

Stratégies en synthèse organique

Bibliographie:

- Physique-Chimie [Terme S] SIRIUS chap. 24 & 25
- Sciences Physiques et chimiques [Terme ST2S] chap 8 & 9
- L'épreuve de TP à l'oral de concours sujet 10. p. 117

Pré-requis:

- | | |
|--|-----------------------------|
| - acide aminé | - techniques expérimentales |
| - notion de nucléophilie/électrophilie | - mécanisme |
| - acide/base | - solubilité |

Plan:

I. Présentation de la Synthèse : ELABORER une stratégie

1. Rappel sur les acides aminés
2. Fonction amide et liaison peptidique
3. Schéma de la synthèse

II. Réalisation d'une étape de la synthèse : COMPRENDRE la stratégie

1. Réflexion théorique
2. Transformation
3. Isolation
4. Purification et caractérisation

III. Suite et fin de la synthèse : RECAPITULER la stratégie

1. Activation de la f° carboxylique
2. Couplage peptidique
3. BIAN.

Introduction

- + On sait même aveuglément un protocole expérimental. Dans les nouveaux programmes, on insiste beaucoup pour que la [élève] propose un protocole. Avant d'être capable de lire de bout en bout tout le protocole, on peut commencer par décrire des protocoles existants pour le comprendre et les justifier.

Objectif 1 : PRENDRE DU RECUL
• DÉGAGER LES GRANDES ÉTAPES

- * réflexion théorique avant de commencer
- * brève fonction des réactifs
- * isolation et purification du produit
- * caractérisation, contrôle de pureté, rendement.

- + On va se placer dans le **CADRE** de la [synthèse peptidique] qui va constituer le fil rouge de cette leçon.

Objectif 2 : JUSTIFIER LA PERTINENCE DES CHOIX EXPERIMENTAUX (STRATÉGIE, DANS CETTE SYNTHÈSE

ult : 2 objectifs pédagogiques dans cette leçon, 2 messages à faire passer :

1. Structure de la synthèse

2. Choix stratégique à discuter.

Problématique :

Dans le cadre de la [SYNTHÈSE PEPTIDIQUE] dont on s'attachera à mettre en valeur les [ÉTAPES] quelles [STRATÉGIES] le chimiste doit-il adopter pour arriver à ses fins ?

Petit bla bla introductif:

Maintenant que le cadre est posé, précisons ce que nous entendons par **stratégique**.

- type de réaction (influence de T, catalyseur, ...)
- sécurité
- coût

spécifiquement
discutés
dans cette
leçon.

- paramètres expérimentaux (solvant, T, pH...)
- choix du montage
- ordre des étapes
- ...

→ les autres points pourront être abordés à l'occasion de réflexion sur l'optimisation de processus de synthèse, sur la chimie verte, ou l'optimisation de cinétique de réaction par exemple...

Partie I: présentation de la Synthèse - élaborer une stratégie

I.1) Rappel sur les acides aminés

- L'acide aminé a déjà été vu dans la leçon sur les molécules de la santé.

Rappelons toutefois quelques uns de ses propriétés.

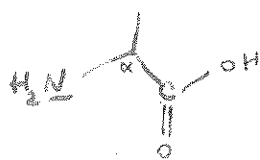
def:

un acide aminé est un composé chimique possédant à la fois une fonction acide carboxylique et une fonction amine.

→ il est dit α -aminé si la fonction amine est en α de la fonction carboxylique.

exemple :

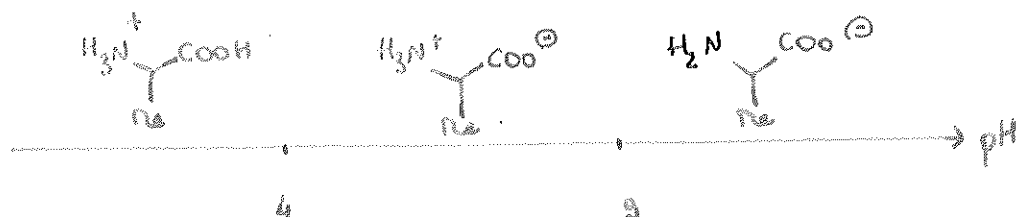
alanine.



Propriétés :

A/B :

En solution la molécule d'alanine existe sous différentes formes en fonction du pH car elle porte deux fonctions qui ont des propriétés acido-basiques.



conclusion: on voit ici que le pH va être un paramètre essentiel de cette synthèse car il permet de contrôler la forme de la molécule en solution.

nucleophile / electrophile

- L'atome d'azote possède un doublet non liant qui lui confère un caractère NUCLEOPHILE.

