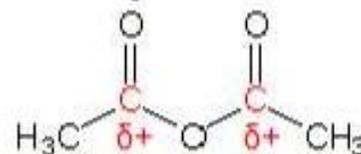


- Réactif commun aux deux synthèses : anhydride acétique
- Nécessité d'un catalyseur pour la synthèse de l'aspirine
- Utilisation d'eau (solvant) dans la synthèse du paracétamol

## 2. Sites nucléophiles et électrophiles

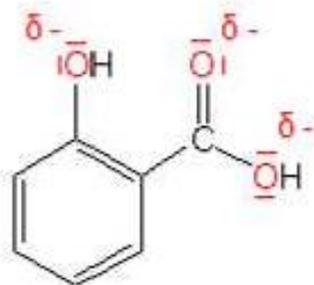
**Anhydride acétique** : réactif commun aux deux synthèses

Sites électrophiles (pauvres en électrons)



**Acide salicylique**

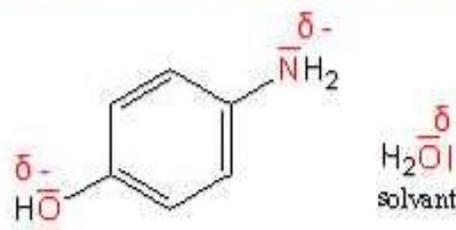
Sites nucléophiles (riches en électrons)



Nécessité d'un catalyseur

**Para-aminophéno**

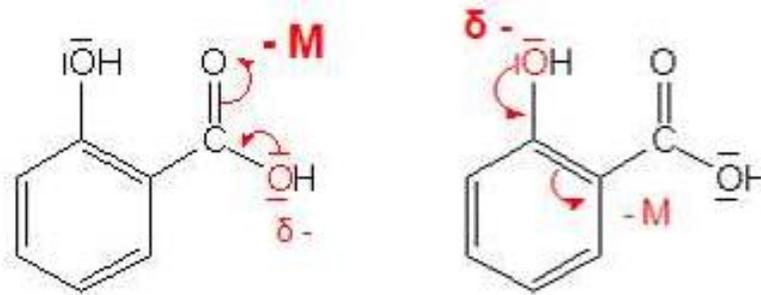
- Sites nucléophiles sur le para-aminophéno
- Site nucléophile sur le solvant



- Absence de catalyseur
- Anhydride acétique ajouté en dernier

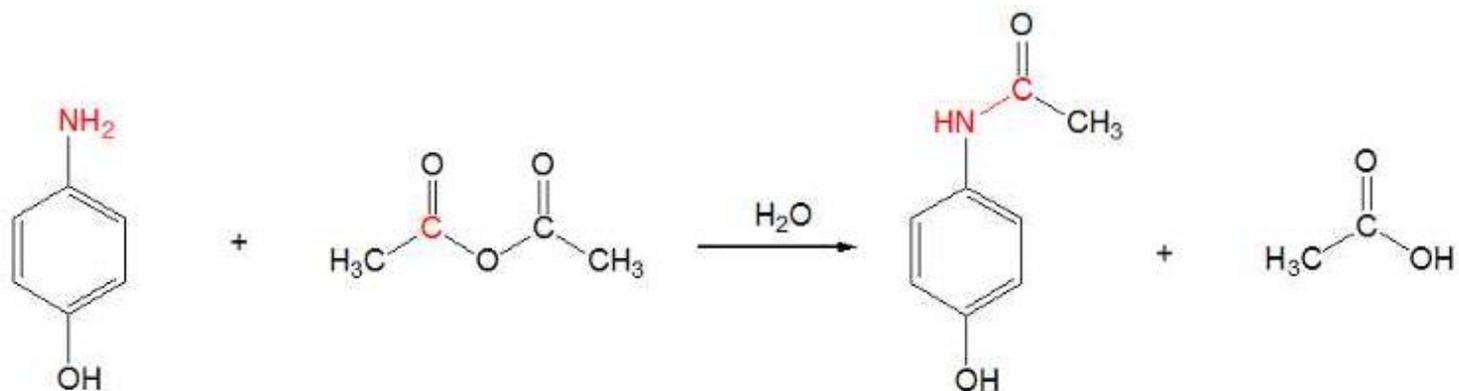
## a. Synthèse de l'aspirine

- La nucléophilie est un concept cinétique qui traduit la vitesse à laquelle un site riche en électrons (nucléophile) réagit sur site déficient en électrons (électrophile).
- L'environnement électronique influe sur la nucléophilie d'un site : l'oxygène de la fonction phénol est plus réactif que celui de la fonction carboxyle.



- L'effet mésomère attracteur du cycle aromatique diminue la nucléophilie de l'oxygène de la fonction phénol comparée à celle d'un alcool. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser un catalyseur ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) pour accélérer cette réaction d'acylation.

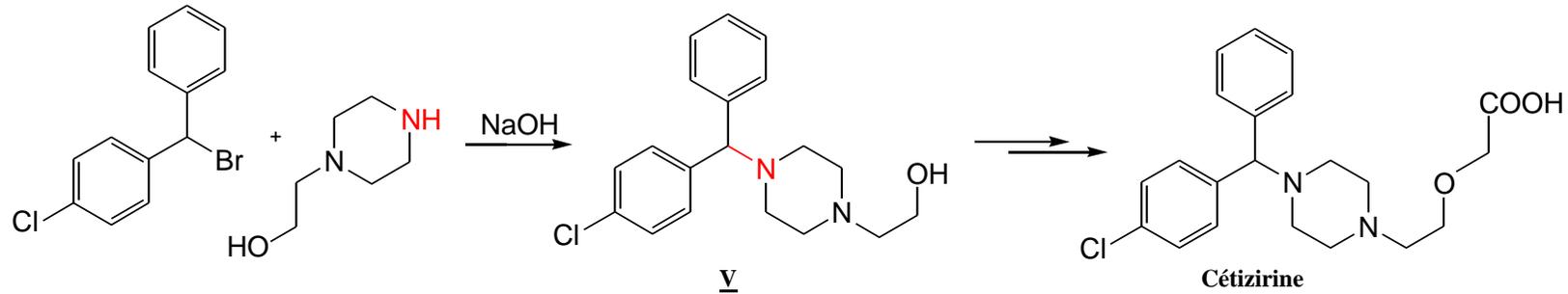
## b. Synthèse du paracétamol



- On constate que N est moins électronégatif et plus polarisable que O, par conséquent N est plus nucléophile que O.
- Cette réaction est chimio-sélective (N-acétylation plutôt que O-acétylation), de plus la présence d'eau (solvant) ne conduit pas à l'hydrolyse de l'anhydride acétique.

### 3. Autre principe actif

La synthèse de la Cétizirine (principe actif utilisé pour les symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques) illustre également la chimio-sélectivité d'un amino-alcool vis d'un site électrophile :

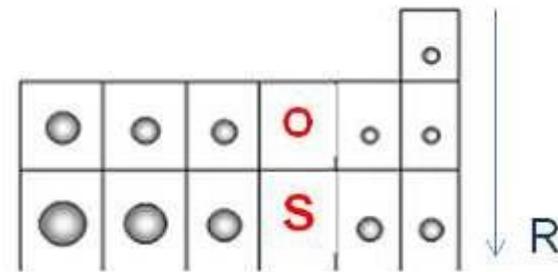


### 4. Analogies N/O et S/O



Nucléophile Nu <sup>-</sup>	vitesse relative
PhS <sup>-</sup>	5,0 10 <sup>7</sup>
PhO <sup>-</sup>	2,0 10 <sup>3</sup>

- Evolution des rayons des atomes dans la classification périodique :
- R(S) > R(O) : S est plus polarisable donc plus nucléophile que O.



## V. Cristallisation

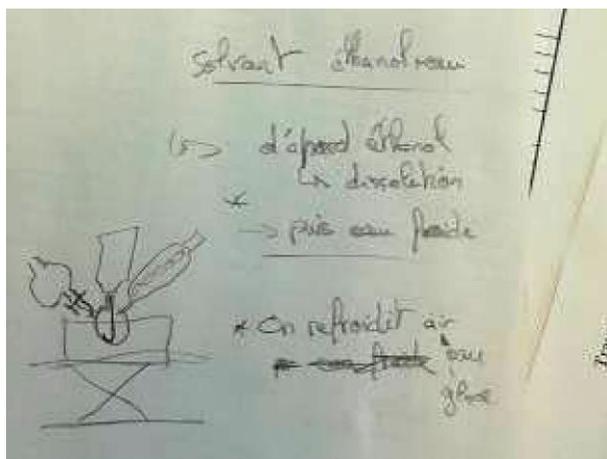
Aspirine	Paracétamol
	
<p>Aspirine peu soluble dans l'eau froide « 2,0 g / L (à 20 °C) »</p> <p>Cristallisation par ajout d'eau froide dans le milieu réactionnel (ballon dans un bain de glace)</p> <p>Filtration sur Büchner : lavage à l'eau froide pour éliminer les impuretés solubles à froid dans l'eau (<math>\text{HSO}_4^-</math>, <math>\text{SO}_4^{2-}</math>, <math>\text{H}^+</math>, <math>\text{CH}_3\text{COOH}</math>, <math>\text{CH}_3\text{COO}^-</math>)</p>	<p>Paracétamol peu soluble dans l'eau froide « 10 g / L à 20°C »</p> <p>Cristallisation car présence d'eau (solvant) dans le milieu réactionnel (ballon plongé dans un bain de glace)</p> <p>Filtration sur Büchner : lavage à l'eau froide pour éliminer les impuretés solubles à froid dans l'eau (<math>\text{H}^+</math>, <math>\text{CH}_3\text{COOH}</math>, <math>\text{CH}_3\text{COO}^-</math>)</p>

## VI. Recristallisation

Aspirine	Paracétamol
<p>Solvant de recristallisation : eau car l'aspirine est soluble à chaud et peu soluble à froid dans l'eau.</p> <p>Problème : l'acide salicylique est également soluble à chaud et peu soluble dans l'eau à froid</p>	<p>Solvant de recristallisation : eau car paracétamol soluble à chaud et peu soluble à froid dans l'eau.</p> <p>Problème : le paraminophénol est également soluble dans l'eau à chaud et peu soluble dans l'eau froide</p>

### Recherches bibliographiques

Recristallisation de l'aspirine et du paracétamol dans un mélange eau-éthanol



Notes d'Alexis pour l'étape de recristallisation

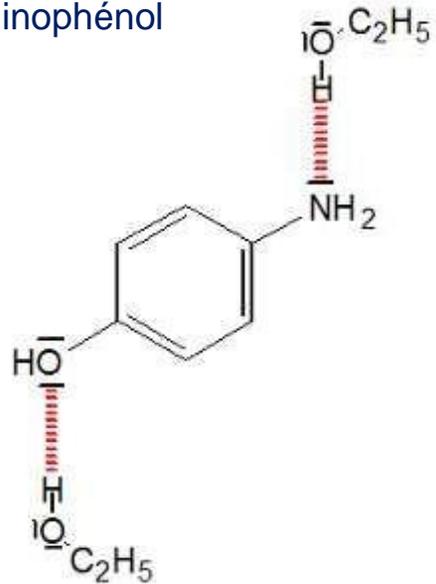


Ajout de l'eau via l'ampoule de coulée après dissolution de l'aspirine ou du paracétamol dans l'éthanol à chaud

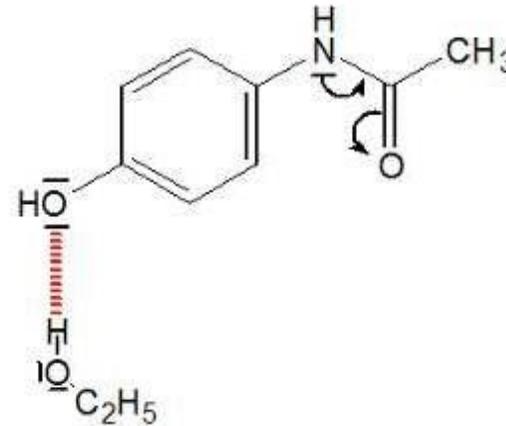
## Cas du paracétamol

Le para-aminophénol est plus soluble que le paracétamol dans l'éthanol car il forme davantage d'interactions intermoléculaires (Van der Waals et Liaisons Hydrogène).

Para-aminophénol



Paracétamol

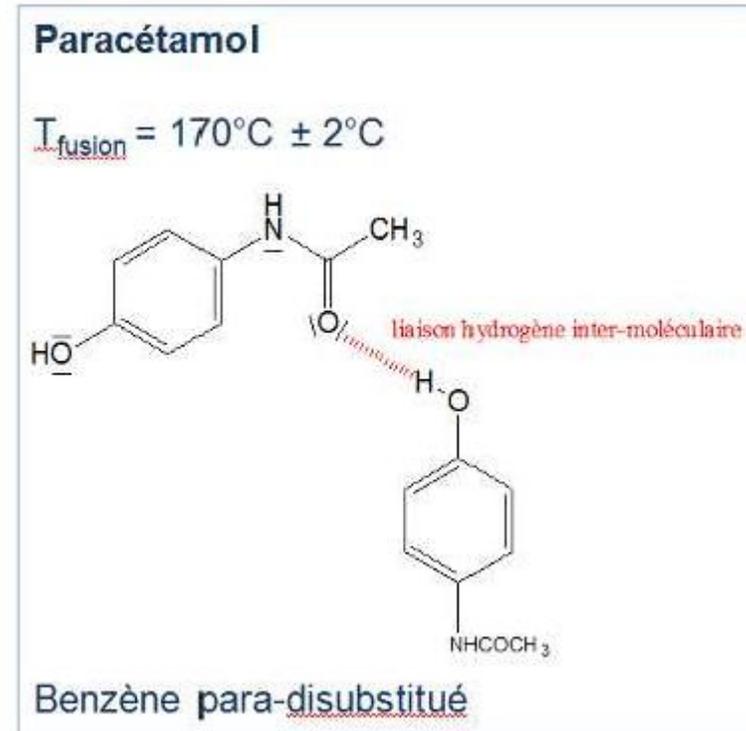


La recristallisation dans un mélange eau-éthanol est par conséquent plus efficace que dans l'eau.