→ toutefois si il est sous forme de sel d'ammonium le doublet n'est pas disponible.

⇒ il faut donc passer en milieu basique pour Activer LA NUCLEOPHILIE DE L'AMINE

• L'atome de carbone qui porte la fonction carboxylique est ELECTROPHILE.

→ toutefois, pour être suffisamment réactif, il faut Activer L'ELECTROPHILIE DU CARBONE

par exemple en remplaçant le H acide par un groupe activant.

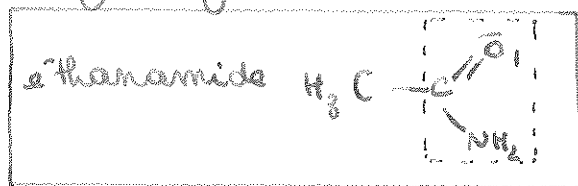
transition : on vient de mettre en évidence deux grandes propriétés des acides aminés qui se traduisent par des considérations stratégiques en terme de protocole :

- attention au pH
- attention à activer les fonctions

I.2) Amide - liaison peptidique

• Le groupe amide dérive de l'acide carboxylique, dans lequel le groupe hydroxyle est remplacé par un groupe amino.

exemple:



on donne le nom de **LIAISON PEPTIDIQUE** à la liaison encadrée.

• Objectif de la SYNTHÈSE PEPTIDIQUE.

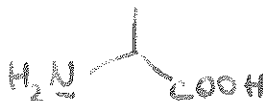
créer une liaison peptidique entre deux acides aminés

Q°: quels sont-ils nos réactifs ?

glycine

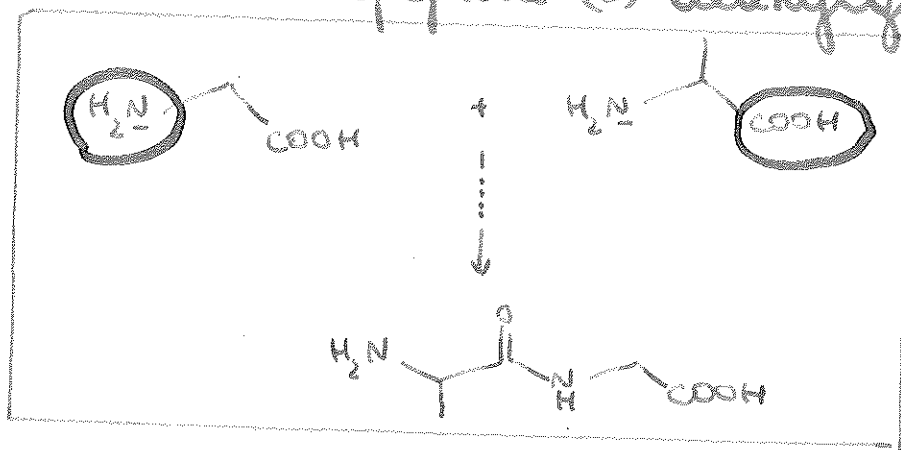


alanine



Q°: que désire-t-on ?

créer une liaison entre la fonction acide carboxylique de l'ALANINE et la fonction amine de la GLYCINE pour former le dipeptide (L) alanyl-glycine "ala-gly"



Q°: quel est le problème ?

Les acides aminés sont des composés organiques BIFONCTIONNELS. Si on mélange sans précaution la glycine et l'alanine on va assister à la formation de composé non désiré :

gly-gly ; ala-ala ; gly-ala ... voire de polymères.

on comprend donc qu'il va falloir protéger certaines fonction et en activer d'autres pour former le seul dipeptide attendu