## VII. Analyses

### 1. Température de fusion

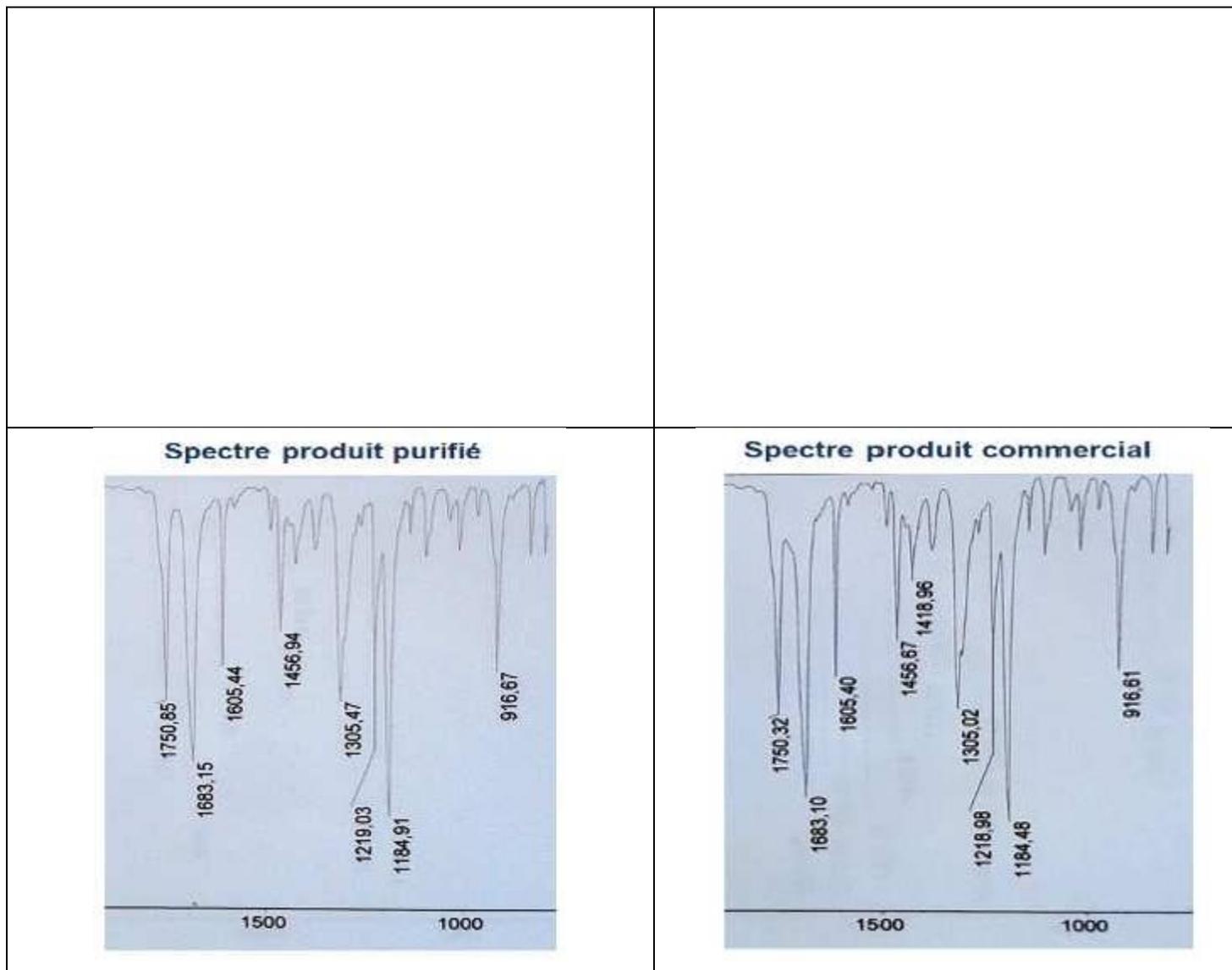
La température de changement d'état d'un corps pur est d'autant plus élevée que les interactions inter-moléculaires sont fortes (énergie mise en jeu importante).



L'aspirine est un benzène ortho-disubstitué susceptible de former des liaisons hydrogène intra-moléculaires, c'est l'une des raisons pour lesquelles sa température de fusion est inférieure à celle du paracétamol, benzène para-disubstitué capable de former des liaisons hydrogène inter-moléculaires.

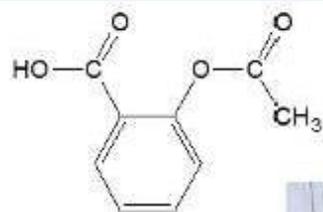
## 2. Spectroscopie Infra-Rouge

### a. Spectre de l'aspirine



## b. Comparaison des spectres de l'aspirine et du paracétamol

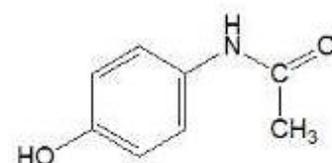
### Aspirine



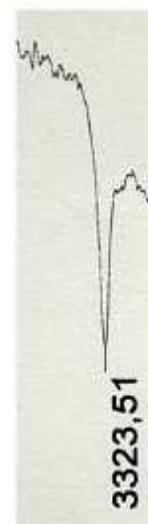
- C=O ester  $\sigma_{el} = 1750 \text{ cm}^{-1}$
- C=O acide carboxylique  $\sigma_{el} = 1683 \text{ cm}^{-1}$   
(Valeur attendue  $\sigma_{el} = 1700 \text{ cm}^{-1}$  ;  
abaissement du nombre d'onde de  
quelques  $\text{cm}^{-1}$  dû à la conjugaison)



### Paracétamol



- N-H amide secondaire  
 $\sigma_{el} = 3324 \text{ cm}^{-1}$



### 3. Chromatographie sur couche mince

#### ▫ Choix de l'éluant

##### ▫ Bibliographie

Ether de pétrole  
Cyclohexane  
Tétrachlorométhane  
Trichloroéthène  
Toluène  
Benzène  
Dichlorométhane  
Éther diéthylique  
Trichlorométhane  
Éthanoate d'éthyle  
Pyridine  
Propanone  
Propanol-1  
Éthanol  
Méthanol  
Eau  
Acide éthanoïque

« pouvoir éluant » croissant

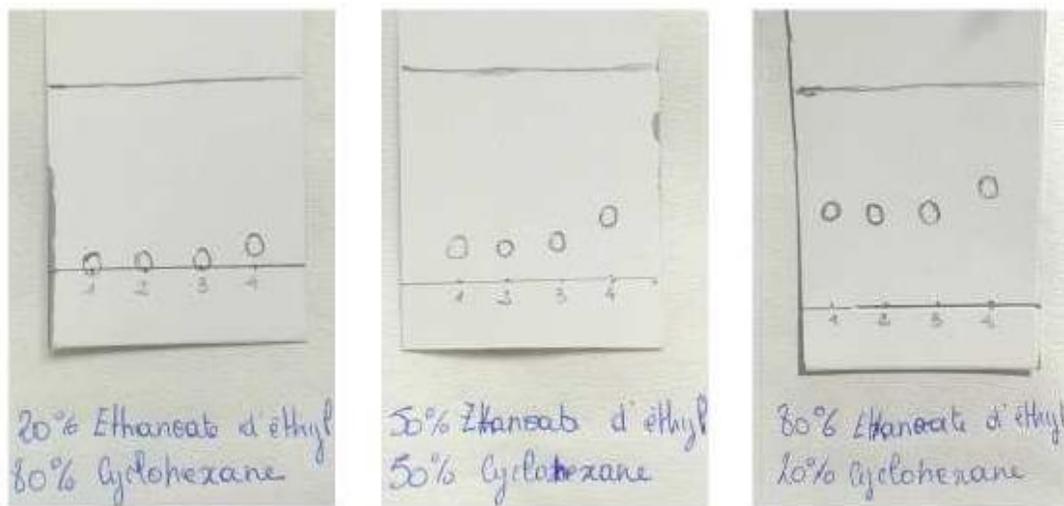
- pour l'analyse d'hydrocarbures, l'hexane, l'éther de pétrole ou le benzène constituent un bon choix d'éluants ;
- l'hexane ou l'éther de pétrole, mélangés en proportions variables avec du benzène ou de l'éther diéthylique, forment un éluant de polarité moyenne utilisé pour l'analyse des groupements fonctionnels courants ;
- avec des composés polaires, on utilise un éluant comme l'éthanoate d'éthyle, la propanone (acétone) ou le méthanol.

Extrait de « Chimie organique expérimentale »  
M.Chavanne, G.J. Beaudoin, A.Jullien, E. Flamand

- Organisation du travail d'équipe
- Essai de différents éluants sur le paracétamol et sur l'aspirine

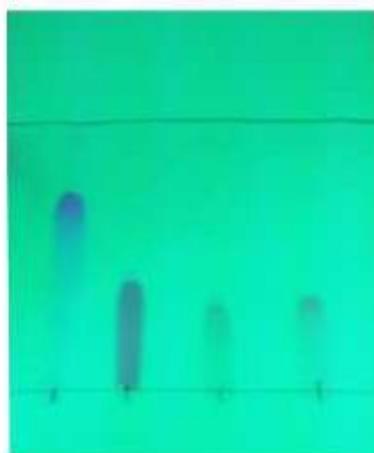
Révélation des plaques CCM sous lampe UV et communication des résultats	Analyse des résultats expérimentaux	Mise en commun des plaques afin de choisir l'éluant le plus pertinent

▫ Résultats pour le paracétamol

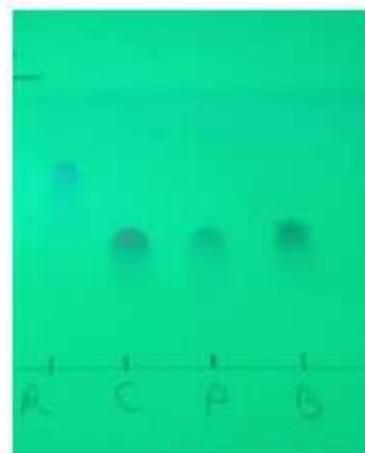


CCM du paracétamol brut(1), purifié(2), commercial(3) et du para-aminophénol(4)

▫ Influence du solvant sur la migration des constituants



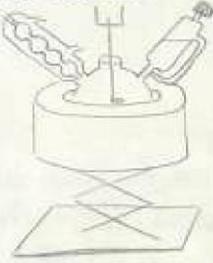
▫ Solvant : éthanol  
▫ Eluant : 80 % éthanoate d'éthyle  
20 % cyclohexane



▫ Solvant : cyclohexane  
▫ Eluant : 80 % éthanoate d'éthyle  
20 % cyclohexane

## VIII. Communication

- Les deux synthèses menées en parallèles permettent de favoriser la communication orale entre les étudiants.
- De plus, la communication écrite est plus exigeante car les comptes-rendus des étudiants doivent faire apparaître en peu de mots les similitudes et les différences entre les deux protocoles opératoires.

ASPIRINE	PARACÉTAMOL
<p>Pour cette synthèse nous avons dû garder la température comprise entre 55° et 65 °C. Pour cela nous avons utilisé un bain marie ainsi qu'un agitateur magnétique et une olive.</p>	<p>La synthèse ne nécessite pas de conditions particulières. Nous avons donc chauffé à reflux à l'aide d'un chauffe ballon et d'une canne de Golf.</p>
<p>Nous avons introduit</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- acide salicylique</li><li>- anhydride éthanoïque en excès</li><li>- quelques gouttes d'acide sulfurique (catalyseur)</li></ul> 	<p>Nous avons introduit dans l'ordre suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- paraaminophénol</li><li>- eau</li><li>- anhydride acétique goutte à goutte à l'aide d'un ampoule de coulée</li></ul> 
<p>Le refroidissement se fait à l'aide d'un bain d'eau et d'un bain de glace ainsi qu'un ajout d'eau froide pour provoquer la recristallisation.</p>	<p>La recristallisation se fait avec le refroidissement à l'aide d'un bain d'eau suivi d'un bain de glace.</p>

## IX. Savoirs associés et compétences

Deux synthèses menées en parallèle avec des protocoles très succincts fournis aux étudiants permettent :

- de faire émerger davantage de concepts théoriques
- d'élargir la palette de compétences développées
- **S'approprier**
  - Rechercher, extraire et organiser l'information en lien avec une situation expérimentale
  - Enoncer une problématique d'approche expérimentale
- **Analyser**
  - Formuler et échanger des hypothèses
  - Proposer une stratégie pour répondre à la problématique
  - Choisir, concevoir ou justifier un protocole ou un dispositif expérimental
- **Réaliser**
  - Mettre en œuvre des règles de sécurité adéquates
  - Utiliser le matériel de manière adaptée en autonomie
  - Mettre en œuvre un protocole
- **Valider**
  - Exploiter des observations, des mesures en identifiant les sources d'erreurs et en estimant les incertitudes
  - Analyser les résultats de manière critique
  - Proposer des améliorations de la démarche
- **Communiquer**
  - A l'écrit comme à l'oral : présenter les étapes de son travail de manière synthétique, organisée, cohérente et compréhensible
  - Utiliser un vocabulaire scientifique adapté ; s'appuyer sur des schémas, faire preuve d'écoute, confronter son point de vue
- **Etre autonome, faire preuve d'initiative**
  - Travailler seul ou en équipe
  - S'impliquer, prendre des décisions, anticiper

## X. Protocoles de synthèse en français et en anglais

### A. Extrait du référentiel S2 : Langue vivante étrangère I – Anglais

#### Extrait du référentiel BTS métiers de la chimie (ESLV, en anglais)

Dans le prolongement du cours d'anglais, les compétences linguistiques des élèves sont mobilisées pour étudier les dispositifs expérimentaux, réaliser les gestes techniques et effectuer le traitement scientifique des données propres à la section ; la communication en langue étrangère est ainsi contextualisée.

Un professeur de physique-chimie, de préférence titulaire de la certification, assure cet enseignement en langue anglaise dans le cadre des activités expérimentales, du projet et de la préparation de la soutenance du stage.

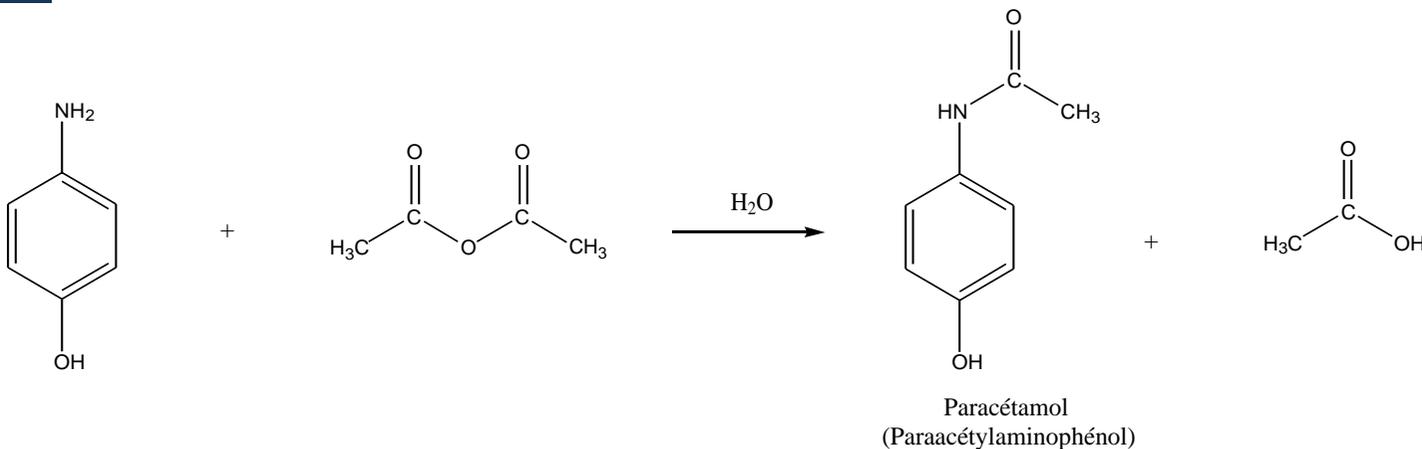
Les situations d'apprentissage requièrent un apport lexical spécifique à la discipline mais également le lexique et les structures de la communication – transversaux – nécessaires à la description, l'explication ou l'argumentation. L'appropriation du lexique et des structures se fait principalement par la mise en activité des élèves et par les échanges induits par le travail scientifique effectué en classe.

La production régulière de notes, de comptes rendus et de résumés entraîne les élèves à rédiger en anglais et à présenter des données ou des arguments selon un enchaînement clair et logique. La présentation orale, en cours de réalisation, de l'état d'avancement du projet et les échanges lors des activités expérimentales développent les compétences liées à la communication orale.

## B. Enoncés

### 1. Synthèse du paracétamol

#### a. Equation de réaction



#### b. Réalisation expérimentale

Réaliser la synthèse du paracétamol en chauffant à reflux pendant 20 min un mélange de para-aminophénol, d'eau et d'anhydride acétique (ajouté lentement en dernier).

Vous choisirez des quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable. La quantité d'eau vous sera fournie ensuite.

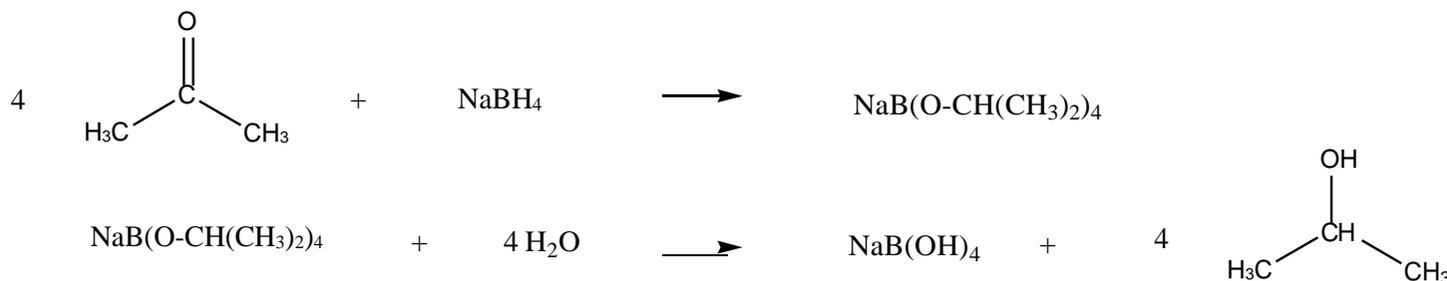
#### Experiment

To perform the synthesis of paracetamol, you use a reflux setup to heat a mixture of para-aminophenol, water, and dry acetic acid (which is added slowly and lastly) for 20 minutes.