Protection



ACTIVATION

ACTIVATION

I. 3) Schéma de la synthèse

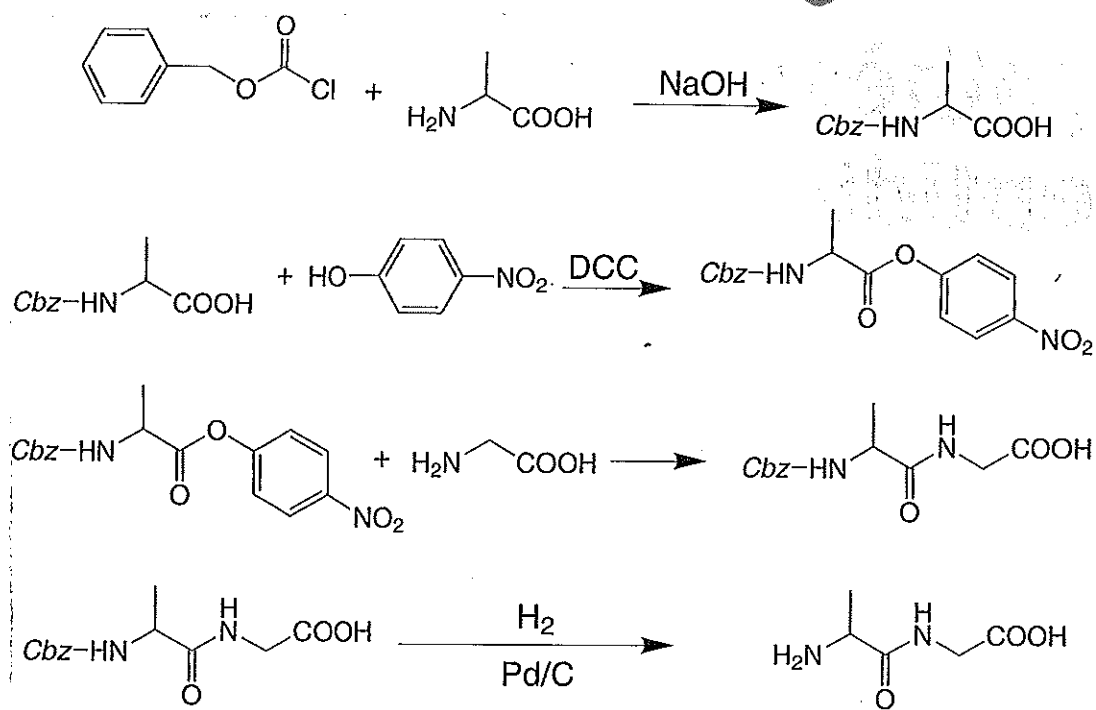


Figure tirée de: L'Espresso de TP à l'oral des concours, F. Daumene

+ On a là les quatre étapes qui constituent une synthèse peptidique.

- PROTECTION
- ACTIVATION
- COUPLAGE
- DEPROTECTION.

remarque: dans cette leçon on va détailler la PROTECTION, expliquer théoriquement l'ACTIVATION, mettre en évidence le COUPLAGE et pour nous résumer la DEPROTECTION.

transition: on va s'attarder à la première de ces 4 étapes:
SYNTHÈSE DE L'ACIDE AMINE PROTÉGÉ.

on ne discute la pertinence des choix expérimentaux et dégage la structure de la synthèse

Partie II: Réalisation d'une étape de la synthèse: COMPRENDRE les STRATÉGIES

II.1. Réflexion théorique groupe protecteur



d'objectif souhaité: PROTÉGER LA FONCTION AMINE DE L'ALANINE.

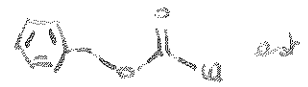
→ le gp protecteur choisi est un groupe benzyloxycarbonyl.
Il vient encombrer l'amine et la rend ainsi très peu réactive

Réflexion théorique: tableau d'avancement.

Benzoyle	+ $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$\text{Gbz}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$
$18 \cdot 10^{-3}$	$11 \cdot 10^{-3}$	0
$7 \cdot 10^{-3}$	0	$11 \cdot 10^{-3}$