You will choose the quantities of reagents and to do so you will take into account environmental considerations. The quantity of water will be given to you later.

## 2. Synthèse du propan-2-ol

### a. Equations de réactions



Remarque : la notation avec 1.  $\text{NaBH}_4$  et 2.  $\text{H}_2\text{O}$  sur la même flèche ne permet pas aux étudiants de connaître la stœchiométrie de la réaction ni d'envisager les calculs des quantités de matières des réactifs.

### b. Réalisation expérimentale

Réaliser la synthèse du propan-2-ol en ajoutant à faible reflux pendant 20 min de la propanone sur du tétrahydroborate de sodium. Le mélange obtenu sera agité pendant 10 min puis refroidi. De l'eau sera ajoutée à température ambiante.

Vous choisirez des quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable. La quantité d'eau vous sera fournie ensuite.

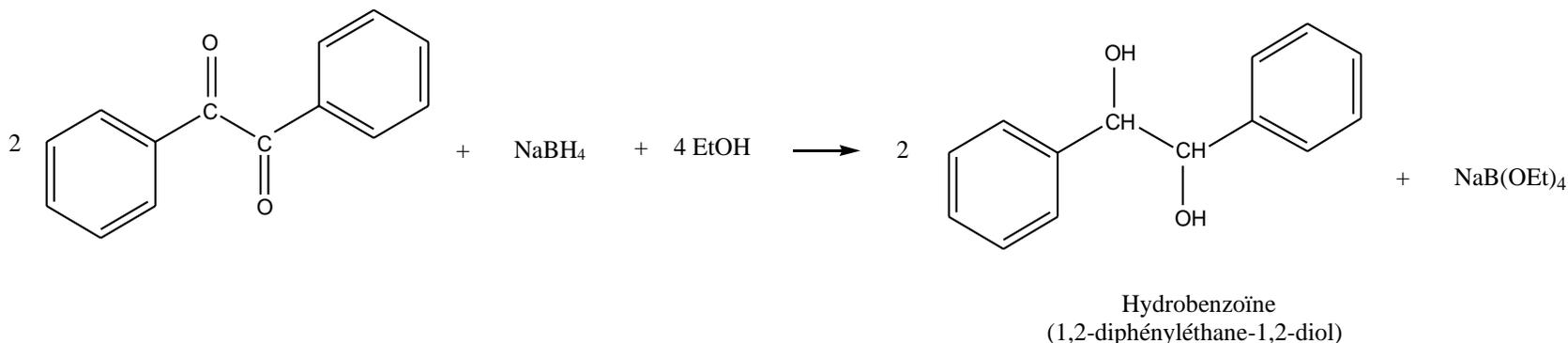
### Experiment

To carry out the synthesis of 2-propanol, you add propanone on sodium borohydride for 20 minutes in a reflux setup in which the mixture boils slowly. You then stir the resulting mixture for 10 minutes and you cool it. Water at room temperature is added.

You will choose the quantities of reagents and to do so you will take into account environmental protection/considerations. The quantity of water will be given to you later.

### 3. Synthèse de l'hydrobenzoïne

#### a. Equation de réaction



#### b. Réalisation expérimentale

Réaliser la synthèse de l'hydrobenzoïne en faisant réagir pendant 30 min à température ambiante du tétrahydroborate de sodium avec du benzile préalablement dissous dans l'éthanol. Ajouter de l'eau puis chauffer à reflux pendant 15 min.

Vous choisirez des quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable. Les quantités d'éthanol et d'eau vous seront fournies ensuite.

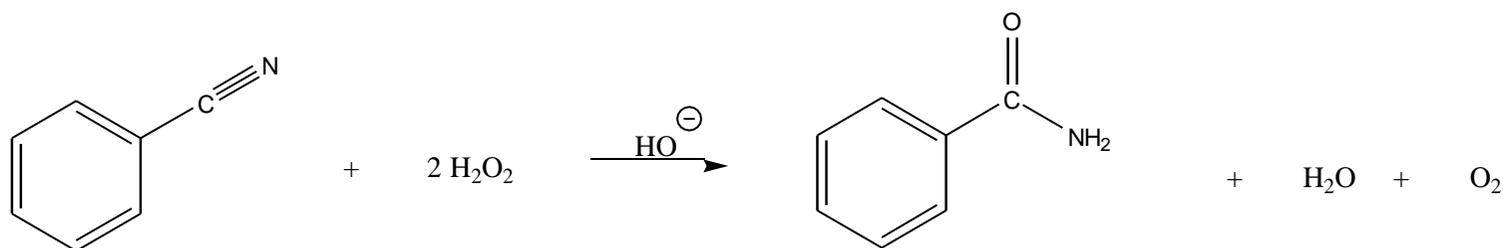
#### Experiment

To achieve the synthesis of hydrobenzoin, create a reaction between sodium borohydride and benzyl, which has been dissolved in ethanol beforehand, for thirty minutes at room temperature. Add water and heat under reflux for fifteen minutes.

You will have to take into account issues related to sustainable development when choosing the amounts of reagents. You will be given the amounts of ethanol and water afterwards.

## 4. Synthèse du benzamide

### a. Equation de réaction



### b. Réalisation expérimentale

Réaliser la synthèse du benzamide en mélangeant du benzonitrile, de l'eau oxygénée à 10 % puis en ajoutant lentement de la soude à 10 % jusqu'à ce que le milieu soit basique. Le mélange obtenu sera agité pendant 40 min à 70°C.

Vous choisirez des quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable.

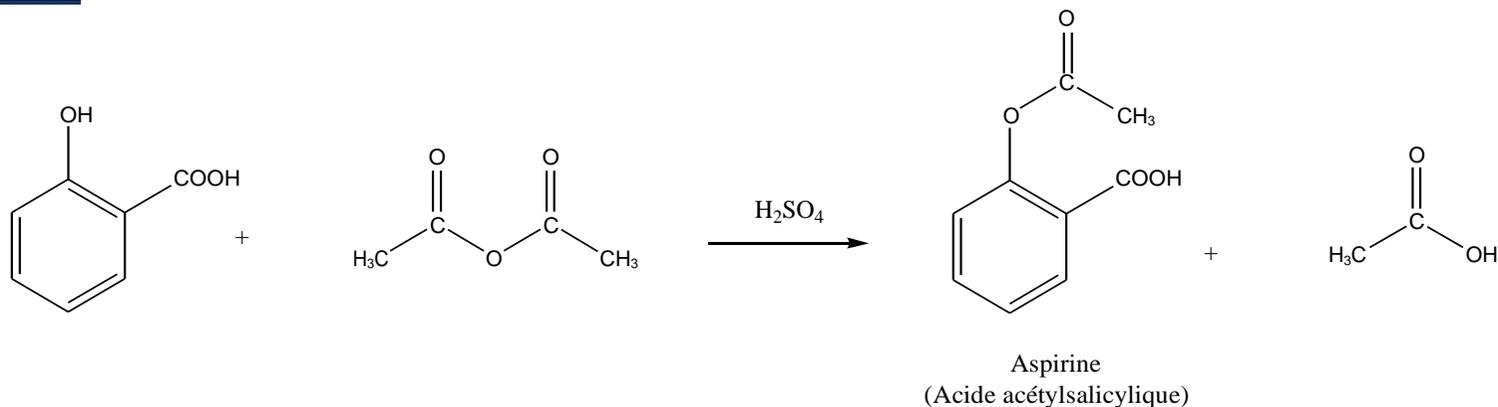
### Experiment

To perform the synthesis of benzamide, you mix benzonitrile and a 10% hydrogen peroxide solution and then you slowly add a 10% caustic soda solution until the mixture is alkaline. The resulting mixture is then stirred for 40 minutes at 70 Celsius.

You will choose the quantities of reagents and to do so you will take into account environmental considerations.

## 5. Synthèse de l'aspirine

### a. Equation de réaction



### b. Réalisation expérimentale

Réaliser la synthèse de l'aspirine en chauffant pendant 20 min à une température comprise entre 55 et 65 °C un mélange d'acide salicylique, d'anhydride acétique et de quelques gouttes d'acide sulfurique.

Vous choisirez des quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable.

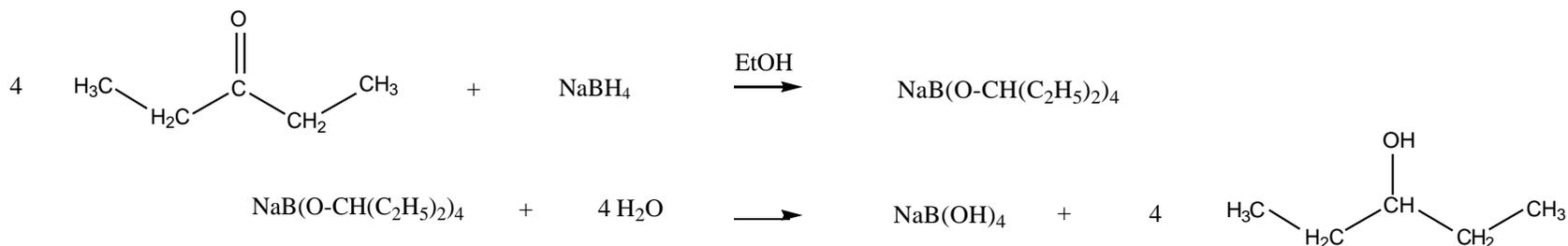
### Experiment

To achieve the synthesis of aspirin, heat a mixture of salicylic acid, acetic anhydride and a few drops of sulphuric acid for twenty minutes at a temperature between 55° and 65°.

You will have to take into account issues related to sustainable development when choosing the amounts of reagents.

## 6. Synthèse du pentan-3-ol

### a. Equations de réactions



### b. Réalisation expérimentale

Réaliser la synthèse du pentan-3-ol en ajoutant pendant 15 min, à une température inférieure à 50°C, de la pentan-3-one sur du tétrahydroborate de sodium dissous préalablement dans l'éthanol. Le mélange obtenu sera agité pendant 30 min puis refroidi. De l'eau sera ajoutée à température ambiante.

Vous choisirez des quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable. La quantités d'éthanol et d'eau vous seront ensuite fournies.

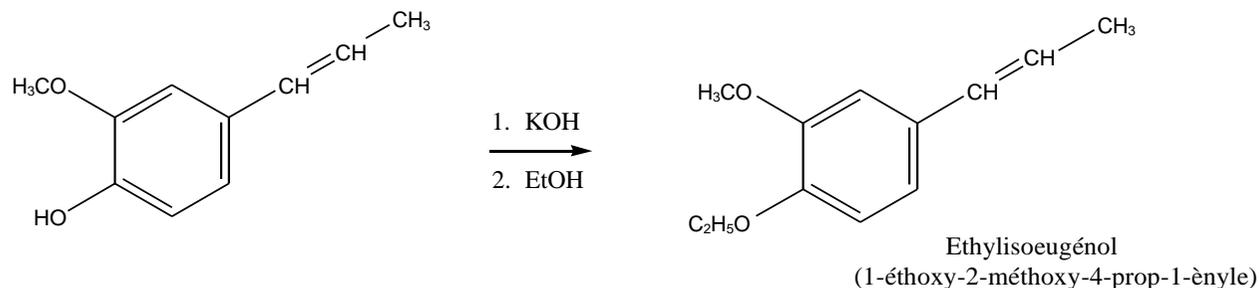
### Experiment

To carry out the synthesis of 3-pentanol, you add 3-pentanone, for 15 minutes, at a temperature that does not exceed 50 Celsius, on sodium borohydride that has been previously dissolved in ethanol. Then, you stir the mixture for 30 minutes and you cool it. Water at room temperature is added.

You will choose the quantities of reagents and to do so you will take into account environmental considerations. The quantity of ethanol and water will be given to you later.

## 7. Synthèse de l'éthylisoeugénol

### a. Equation de réaction



### b. Réalisation expérimentale

Réaliser la synthèse de l'éthylisoeugénol en ajoutant de l'isoeugénol sur une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 40 %. Chauffer jusqu'à dissolution, ajouter en 10 min du bromure d'éthyle puis chauffer à reflux pendant 40 min.

Vous choisirez des quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable.

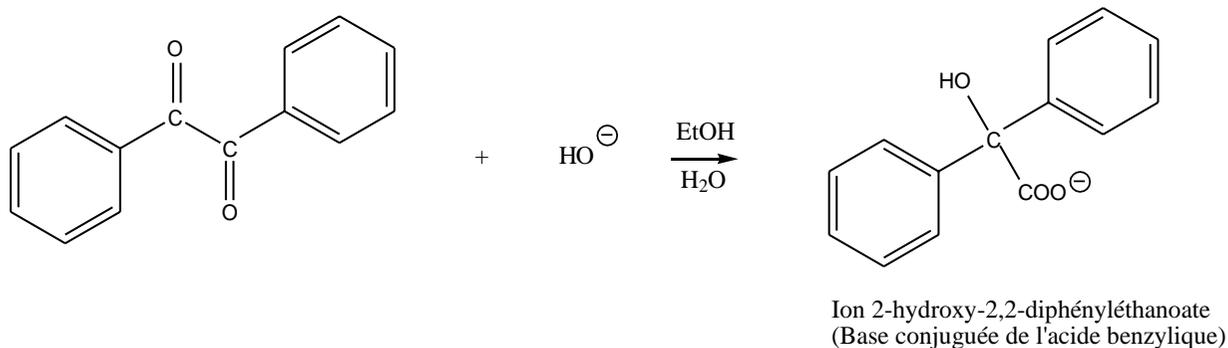
### Experiment

To achieve the synthesis of ethylisoeugenol, add isoeugenol to an aqueous solution of 40% potassium hydroxide. Heat until it dissolves, add ethyl bromide within ten minutes, then heat under reflux for forty minutes.

You will have to take into account issues related to sustainable development when choosing the amounts of reagents.

## 8. Synthèse de l'acide benzylique

### a. Equation de réaction



### b. Réalisation expérimentale

Réaliser la synthèse de l'ion 2-hydroxy-2,2-diphényléthanoate en mélangeant à reflux pendant 10 min du benzile sur une solution d'hydroxyde de potassium à 20 % dans un mélange eau-éthanol. L'ion 2-hydroxy-2,2-diphényléthanoate sera ensuite transformé en acide benzylique.

Vous choisirez des quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable. Les quantités d'eau et d'éthanol vous seront fournies ensuite.

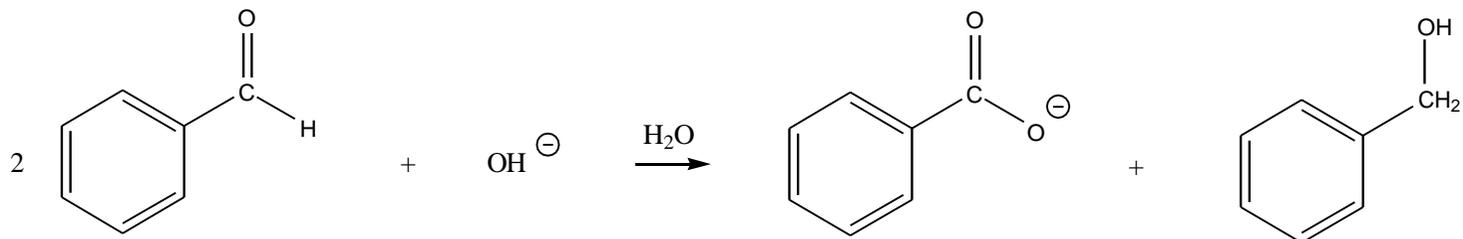
### Experiment

To achieve the synthesis of the 2-hydroxy-2,2-diphenylethanone ion, stir and reflux, for ten minutes, benzil in a 20% potassium hydroxide solution in a water/ethanol mix. The 2-hydroxy-2,2-diphenylethanone ion will then be turned into benzoic acid.

You will have to take into account issues related to sustainable development when choosing the amounts of reagents. You will be given the amounts of water and ethanol afterwards.

## 9. Synthèse de l'alcool benzylique et de l'acide benzoïque

### a. Equation de réaction



### b. Réalisation expérimentale

Réaliser la synthèse de l'alcool benzylique et de l'ion benzoate en mélangeant à reflux pendant 1h du benzaldéhyde, de l'hydroxyde de potassium et de l'eau.

L'ion benzoate sera ensuite transformé en acide benzoïque.

Vous choisirez des quantités de réactifs en prenant en compte des préoccupations liées au développement durable. La quantité d'eau vous sera fournie ensuite.

### Experiment

To achieve the synthesis of benzyl alcohol and benzoate ion, reflux while stirring benzaldehyde, potassium hydroxide and water for one hour. The benzoate ion will then be turned into benzoic acid.

You will have to take into account issues related to sustainable development when choosing the amounts of reagents. You will be given the amount of water afterwards.

## XI. Compléments pour les professeurs

### 1. Synthèse du paracétamol

- **Bibliographie**  
[http://eduscol.education.fr/rnchimie/bts\\_c/annales/1994/sujet3-1994.pdf](http://eduscol.education.fr/rnchimie/bts_c/annales/1994/sujet3-1994.pdf)
- **Réactif limitant**  
Paraaminophénol
- **Isolement du produit brut**  
Précipitation du paracétamol en abaissant la température du milieu réactionnel
- **Purification**  
Recristallisation dans un mélange eau / éthanol
- **Caractérisations**
  - Tfusion
  - IR
  - CCM
  - HPLC

### 2. Synthèse du propan-2-ol

- **Bibliographie**  
<http://eduscol.education.fr/rnchimie/clpi/annales/tp/orga/29-12.pdf>
- **Réactif limitant**  
Propanone
- **Traitement du produit brut**  
Relargage puis séchage de la phase organique
- **Purification**  
Distillation fractionnée
- **Caractérisations**
  - Tébullition
  - IR
  - CCM
  - CPG

### 3. Synthèse de l'hydrobenzoïne

▫ **Bibliographie**

<http://eduscol.education.fr/rnchimie/clpi/annales/tp/orga/02-12.pdf>

▫ **Réactif limitant**

Benzile

▫ **Isolement du produit brut**

Précipitation de l'hydrobenzoïne dans l'eau froide

▫ **Purification**

Recristallisation dans un mélange eau / éthanol

▫ **Caractérisations**

- Tfusion
- IR
- CCM
- HPLC

### 4. Synthèse du benzamide

▫ **Bibliographie**

<http://eduscol.education.fr/rnchimie/clpi/annales/tp/orga/36-12.pdf>

▫ **Réactif limitant**

Benzonitrile

▫ **Isolement du produit brut**

Précipitation du benzamide en abaissant la température du milieu réactionnel

▫ **Purification**

Recristallisation dans l'eau

▫ **Caractérisations**

- Tfusion
- IR
- CCM
- HPLC

## 5. Synthèse de l'aspirine

### ▫ Bibliographie

[http://ww3.ac-poitiers.fr/sc\\_phys/bde/exos/98LGB046/98LGB046.htm](http://ww3.ac-poitiers.fr/sc_phys/bde/exos/98LGB046/98LGB046.htm)

### ▫ Réactif limitant

Acide salicylique

### ▫ Isolement du produit brut

Précipitation de l'aspirine par ajout d'eau froide

### ▫ Purification

Recristallisation dans un mélange eau / éthanol

### ▫ Caractérisations

- Tfusion
- IR
- CCM
- HPLC

## 6. Synthèse du pentan-3-ol

### ▫ Bibliographie

<http://eduscol.education.fr/rnchimie/clpi/Annales/tp/orga/26-12.pdf>

### ▫ Réactif limitant

Pentan-3-one

### ▫ Isolement du produit brut

Extraction du pentan-3-ol avec de l'éther diéthylique. Relargage, séchage de la phase organique puis distillation simple de l'éther diéthylique.

### ▫ Purification

Distillation fractionnée

### ▫ Caractérisations

- Tébullition
- IR
- CCM
- CPG

## 7. Synthèse de l'éthylisoeugénol

### ▫ Bibliographie

<http://eduscol.education.fr/rnchimie/clpi/annales/tp/orga/40-12.pdf>

### ▫ Réactif limitant

Isoeugénol

### ▫ Isolement du produit brut

Ajouter eau et cyclohexane

Extraction de l'éthylisoeugénol avec cyclohexane puis distillation de la quasi-totalité du cyclohexane

Précipitation de l'éthylisoeugénol dans l'eau froide

### ▫ Purification

Recristallisation dans un mélange eau / éthanol

### ▫ Caractérisations

- Tfusion
- IR
- CCM
- HPLC

## 8. Synthèse de l'acide benzylique

### ▫ Bibliographie

<http://eduscol.education.fr/rnchimie/clpi/annales/tp/orga/25-12.pdf>

[http://eduscol.education.fr/rnchimie/conc\\_gen/annales/00\\_tp/cg\\_2000\\_tp.pdf](http://eduscol.education.fr/rnchimie/conc_gen/annales/00_tp/cg_2000_tp.pdf)

[http://eduscol.education.fr/rnchimie/bts\\_c/annales/03/sujet2-03.pdf](http://eduscol.education.fr/rnchimie/bts_c/annales/03/sujet2-03.pdf)

### ▫ Réactif limitant

Benzile

### ▫ Isolement du produit brut

Eliminer l'éthanol par distillation

Acidifier le milieu jusqu'à pH proche de 1 (car  $pK_a \text{ RCOOH} / \text{RCOO}^- = 3$ )

### ▫ Purification

Recristallisation dans le toluène

### ▫ Caractérisations

- Tfusion
- IR
- CCM
- HPLC

## 9. Synthèses de l'alcool benzylique et de l'acide benzoïque

### ▫ Bibliographie

[http://eduscol.education.fr/rnchimie/bts\\_c/annales/tp/1987/sujet1987.pdf](http://eduscol.education.fr/rnchimie/bts_c/annales/tp/1987/sujet1987.pdf)

### ▫ Réactif limitant

Benzaldéhyde

### ▫ Isolement des produits bruts

Ajout d'eau et d'éther diéthylique. Relargage. Séparation des phases.

Séchage de la phase organique puis distillation simple de l'éther diéthylique pour isoler l'alcool benzylique.

Acidification de la phase aqueuse pour former l'acide benzoïque jusqu'à  $\text{pH} < \text{pK}_a - 2$ .

### ▫ Purification

Distillation fractionnée de l'alcool benzylique

Recristallisation de l'acide benzoïque dans l'eau

### ▫ Caractérisations

Alcool benzylique

- Tébullition
- IR
- CCM
- CPG

Acide benzoïque

- Tfusion
- IR
- CCM
- HPLC

## XII. Changement d'échelle

Comme le stipule le référentiel (dans la compétence C2 : « identifier les points critiques pour le passage à l'échelle du pilote » et dans la compétence C4 : « Identifier les exigences liées au changement d'échelle et à l'industrialisation »), les étudiants doivent acquérir des connaissances relatives au changement d'échelle.

Le changement d'échelle peut être envisagé en prolongement d'un des protocoles listés précédemment que les étudiants auraient mis en œuvre en activité expérimentale. Un exemple de problématique proposée pourrait être : « *après avoir réalisé la synthèse au laboratoire du produit X, réfléchir à la réalisation de / à l'adaptation de / la synthèse de 1 kg de produit d'intérêt* ». Un coût, un bilan environnemental ainsi qu'un critère de pureté pouvant aussi être imposés ».

Les compétences relatives au changement d'échelles ne sont pas développées dans le but de rendre un étudiant autonome sur une installation de génie chimique, ni même qu'il soit capable de concevoir, seul, un protocole de changement d'échelle.

# B. Familles de réactions et mécanismes

## PLAN DE LA RESSOURCE

### I. Classification périodique

### II. Réactions acido-basiques

### III. Notations $R^1$ , $R^2$

### IV. Réactions d'oxydo-réduction

### V. Réactions d'insertion

### VI. Réactions de transposition

### VII. Réactions d'addition

#### A. Addition nucléophile

1. Sans activation du site électrophile
2. Avec activation du site électrophile

#### B. Addition électrophile

1. Non stéréospécifique
2. Stéréospécifique

#### C. Addition radicalaire

#### D. Addition catalysée par des métaux

#### E. Cycloaddition

### VIII. Réactions d'élimination

#### A. Cinétique d'ordre 2 : E2

#### B. Cinétique d'ordre 1 : E1

#### C. Déshydrogénation avec des métaux ou des oxydes métalliques

### IX. Réactions de substitution

#### A. Substitution nucléophile

1. Cinétique d'ordre 2 :  $S_N2$
2. Cinétique d'ordre 1 :  $S_N1$

#### B. Substitution électrophile aromatique

#### C. Substitution radicalaire

#### D. Substitution sur les acides et les dérivés d'acide

1. Sans activation du site électrophile
2. Avec activation du site électrophile

### X. Lexique

L'objectif de la partie "familles de réactions et mécanismes" est de proposer aux étudiants du BTS Métiers de la chimie un outil leur permettant de décrire la nature et les caractéristiques d'une réaction chimique puis d'une éventuelle suite réactionnelle.

Dans l'esprit du référentiel, il ne s'agit plus de connaître "par cœur" une liste de bilans de réactions par famille de fonctions, ni de mécanismes, mais de savoir les lire et les interpréter.

Dans un premier temps, à l'échelle macroscopique, l'étudiant devra identifier :

- le(s) réactif(s) et le(s) produit(s),
- les éventuels catalyseurs,
- le solvant,
- la nature de la famille de réaction mise en jeu (acide-base, oxydo-réduction, addition, substitution, élimination, transposition, insertion),
- la réactivité des espèces (acide / base ; électrophile / nucléophile ; oxydant / réducteur).

Il pourra ensuite maîtriser dans une approche microscopique et mécanistique :

- les caractéristiques de la famille de réaction (ex : pour une addition, préciser si elle est nucléophile, électrophile ou radicalaire),
- la lecture des flèches courbes entre les sites réactifs.

La liste des réactions proposées dans chaque famille est n'est pas prescriptive, il s'agit d'un exemple.

L'objectif est de comprendre le rôle joué par chaque espèce dans les différentes familles de réactions de ce document afin de transposer, par analogie, toutes ces connaissances sur une réaction nouvelle qui ne figure pas dans la réactionthèque. Les réactifs et les conditions opératoires évoluent sans cesse en chimie organique, par conséquent la capacité d'adaptation d'un étudiant devra prendre l'ascendant sur ses efforts de mémorisation.

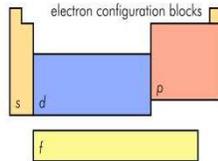
# I. Classification périodique

## The Periodic Table of the Elements

The main periodic table displays elements from Hydrogen (1) to Oganesson (118). Elements are color-coded into groups: alkali metals (orange), alkaline metals (yellow), other metals (light green), transition metals (green), lanthanoids (light blue), actinoids (dark blue), metalloids (light purple), nonmetals (purple), halogens (pink), noble gases (light blue), and unknown elements (grey). Radioactive elements have masses in parentheses.

**Iron (Fe) Data:**

- Atomic mass: 55.845
- Atomic number: 26
- Electronegativity: 1.83
- 1st ionization energy: 762.5 kJ/mol
- Chemical symbol: Fe
- Name: Iron
- Electron configuration:  $[Ar] 3d^6 4s^2$
- Oxidation states: +6, +5, +4, +3, +2, +1, -2 (most common is +2)



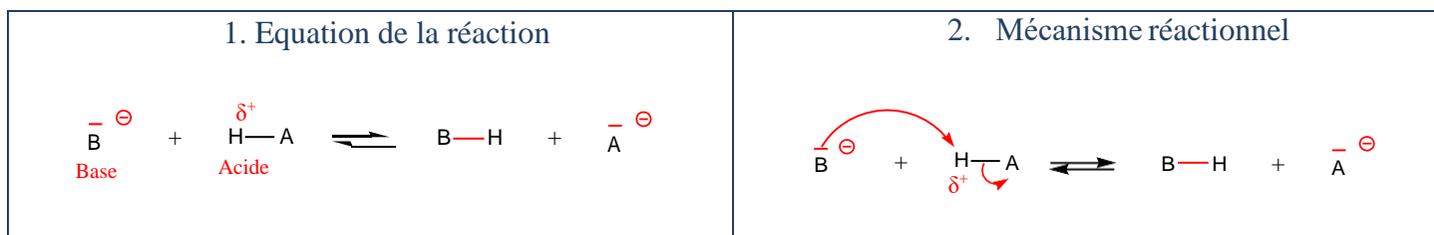
### notes

- as of yet, elements 113-118 have no official name designated by the IUPAC.
- 1 kJ/mol  $\approx$  96.485 eV.
- all elements are implied to have an oxidation state of zero.

This table provides detailed data for elements 113 through 118, including atomic mass, atomic number, and electron configuration. Elements 113-118 are labeled with their temporary names: Uut, Uuq, Uup, Uuh, Uus, and Uuo.

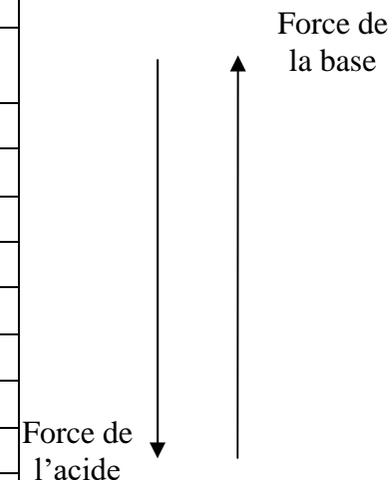
Source : [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/39/Periodic\\_table\\_large.png?uselang=fr](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/39/Periodic_table_large.png?uselang=fr)

## II. Réactions acido-basiques



### 3. Table de pKa

Couples Acide / Base	Valeurs des pKa à 298 K
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	50
NH <sub>3</sub> / NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	33
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	19
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -OH / C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O <sup>-</sup>	16
H <sub>2</sub> O / OH <sup>-</sup>	14
CH <sub>3</sub> -SH / CH <sub>3</sub> -S <sup>-</sup>	10,4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -OH / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O <sup>-</sup>	10
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> / NH <sub>3</sub>	9,2
CH <sub>3</sub> COOH / CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	4,7
H <sup>+</sup> / H <sub>2</sub> O	0



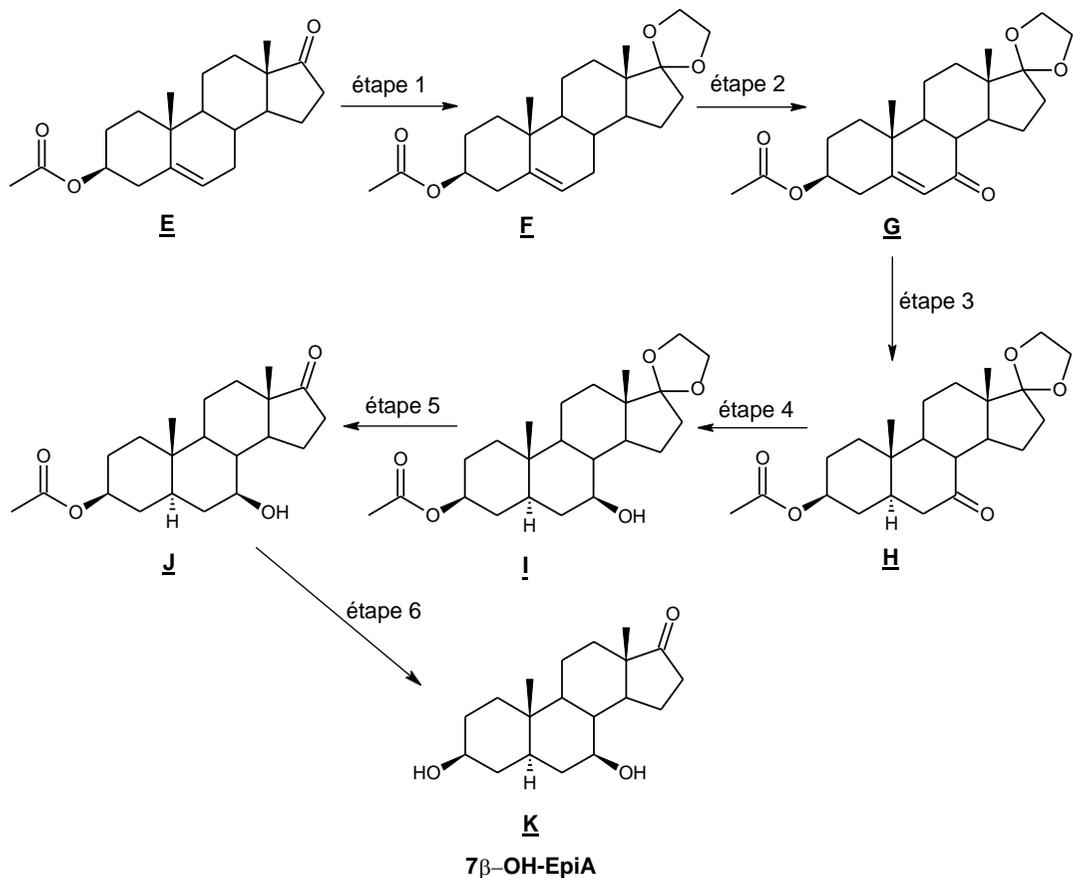
Une réaction acido-basique entre une base B<sup>-</sup> et un acide A-H est thermodynamiquement favorisée lorsque pKa<sub>2</sub> (BH/B<sup>-</sup>) est supérieur à pKa<sub>1</sub> (AH/A<sup>-</sup>).

La constante d'équilibre de cette réaction est :  $K = 10^{(pKa_2 - pKa_1)}$

Les réactions acido-basiques sont généralement cinétiquement rapides.

### III. Notations $R^1$ , $R^2$

Dans les synthèses multi-étapes, il est usuel qu'un seul groupe fonctionnel soit modifié à chaque étape. Par exemple, lors de l'étape 4 de la synthèse de la 7 $\beta$ -hydroxy-épiandrosterone, il y a réduction d'une fonction cétone en alcool secondaire. On pourra par conséquent noter  $R^1$  et  $R^2$  (parfois notées  $R_1$  et  $R_2$  dans la littérature française) les deux parties de molécules situées de part et d'autre de la fonction cétone, car elles restent inchangées au cours de cette transformation.



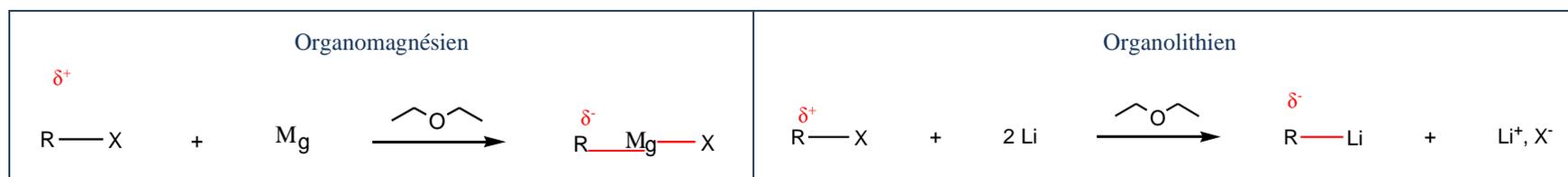
Étape	Conditions expérimentales	Rendement
1	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH, APTS, toluène, 8 h, Dean-Stark	80 %
2	CrO <sub>3</sub> , 3,5-DMP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 4 h, -20 °C	79 %
3	H <sub>2</sub> , Pd/C, AcOEt, 1 h, TA	97 %
4	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> OH, 2 h, 0 °C	89 %
5	APTS, H <sub>2</sub> O, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO, 12 h, TA	98 %
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> OH, 1,5 h, TA	94 %

Schéma d'une voie de synthèse de la 7 $\beta$ -hydroxy-épiandrosterone

## IV. Réactions d'oxydo-réduction

- Une réaction d'oxydo-réduction met en jeu un échange d'un ou plusieurs électrons entre un réducteur et un oxydant.  
En chimie organique, on s'intéressera en particulier aux variations du nombre d'oxydation de l'atome de carbone au cours d'une réaction.
- L'atome de carbone est tétravalent, par conséquent son nombre d'oxydation peut varier de **-IV** à **+IV**:
  - Lorsqu'un atome de carbone est relié à un atome moins électronégatif, on lui attribue le nombre d'oxydation **-I** (ex : CH<sub>4</sub> : C (-IV)).
  - Lorsqu'un atome de carbone est relié à un atome plus électronégatif, on lui attribue le nombre d'oxydation **+I** (ex : CCl<sub>4</sub> : C (+IV)).

## V. Réactions d'insertion

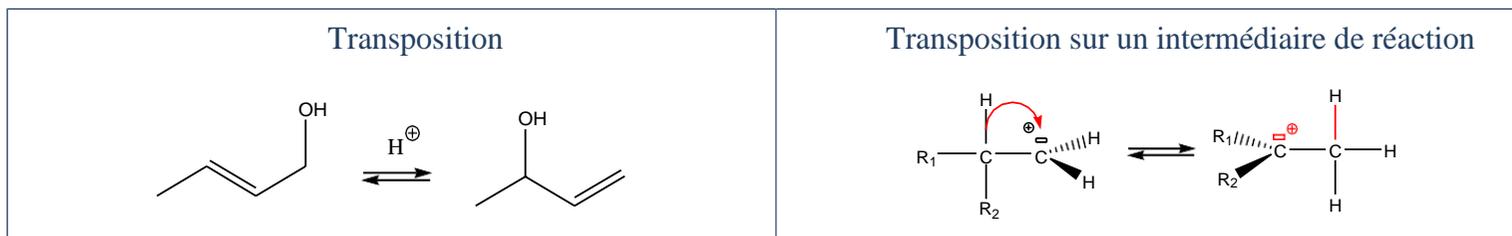


- Les organométalliques sont des bases fortes (pK<sub>a</sub> > 40) et de bons nucléophiles.
- Suite à l'insertion d'un métal, l'atome de carbone déficient en électron (R-X) s'est enrichi en électron (R-Li ou R-MgX) : le carbone a donc subi une réduction par le métal Li ou Mg. Dans le même temps le métal a subi une oxydation.

*Remarque : la notation « δ<sup>+</sup> » est couramment utilisée dans la littérature, néanmoins l'écriture « + δ » est plus rigoureuse.*

## VI. Réactions de transposition

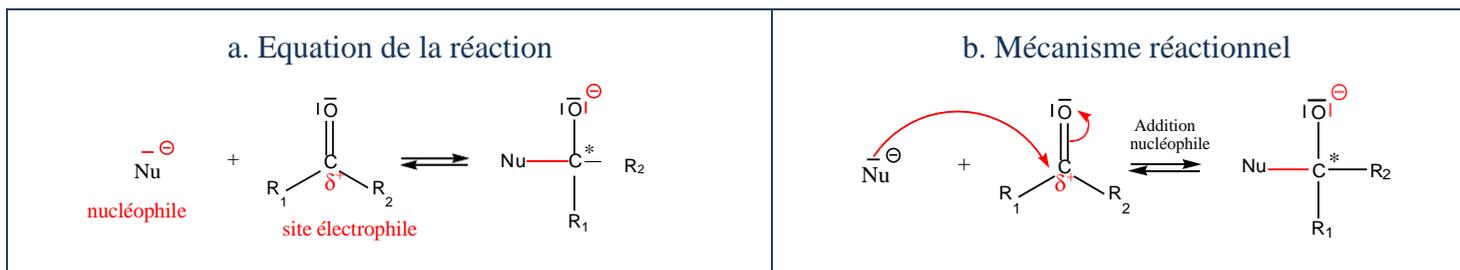
Une transposition (ou réarrangement) correspond à la modification de la structure d'une molécule ou d'un ion par déplacement interne, d'un site à un autre, d'un atome ou d'un groupe d'atomes.



## VII. Addition

### A. Addition nucléophile

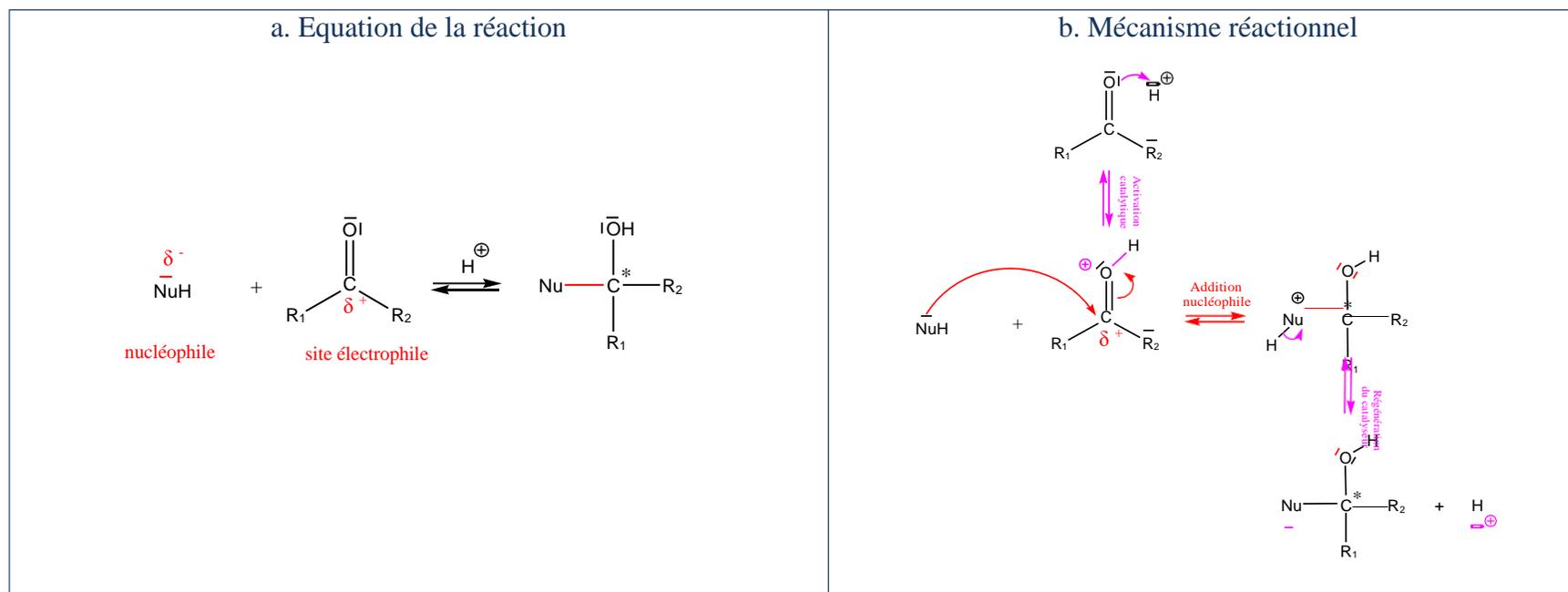
#### 1. Sans activation du site électrophile



Réactif contenant le site nucléophile	Famille ou nom du réactif contenant le site nucléophile	Produit formé	Famille du produit formé	Produit formé après hydrolyse acide	Famille du produit formé après hydrolyse acide	Oxydo - réduction	Aspect stéréochimique
$\delta^-$ R-MgX  $\delta^-$ R-Li	Organomagnésien  Organolithien		Alcoolate		Alcool	Réduction d'un groupe carbonyle en alcool	Non stéréospécifique
NaBH <sub>4</sub> "H <sup>-</sup> "  LiAlH <sub>4</sub> "H <sup>-</sup> "	Tétrahydroborate de sodium  Tétrahydroaluminat d'aluminium		Alcoolate		Alcool (l'hydrolyse se fait de manière concertée avec le solvant EtOH pour NaBH <sub>4</sub> )	Réduction d'un groupe carbonyle en alcool	Non stéréospécifique
	Carbéniate (stabilisé par mésomérie)		$\beta$ -cétoate ou $\beta$ -aldolate (si R = H)		$\beta$ -céto ou $\beta$ -aldol (si R = H)	Réduction d'un groupe carbonyle en alcool	Non stéréospécifique
	Ylure de phosphonium (stabilisé par mésomérie)		Oxaphosphétane Intermédiaire instable qui subit une réaction d'élimination pour conduire à la formation d'un alcène et de l'oxyde de triphénylphosphine				

Remarque : cette écriture plane avec un C\* permet en une seule représentation d'envisager les 2 stéréoisomères de configuration (en proportions égales).

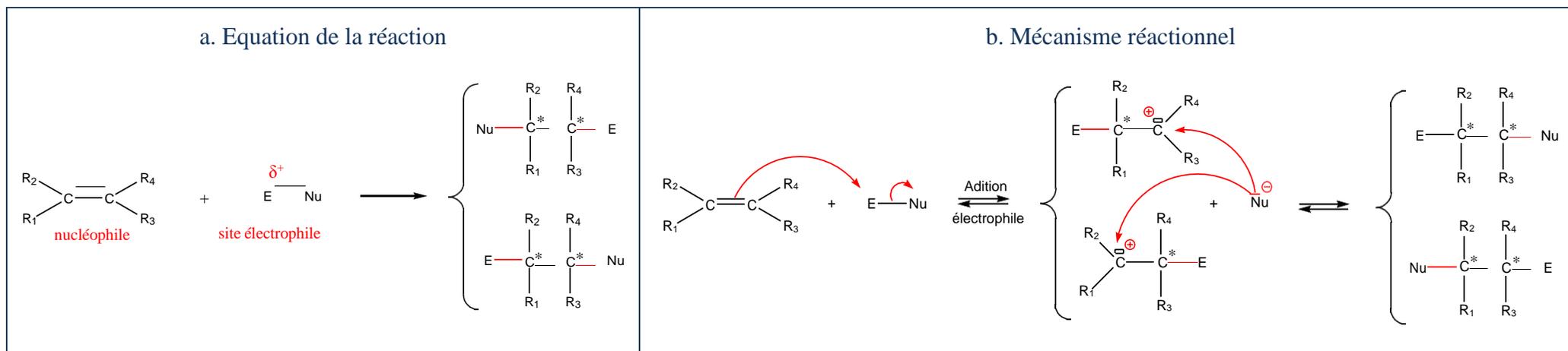
## 2. Avec activation du site électrophile



Nucléophile NuH	Famille ou nom du nucléophile NuH	Exemple de catalyseur	Produit formé	Famille du produit formé	Aspect stéréochimique
ROH	Alcool	H <sup>+</sup>		<b>Hémiacétal</b> (qui se transforme en acétal avec un 2 <sup>ème</sup> équivalent d'alcool)	Non stéréospécifique
RNH <sub>2</sub>	Amine primaire	H <sup>+</sup> 4 < pH < 6		<b>α-aminoalcool</b> intermédiaire instable qui suite à une déshydratation conduit à une imine	Non stéréospécifique
RR'NH	Amine secondaire	H <sup>+</sup> 4 < pH < 6		<b>α-aminoalcool</b> intermédiaire instable qui suite à une élimination peut conduire à une énamine	Non stéréospécifique

### 3. Addition électrophile

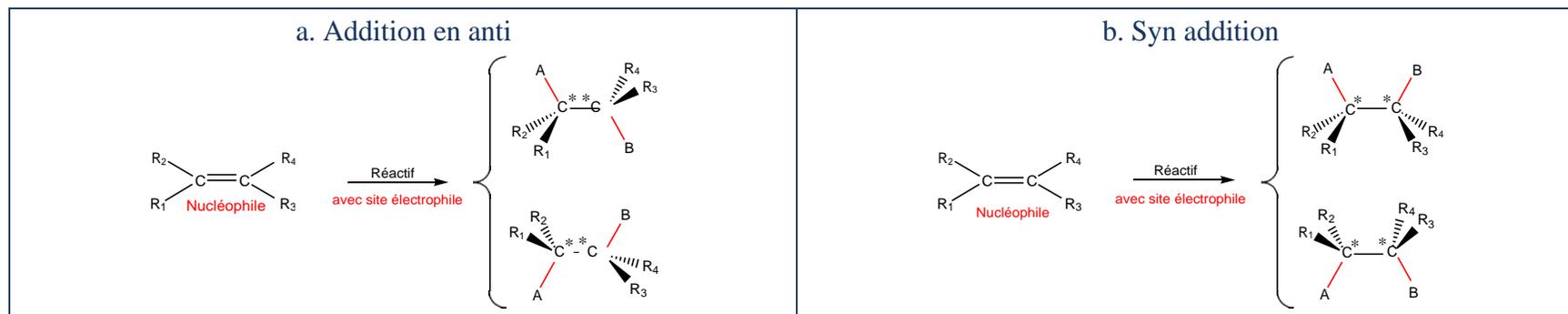
#### a. Non stéréospécifique



Remarque : cette écriture plane avec les C\* permet en une seule représentation d'envisager l'ensemble des 4 stéréoisomères de configuration (en proportion égales)

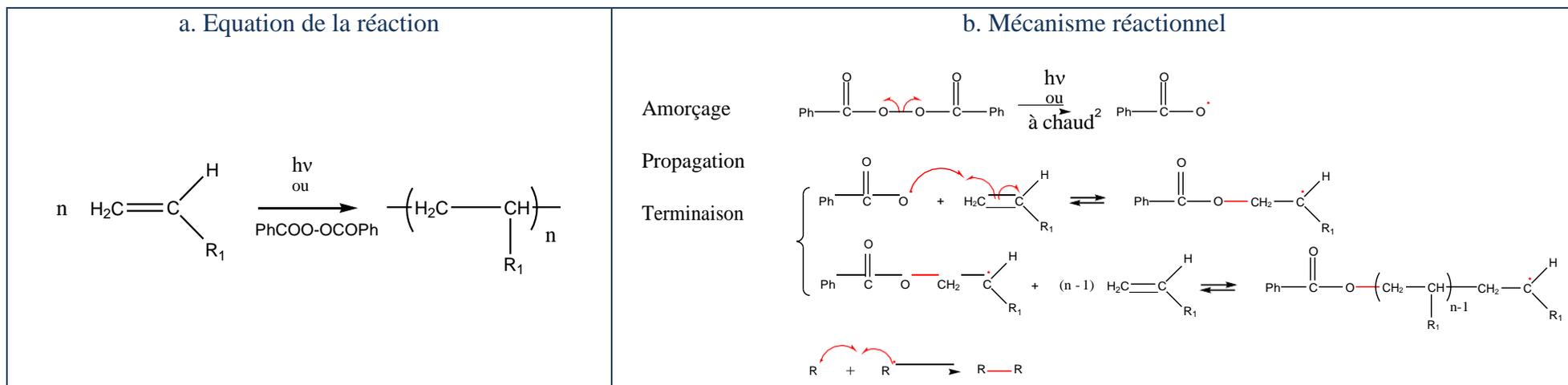
Réactif contenant le site électrophile	Nom ou famille du réactif contenant le site électrophile	Exemple de catalyseur	Produit majoritaire formé	Famille du produit formé	Régiosélectivité	Aspect stéréochimique
$\delta^+$ H-X X (Cl, Br, I)	Halogénure d'hydrogène		 (R <sub>1</sub> et R <sub>2</sub> sont plus électrodonneurs que R <sub>3</sub> et R <sub>4</sub> )	Halogénoalcane	Régiosélectivité Règle de Markovnikov (X se fixe sur le carbone issu du carbocation le plus stable)	Non stéréospécifique
$\delta^+$ H-OH	Eau	H <sup>+</sup>	 (R <sub>1</sub> et R <sub>2</sub> sont plus électrodonneurs que R <sub>3</sub> et R <sub>4</sub> )	Alcool	Régiosélectivité Règle de Markovnikov (OH se fixe sur le carbone issu du carbocation le plus stable)	Non stéréospécifique

## b. Stéréospécifique



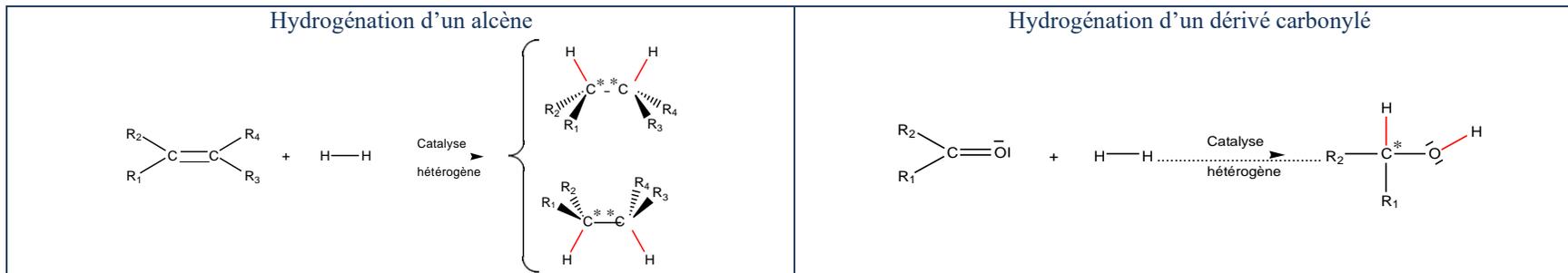
Réactif avec site électrophile	Nom ou famille du réactif avec site électrophile	Produits formés après hydrolyse acide	Famille du produit formé	Mode d'addition	Oxydo - réduction	Régiosélectivité	Aspect stéréochimique
$\delta^+$ Br-Br (moment dipolaire induit)	Dibrome	50 %	$\alpha$ -dibromoalcane	Anti	Oxydation d'un alcène en dihalogénoalcane	Non régiosélective	Stéréospécifique
$\delta^+$ Br-OH	Acide hypobromeux	produits majoritaires	$\alpha$ -bromoalcool	Anti	Oxydation d'un alcène en $\alpha$ -bromoalcool	Régiosélective (OH se fixe préférentiellement sur le carbone de l'alcène qui porte le plus de groupement donneur ( $R_1$ et $R_2$ ici))	Stéréospécifique
$\text{RCO}_3\text{H}$ puis hydrolyse acide ou basique	Peracide	50 %	$\alpha$ -diol	Anti	Oxydation d'un alcène en $\alpha$ -diol	Non régiosélective	Stéréospécifique
$\text{KMnO}_4$ dilué puis hydrolyse acide	Permanganate de potassium	50 %	$\alpha$ -diol	Syn	Oxydation d'un alcène en $\alpha$ -diol	Non régiosélective	Stéréospécifique

## B. Addition radicalaire



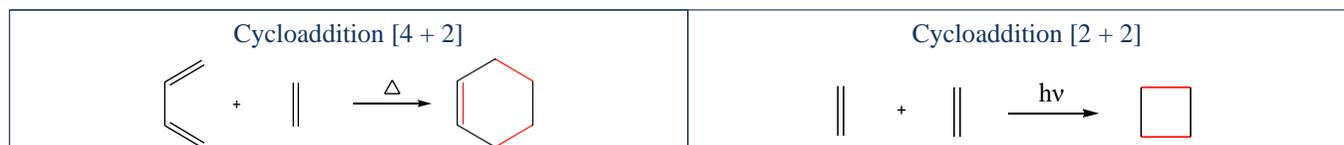
Monomère	Nom du monomère	Exemple de catalyseur	Produit Macromolécule formée	Nom du produit formé
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	Ethylène	Peroxyde de benzoyle	$\left( \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \right)_n$	Polyéthylène (PE)
$\text{H}_2\text{C}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{H}$	Propène	Peroxyde de benzoyle	$\left( \text{H}_2\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \right)_n$	Polypropène (PP)
$\text{H}_2\text{C}=\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}\text{H}$	Styrène	Peroxyde de benzoyle	$\left( \text{H}_2\text{C}-\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}} \right)_n$	Polystyrène (PS)
$\text{H}_2\text{C}=\underset{\text{Cl}}{\text{C}}\text{H}$	Chlorure de vinyle	Peroxyde de benzoyle	$\left( \text{H}_2\text{C}-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}} \right)_n$	Polychlorure de vinyle (PVC)

### C. Addition catalysée par des métaux de transition



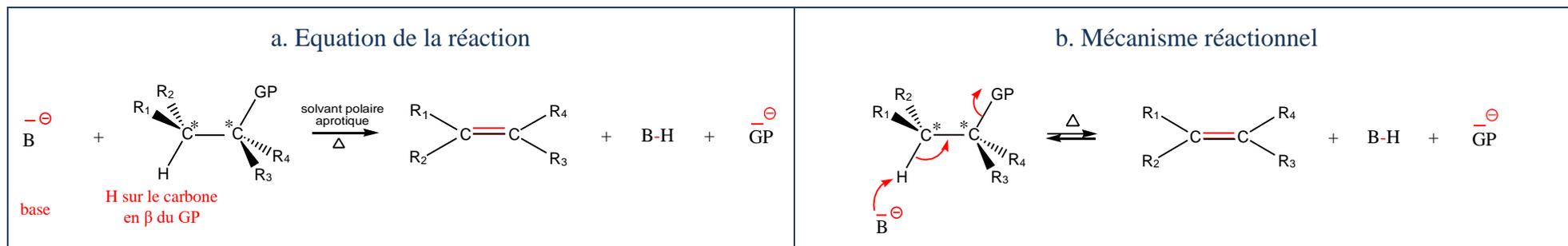
Substrat	Nom du substrat	Réactif	Nom du réactif	Exemples de catalyseurs	Produit formé	Famille du produit formé	Mode d'addition	Oxydo - réduction	Aspect stéréochimique
	Alcène	H <sub>2</sub> (g)	Dihydrogène	Ni <sub>(s)</sub> , Pd <sub>(s)</sub> , Pt <sub>(s)</sub> ou oxydes métalliques		Alcane	Syn	Réduction d'un alcène en alcane	Stéréospécifique
	Cétone	H <sub>2</sub> (g)	Dihydrogène	Ni <sub>(s)</sub> , Pd <sub>(s)</sub> , Pt <sub>(s)</sub> ou oxydes métalliques		Alcool II <sup>aire</sup>	Syn	Réduction d'une cétone en alcool II <sup>aire</sup>	Non stéréospécifique
	Aldéhyde	H <sub>2</sub> (g)	Dihydrogène	Ni <sub>(s)</sub> , Pd <sub>(s)</sub> , Pt <sub>(s)</sub> ou oxydes métalliques		Alcool I <sup>aire</sup>	Syn	Réduction d'un aldéhyde en alcool I <sup>aire</sup>	Non stéréospécifique

### C. Cycloaddition



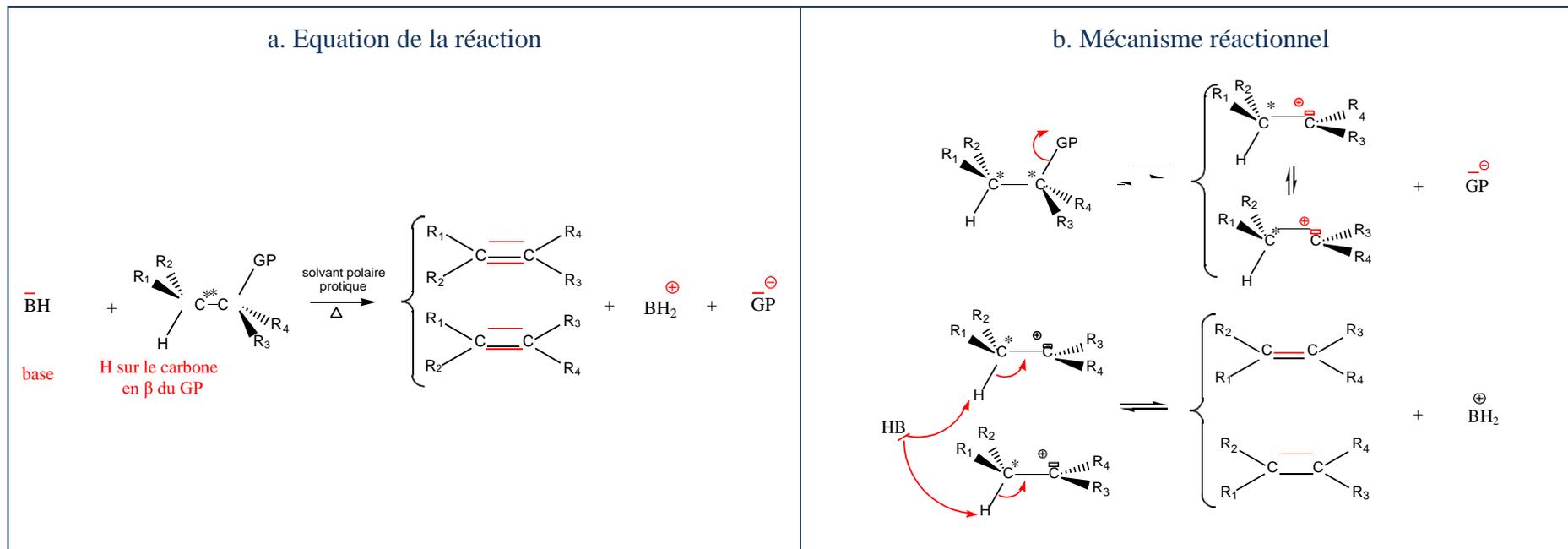
## VIII. Élimination

### A. Cinétique d'ordre 2 : E2



Groupe partant (nucléofuge) GP ou GP <sup>+</sup>	Famille ou nom du composé R-GP ou R-GP <sup>+</sup>	Classe du carbone relié au nucléofuge GP	Nature de la base	Famille du produit formé	Régiosélectivité	Aspect stéréochimique
X : Cl, Br, I	Halogénoalcane	I <sup>aire</sup> ou II <sup>aire</sup>	Base forte	Alcène	Régiosélectivité de Zaitsev (on forme majoritairement l'alcène le plus substitué par des groupements donneurs)	Stéréospécifique
O-Ts	Tosylate d'alkyle (obtenu par tosylation d'un alcool avec Ts-Cl)	I <sup>aire</sup> ou II <sup>aire</sup>	Base forte	Alcène	Régiosélectivité de Zaitsev	Stéréospécifique
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Sel d'ammonium quaternaire (obtenu par alkylation d'une amine avec CH <sub>3</sub> -I)	I <sup>aire</sup> ou II <sup>aire</sup>	Base forte	Alcène	Régiosélectivité d'Hofmann (on forme majoritairement l'alcène le moins substitué par des groupements donneurs)	Stéréospécifique
S(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Sel de sulfonium (obtenu par alkylation d'un thiol avec CH <sub>3</sub> -I)	I <sup>aire</sup> ou II <sup>aire</sup>	Base forte	Alcène	Régiosélectivité d'Hofmann	Stéréospécifique

## B. Cinétique d'ordre 1 : E1



Groupe partant (nucléofuge) GP ou GP <sup>+</sup>	Famille ou nom du composé R-GP ou R-GP <sup>+</sup>	Classe du carbone relié au nucléofuge GP	Nature ou nom de la base	Exemple de catalyseur	Famille du produit formé	Régiosélectivité	Aspect stéréochimique
X : Cl, Br, I	Halogénoalcane	II <sup>aire</sup> ou III <sup>aire</sup>	Base faible		Alcène (si mélange Z + E alors % (E) > % (Z))	Régiosélectivité de Zaitsev (on forme majoritairement l'alcène le plus substitué par des groupements donneurs)	Non stéréospécifique
OH <sub>2</sub>	Sel d'oxonium (obtenu par protonation d'un alcool en milieu acide)	II <sup>aire</sup> ou III <sup>aire</sup>	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Alcène (si mélange Z + E alors % (E) > % (Z))	Régiosélectivité de Zaitsev (on forme majoritairement l'alcène le plus substitué par des groupements donneurs)	Non stéréospécifique

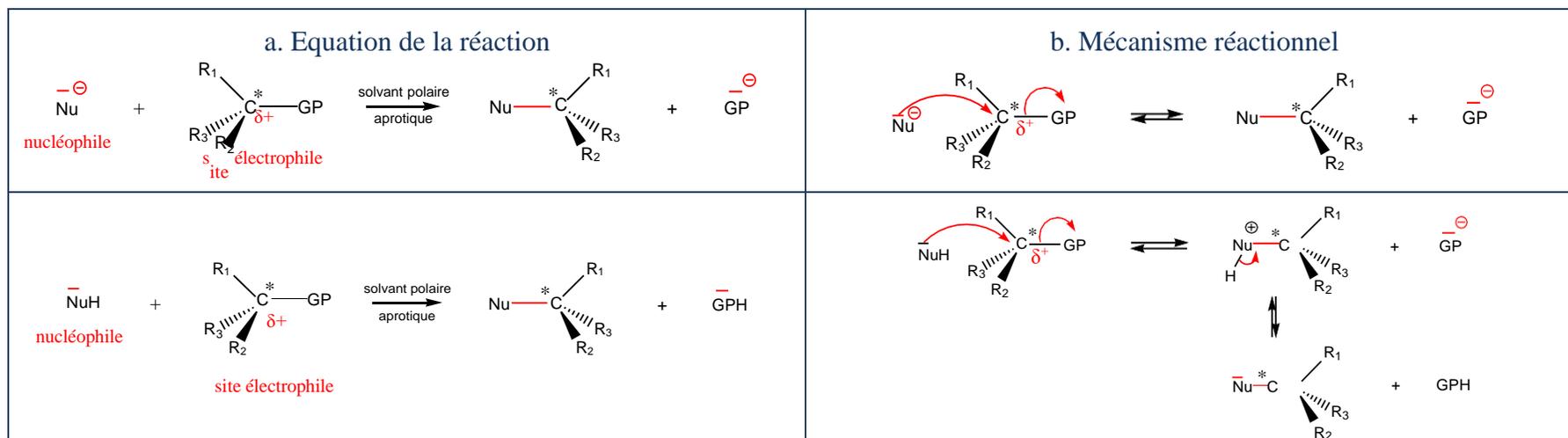
### C. Déshydrogénation avec métaux ou oxydes métalliques



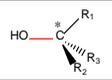
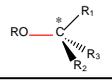
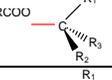
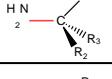
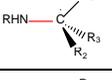
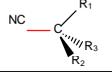
Substrat	Famille ou nom du substrat	Exemples de réactifs	Exemples de catalyseurs	Famille du produit formé	Produit formé	Oxydo-reduction
$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \\  & \diagdown & / \\  & \text{CH} - \text{OH} & \\  & / & \\  \text{R}_2 & &   \end{array}  $	Alcool II <sup>aire</sup>	Réactif de Dess-Martin		$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \\  & \diagdown & / \\  & \text{C} = \text{O} & \\  & / & \\  \text{R}_2 & &   \end{array}  $	Cétone	Oxydation d'un alcool secondaire en cétone
$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \\  & \diagdown & / \\  & \text{H}_2\text{C} - \text{OH} & \\  & / & \\  & &   \end{array}  $	Alcool I <sup>aire</sup>	Réactif de Dess-Martin		$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \\  & \diagdown & / \\  & \text{C} = \text{O} & \\  & / & \\  \text{H} & &   \end{array}  $	Aldéhyde	Oxydation d'un alcool I <sup>aire</sup> en aldéhyde
$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \text{R}_4 \\  & \diagdown & / \\  & \text{CH} - \text{CH} & \\  & / & \diagdown \\  \text{R}_2 & & \text{R}_3  \end{array}  $	Alcane		Ni <sub>(s)</sub> , Pd <sub>(s)</sub> , Pt <sub>(s)</sub> ou oxydes métalliques	$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \text{R}_4 \\  & \diagdown & / \\  & \text{C} = \text{C} & \\  & / & \diagdown \\  \text{R}_2 & & \text{R}_3  \end{array}  $	Alcène	
$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \\  & \diagdown & / \\  & \text{CH} - \text{OH} & \\  & / & \\  \text{R}_2 & &   \end{array}  $	Alcool II <sup>aire</sup>			$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \\  & \diagdown & / \\  & \text{C} = \text{O} & \\  & / & \\  \text{R}_2 & &   \end{array}  $	Cétone	Oxydation d'un alcool secondaire en cétone
$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \\  & \diagdown & / \\  & \text{H}_2\text{C} - \text{OH} & \\  & / & \\  & &   \end{array}  $	Alcool I <sup>aire</sup>			$  \begin{array}{ccc}  \text{R}_1 & & \\  & \diagdown & / \\  & \text{C} = \text{O} & \\  & / & \\  \text{H} & &   \end{array}  $	Aldéhyde	Oxydation d'un alcool I <sup>aire</sup> en aldéhyde

## IX. Substitution

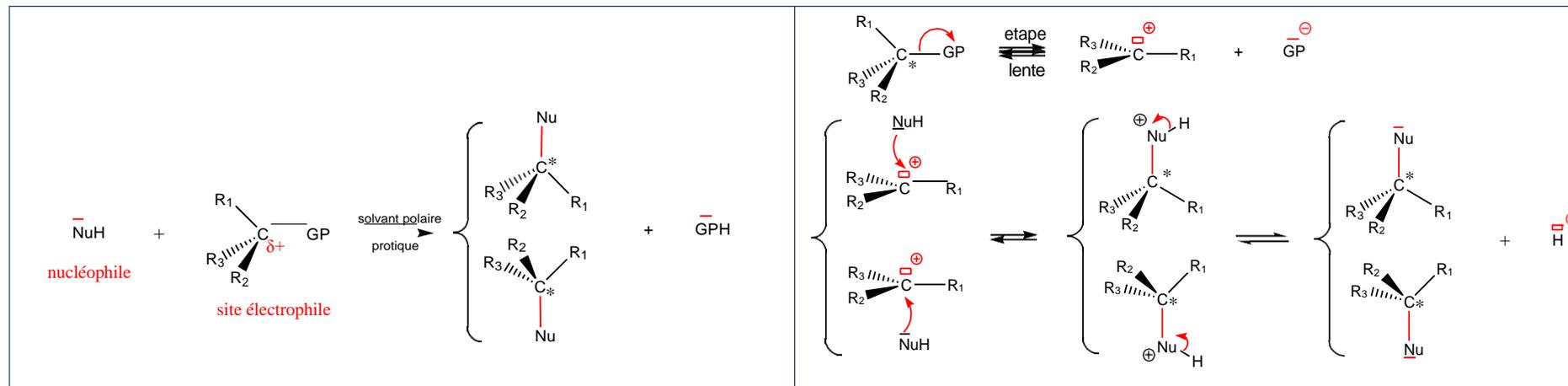
### A. Substitution nucléophile



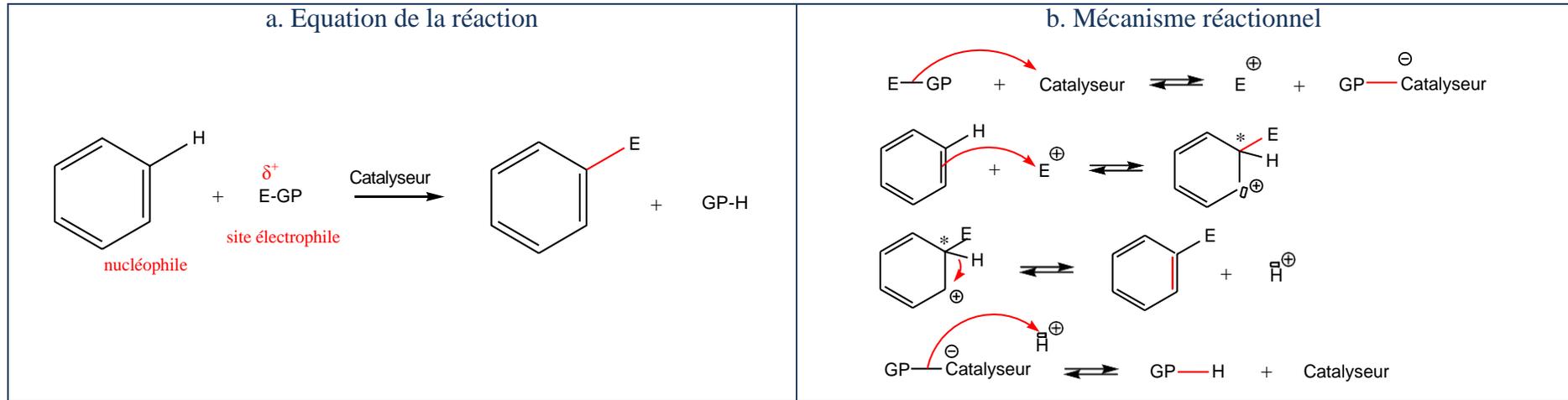
### 1. Cinétique d'ordre 2 : S<sub>N</sub>2

Groupe partant (nucléofuge) GP	Famille ou nom du composé R-GP	Classe du carbone relié au nucléofuge	Nature du nucléophile Nu <sup>-</sup> ou NuH	Famille du produit formé	Approche du nucléophile	Aspect stéréochimique
X : Cl, Br, I  OTs	Halogénoalcane  Tosylate d'alkyle	I <sup>aire</sup> ou II <sup>aire</sup>	OH <sup>-</sup> ou H <sub>2</sub> O	Alcool 	Approche en anti (à l'opposé de la liaison C-GP)	Stéréospécifique
			RO <sup>-</sup> ou ROH	Ether-oxyde 		
			RCOO <sup>-</sup> ou RCOOH	Ester 		
			NH <sub>2</sub> <sup>-</sup> ou NH <sub>3</sub>	Amine I <sup>aire</sup> 		
			RNH <sup>-</sup> ou RNH <sub>2</sub>	Amine II <sup>aire</sup> 		
			N≡C <sup>-</sup>	Nitrile 		

## 2. Cinétique d'ordre 1 : S<sub>N</sub>1



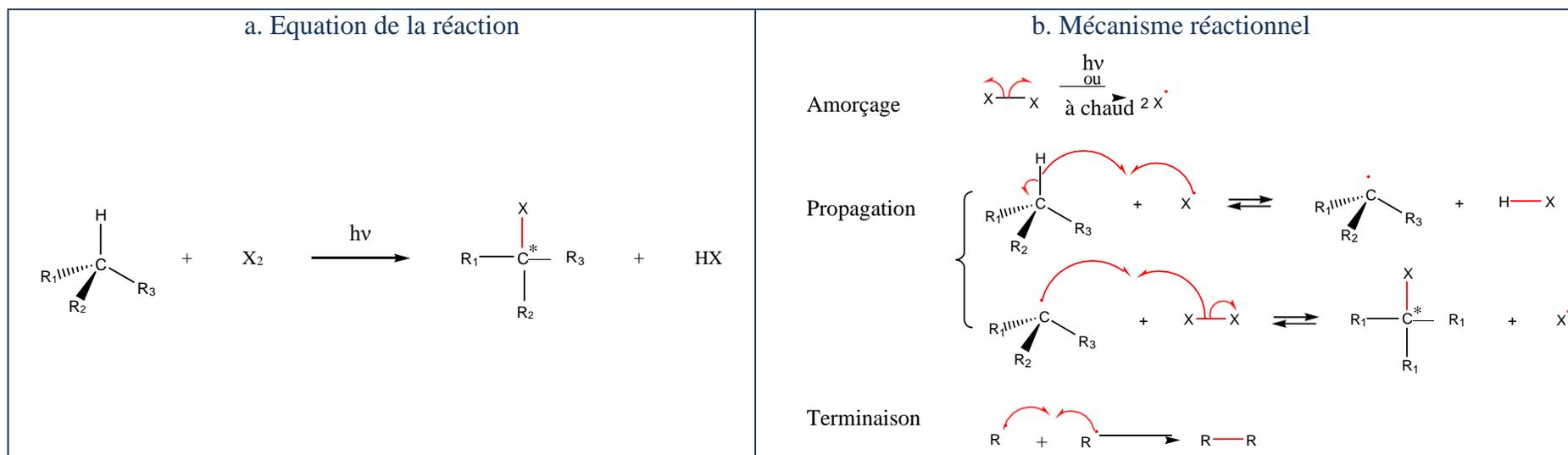
Groupe partant (nucléofuge) GP ou GP <sup>+</sup>	Famille ou nom du composé R-GP ou R-GP <sup>+</sup>	Classe du carbone relié au nucléofuge	Nature du nucléophile Nu <sup>-</sup> ou NuH	Famille du produit formé	Approche du nucléophile	Aspect stéréochimique	
X : Cl, Br, I  OTs  OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Halogénoalcane  Tosylate d'alkyle  Sel d'oxonium	II <sup>aire</sup> ou III <sup>aire</sup>	H <sub>2</sub> O	Alcool		Attaque équiprobable au dessus et en dessous du plan du carbocation	Non Stéréospécifique
			ROH	Ether-oxyde			
			RCOO <sup>-</sup> ou RCOOH	Ester			
			NH <sub>3</sub>	Amine I <sup>aire</sup>			
			RNH <sub>2</sub>	Amine II <sup>aire</sup>			
			N≡C <sup>-</sup>	Nitrile			



### Substitution électrophile aromatique

Réactif	E-GP	Nom du réactif	Nom de la réaction	Exemples de catalyseur	Activation de l'électrophile « E <sup>+</sup> »	Produit formé	Aspect stéréochimique
Cl <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> (moment dipolaire instantané)	Cl-Cl Br-Br δ <sup>+</sup>	Dichlore Dibrome	Chloration Bromation	AlCl <sub>3</sub> FeBr <sub>3</sub>	Cl <sub>2</sub> + AlCl <sub>3</sub> → Cl <sup>+</sup> + AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> Br <sub>2</sub> + FeBr <sub>3</sub> → Br <sup>+</sup> + FeBr <sub>4</sub> <sup>-</sup>	 X : Cl, Br	Non stéréospécifique
HNO <sub>3</sub>	O <sub>2</sub> N-OH δ <sup>+</sup>	Acide nitrique	Nitration	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	HNO <sub>3</sub> + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> → NO <sub>2</sub> <sup>+</sup> + HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O		Non stéréospécifique
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	HO <sub>3</sub> S-OH δ <sup>+</sup>	Acide sulfurique	Sulfonation	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> → HO <sub>3</sub> S <sup>+</sup> + HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O		Non stéréospécifique
RCI	R-Cl δ <sup>+</sup>	Halogénure d'alkyle	Alkylation de Friedel et Crafts	AlCl <sub>3</sub>	R-Cl + AlCl <sub>3</sub> → R <sup>+</sup> + AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup>		Non stéréospécifique
RCOCl	 δ <sup>+</sup>	Chlorure d'acide	Acylation de Friedel et Crafts	AlCl <sub>3</sub>	 + AlCl <sub>3</sub> → + AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup>		Non stéréospécifique

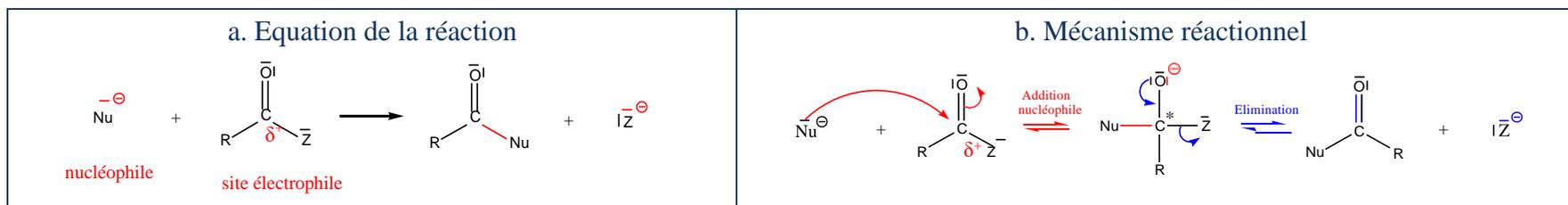
## C. Substitution radicalaire



Réactif X <sub>2</sub>	Nom du réactif	Nom de la réaction	Produit formé	Famille du produit formé	Régiosélectivité	Oxydo - réduction	Aspect stéréochimique
Cl <sub>2</sub>	Dichlore	Chloration		Chloroalcane	Cl <sub>2</sub> est peu sélectif : Cl peut substituer des atomes d'hydrogène portés par des atomes de carbone I <sup>aire</sup> , II <sup>aire</sup> ou III <sup>aire</sup>	Oxydation d'un alcane en chloroalcane	Non stéréospécifique
Br <sub>2</sub>	Dibrome	Bromation		Bromoalcane	Br <sub>2</sub> est sélectif : Br ne peut substituer que des atomes d'hydrogène portés par des atomes de carbone reliés à des groupes donneurs	Oxydation d'un alcane en bromoalcane	Non stéréospécifique

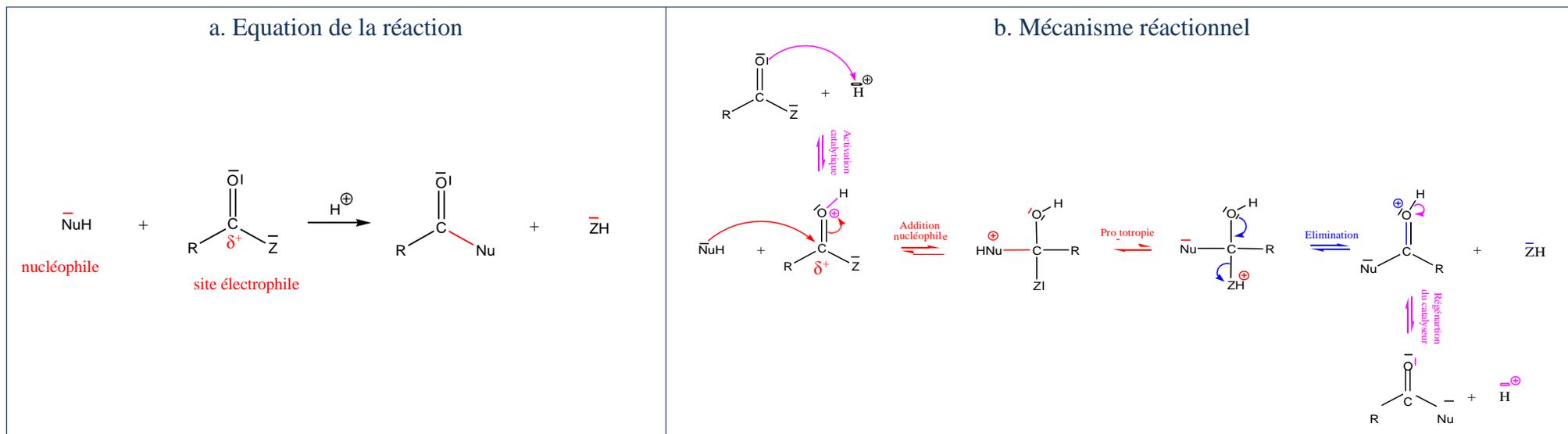
## D. Substitution sur les acides et les dérivés d'acides

### 1. Sans activation du site électrophile



Réactif avec site électrophile	Famille du réactif avec site électrophile	Nucléophile Nu <sup>-</sup> ou NuH	Nom ou famille du nucléophile	Produit formé	Famille du produit formé	Aspect stéréochimique
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$  $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	Chlorure d'acyle	HO <sup>-</sup>	Ion hydroxyde	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^-$	Carboxylate	Non stéréospécifique
		H <sub>2</sub> O	Eau	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	Acide carboxylique	Non stéréospécifique
	Anhydride d'acide	R'O <sup>-</sup> ROH	Alcoolate Alcool	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$	Ester	Non stéréospécifique
		R'R''N <sup>-</sup> R'R''NH	Amidure Amine	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NRR}'$	Amide	Non stéréospécifique
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_2$	Ester	HO <sup>-</sup>	Ion hydroxyde	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^-$	Carboxylate	Non stéréospécifique
		R'O <sup>-</sup>	Alcoolate	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}'$	Ester	Non stéréospécifique
		R'R''N <sup>-</sup>	Amidure	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NRR}'$	Amide	Non stéréospécifique

## 2. Activation du site électrophile



Réactif avec site électrophile	Famille du réactif avec site électrophile	Nucléophile Nu <sup>-</sup> ou NuH	Nom ou Famille du nucléophile	Exemple de catalyseur	Produit formé	Famille du produit formé	Aspect stéréochimique
	Acide carboxylique	R'OH	Alcool	H <sup>+</sup>		Ester	Non stéréospécifique
		R'R''NH	Amine	H <sup>+</sup>		Amide	Non stéréospécifique
	Ester	H <sub>2</sub> O	Eau	H <sup>+</sup>		Acide carboxylique	Non stéréospécifique
		R'R''NH	Amine	H <sup>+</sup>		Amide	Non stéréospécifique
	Amide	H <sub>2</sub> O	Eau	H <sup>+</sup>		Acide carboxylique	Non stéréospécifique
		R'OH	Alcool	H <sup>+</sup>		Ester	Non stéréospécifique

## X. Lexique

- Acide de Bronsted : espèce susceptible de céder un ou plusieurs ions hydrogène  $H^+$ . L'acidité est un concept thermodynamique.
- Base de Bronsted : espèce susceptible de capter un ou plusieurs ions hydrogène  $H^+$ . La basicité est un concept thermodynamique.
- Catalyseur : espèce chimique qui diminue le temps d'une réaction et qui n'intervient pas dans le bilan réactionnel.
- Electrophile : espèce qui présente un site déficitaire en électrons ou une charge partielle positive. L'électrophilie est un concept cinétique.
- Nucléophile : espèce qui présente un site avec un excédent d'électrons ou une charge partielle négative. La nucléophilie est un concept cinétique.
- Oxydant : espèce susceptible de capter un ou plusieurs électron(s).
- Oxydation : réaction qui conduit à l'augmentation du nombre d'oxydation de l'atome oxydé.
- Réducteur : espèce susceptible de céder un ou plusieurs électrons(s)
- Réduction : réaction qui conduit à la diminution du nombre d'oxydation de l'atome réduit.
- Réaction stéréosélective : réaction conduisant à un mélange de stéréoisomères dont l'un d'entre eux est majoritaire.
- Réaction stéréospécifique : réaction qui conduit à un ou plusieurs produits dont la stéréochimie est directement liée à celle du réactif.
- Réaction régiosélective : réaction conduisant à un mélange d'isomères de position dont l'un d'entre eux est majoritaire.
- Solvant protogène : solvant contenant un atome d'hydrogène relié à un atome d'oxygène ou d'azote (eau, alcools, acides carboxyliques, amines I<sup>aires</sup> ou II<sup>aires</sup> ...)
- Solvant protophile : solvant capable d'accepter un ou plusieurs protons d'une espèce dissoute.
- Solvant polaire : solvant doté d'un moment dipolaire permanent (eau, alcools, acides carboxyliques, cétones, éther-oxydes ...)
- Solvant apolaire : solvant dont le moment dipolaire est nul ou quasi-nul (hydrocarbures ...)

Il est possible d'envisager, lors de l'enseignement de la partie synthèse, de faire constituer une "réactiothèque" par les élèves. Construites par les étudiants au cours de la formation et mises à leur disposition durant certaines évaluations, les données figurant dans la réactiothèque (document personnel, comme le cahier de laboratoire) sont issues de l'exploitation de données expérimentales sur un choix ciblé de réactions étudiées, extraites elles-mêmes de publications ou des séances de synthèse organique effectuées au laboratoire. La réactiothèque est complétée au fur et à mesure de la formation, durant les deux ans. Elle constitue un support riche et complet de données exploitables, et dans une certaine mesure, transposables.

## 1. Exemple de structure des rubriques

Exemple de la réactiothèque employée à l'ENCPB depuis plusieurs années. Elle est construite et complétée au fur et à mesure de la formation, par l'étudiant.

Nom de la réaction	Schéma de synthèse / équation de réaction	Catégorie de réaction	Conditions expérimentales	Informations diverses / mécanistiques / stéréochimiques / sélectivité / contrôle

## 2. Exemples de contenus

Nom de la réaction	Schéma de synthèse / équation de réaction	Catégorie de réaction	Conditions expérimentales	Informations diverses / mécanistiques / stéréochimiques / sélectivité / contrôle
2. Réaction de Diels-Alder		[Cyclo]addition	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction entre un diène et un diénophile</li> <li>- Chauffage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vu en TPO18</li> <li>- Illustrer par le mécanisme</li> <li>- Règle de l'endo</li> <li>- Approche orbitalaire</li> <li>- Souvent favorisée quand le diénophile est substitué par des groupes activants</li> </ul>
3. Nitration aromatique		Substitution "aromatique"	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Milieu très acide : HNO<sub>3</sub> ou mélange HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vu en TPO13.</li> <li>- Possibilité de réduction</li> <li>- Intermédiaire de Wheland.</li> <li>- Mécanisme se terminant par une réaromatisation.</li> </ul>
5. R. de Grignard (organomagnésien)		Addition	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Synthèse du RMgX <i>in situ</i> dans l'éther (RX + Mg <math>\rightleftharpoons</math> RMgX)</li> <li>- Milieu sec</li> <li>- Sensibilité aux protons labiles, à H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>.</li> <li>- Une étape d'hydrolyse est nécessaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vu en TPO10.</li> <li>- Possibilité de double addition si présence d'un bon groupe partant (si R ou Ré n'est pas un groupe hydrogénocarboné).</li> </ul>

7. Synthèse d'esters	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{X} \end{array} + \text{R}'-\text{OH} \xrightarrow{\text{cat.}} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}' \\ \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}' \end{array} + \text{H}_2\text{O} \quad + \text{HX}$	Substitution	- Milieu acide et chauffage	Mécanisme par addition-élimination Rendement médiocre dans le cas des alcools : nécessité de mettre en place des déplacements d'équilibres.
8. Oxydation en acide carboxylique ou en cétone	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}' \end{array} \xrightarrow{[\text{Ox}]} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'' \end{array}$	Oxydation	- Oxydants forts, comme les ions dichromate, permanganate, eau de Javel	Voir TPO 12 Possibilité en micro-onde en phase sèche.
9. Oxydation en aldéhyde	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH} \xrightarrow{[\text{Ox}]} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$	Oxydation douce	Oxydant moins « forts », comme CrO <sub>3</sub> /pyridine/DCM (PDC) Dess-Martin (periodinane), Swern (DMSO ; chlorure d'oxalyle)	

Il peut être demandé aux étudiants de sous-classer dans un deuxième temps, sous forme de cahier, les différentes pages, avec un sommaire, comme celui-ci :

## 1. Aménagement de structure

### Rupture de chaîne

Ozonolyse ; Oxydation avec rupture de liaison ; ...

### Transposition

Isomérisation ; ...

### Formations de cycles

Diels-Alder ; ...

### Augmentation de chaîne

Aldolisation/cétolisation ; synthèse malonique ; réaction de Wittig ; métathèse ; ...

## 2. Aménagement de fonction

### Aménagement avec invariance de l'insaturation

#### Réactions de substitutions

Estérification ; S<sub>N</sub> ; S<sub>E</sub>Ar ; réaction haloforme ; ...

#### Réactions A/B

...

#### Réactions d'insertion

Formations d'organomagnésiens ; ...

### Augmentation de l'insaturation

#### Réactions d'éliminations

Formation d'alcènes ; ...

#### Réactions d'oxydation

##### a. Oxydation d'alcools

Ménagées ; non ménagées ; ...

##### b. Oxydation ménagée

Alcool en aldéhyde ; ...

### Diminution de l'insaturation

#### Réactions d'additions sur les espèces hydrogénocarbonées

Dihydroxylation stéréosélectives ; hydratations régiosélectives ; hydrogénéohalogénéation régiosélectives ; dihalogénéation ; dihydrogénation ; époxydation ; réduction par les ions hydrure ; autres réductions ; réaction de Grignard ; ...

### Stratégie de synthèse : protection/déprotection

De groupes hydroxyle ; de groupes amino ; de groupes carbonyle ; ...

## C. Techniques expérimentales à maîtriser en synthèse en fin de S2

Un technicien supérieur, dans l'exercice de son métier en laboratoire, met en œuvre des démarches scientifiques à fortes composantes expérimentales. Il est autonome sur le choix et la mise en œuvre de techniques afin de préparer et de réaliser une synthèse, ainsi que de suivre d'une synthèse ou d'une extraction, de caractériser un composé et de contrôler sa pureté.

Sur les deux années d'enseignement du module synthèse, l'objectif visé est également de développer l'adaptabilité et la capacité de travailler en équipe ; les activités proposées au laboratoire ou en classe doivent donc favoriser la démarche active de l'étudiant en interaction avec ses pairs.

Il paraît alors judicieux de former l'étudiant de manière progressive et que l'apprentissage des techniques expérimentales soit bien engagé tout au long de la première année.

*Extrait du référentiel du BTS*

### **S6 : Synthèse chimique**

L'étudiant doit être en mesure :

- d'identifier ou adapter le matériel nécessaire à la transformation à réaliser.
- de rechercher les consignes de sécurité et les données physicochimiques des différentes espèces chimiques mises en jeu.
- de réaliser un protocole au laboratoire en respectant les règles de sécurité.
- de mettre en œuvre des méthodes permettant de suivre qualitativement ou quantitativement l'avancement d'une réaction au cours d'une transformation.
- de choisir des conditions expérimentales pour isoler une espèce chimique par précipitation.
- de mettre en œuvre une extraction au laboratoire en respectant les règles de sécurité.
- en respectant les règles de sécurité, de mettre en œuvre, à l'aide de données physicochimiques, un protocole de distillation à pression normale ou réduite, de recristallisation et de séparation par chromatographie sur colonne.
- de mettre en œuvre une ou plusieurs technique(s) d'analyse pour suivre l'évolution d'une transformation, caractériser un produit formé et contrôler la pureté du produit synthétisé.

La liste non exhaustive proposée ci-après permettra au futur technicien supérieur de travailler dans un laboratoire. Elle rassemble, en outre, l'ensemble des techniques susceptibles d'être évaluées au cours du CCF 1 (module Synthèse).

- \* Choix de verrerie
- \* Prélèvement d'un solide en respectant les consignes de sécurité
- \* Prélèvement d'un liquide en respectant les consignes de sécurité
- \* Montage à reflux avec contrôle de température, addition contrôlée d'un réactif, piège à gaz
- \* Suivi de l'avancement de la réaction par CCM, IR ...
- \* Montage d'hydro-distillation
- \* Montage d'entraînement azéotropique
- \* Extraction liquide-liquide à l'aide d'une ampoule à décanter - relargage
- \* Lavages d'une phase liquide organique avec choix de la solution aqueuse à l'aide d'une ampoule à décanter – contrôle de la fin des lavages
- \* Filtration et lavages d'un solide sur Buchner – contrôle de la fin des lavages
- \* Filtration par gravité
- \* Séchage d'un liquide
- \* Séchage d'un solide
- \* Evaporation d'un solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif
- \* Réalisation d'une purification par distillation
- \* Réalisation d'une purification par recristallisation (choix du ou des solvant(s) de recristallisation)
- \* Réalisation d'une CCM (choix des dépôts, de l'éluant et de la révélation)
- \* Réalisation d'un spectre IR d'un solide et d'un liquide avec mise en route, maintenance légère, réglages, utilisation du spectromètre à des fins qualitatives et quantitatives
- \* Etalonnage d'un réfractomètre et mesure d'un indice de réfraction
- \* Mesure d'une température de fusion et d'ébullition
- \* Analyse d'un produit en CPG avec mise en route, maintenance légère, réglages, et utilisation de l'appareil CPG à des fins qualitatives et quantitatives
- \* Analyse d'un produit en CLHP avec mise en route, maintenance légère, réglages, et utilisation de l'appareil CLHP à des fins qualitatives et quantitatives
- \* Gestion des risques, des manipulations et propreté de l'espace de travail
- \* Gestion des déchets