on s'attend donc à former $11 \cdot 10^{-3}$ mol d'alanine protégée

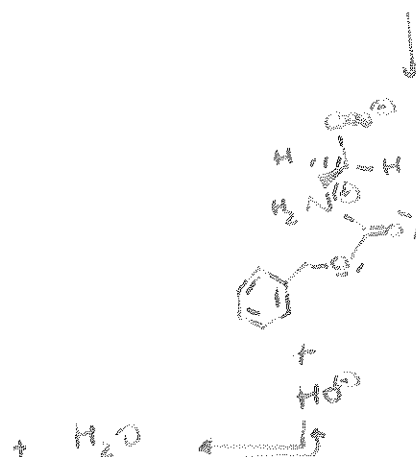
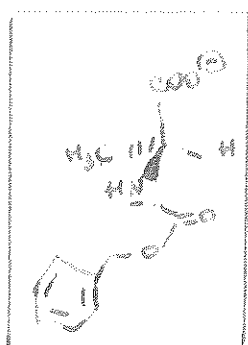
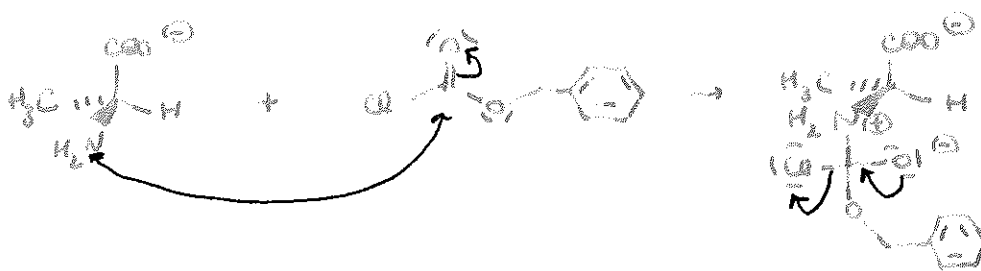
→ REMARQUE: le chloroformate de benzyle introduit en excès.
quelle stratégie et devinette ?



transition: laissons-nous dans le fil du sujet et décrivons l'étape de TRANSFORMATION de la synthèse

II.2). Transformation

→ MÉCANISME



→ MANIP:

Dans un bicol ou un tricol de 250 ou 100 cm³ (suivant les disponibilités), dissoudre sous agitation magnétique 1 g (11 mmol) de (L)-alanine dans 10 cm³ d'eau distillée. Remplir une ampoule de coulée avec 2,6 cm³ ($d = 1,195$; 18 mmol) de chloroformate de benzyle ($Ph-CH_2-O-CO-Cl$).

Attention: le chloroformate de benzyle est fortement lacrymogène. L'opération de remplissage de l'ampoule de coulée doit impérativement se faire sous la hotte avec des gants et des lunettes de protection. Fermer l'ampoule avec un bouchon approprié, et la ramener sur votre paillasse avec précaution. Tout le matériel qui aura été en contact avec le chloroformate de benzyle devra être trempé dans un grand bûcher rempli de soude à 2 mol.dn⁻³ disponible sous la hotte.

Remplir d'autre part une autre ampoule de coulée avec 10 cm³ d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 mol.dn⁻³, et l'adapter au montage.

Additionner en goutte à goutte environ un quart de la soude et un quart du chloroformate de benzyle. Laisser agiter dix minutes, et recommencer l'opération à trois reprises.

Une fois l'addition complète, ramener l'ampoule ayant contenu le chloroformate de benzyle dans le bûcher de soude sous la hotte et laisser à nouveau la solution sous agitation pendant 20 minutes. Additionner 2,5 cm³ environ de la solution d'hydroxyde de sodium et contrôler le pH de la solution, qui doit être basique. Dans une ampoule à décanter, laver la solution à deux reprises par environ 25 cm³ de diéthyléther. Conserver ces phases étherées dans un erlenmeyer correctement bouché. La phase aqueuse, refroidie dans un bain de glace, est acidifiée par environ 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique à 2 mol.dn⁻³ (contrôler le pH), puis extraite à deux reprises par du diéthyléther. Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium anhydre; filtrer et évaporer le solvant à l'évaporateur rotatif. Faire précipiter l'huile obtenue par de l'éther de pétrole, en la trituant éventuellement pendant plusieurs minutes. Essorer sur bûchner.

Garder quelques cristaux du brut pour prendre ultérieurement sa température de fusion. Recrystalliser le reste du brut dans un mélange diéthyléther/éther de pétrole (1/1). Essorer; peser; prendre les températures de fusion du brut de réaction et des cristaux obtenus après recrystallisation (on s'attend à une température de fusion dans la plage 70-95 °C).

$n_D^{20} = 1,3423$

• réactif 1: acide α aminé : L-alanine.

→ on en a déjà parlé dans la partie I.

• pH: la première étape du mécanisme est l'ajout de soude.

Q: pourquoi ajoute-t-on de la soude?

pour CONTRÔLER le pH de l'acide aminé en solution.

• Stratégie: on veut rendre l'atome d'azote le + NUCLEOPHILE possible, et on rend son doublet non liant disponible.
Comment? en se plaçant à pH basique.

• Concrètement: on ajoute de la soude au milieu réactionnel par l'ampoule de coulée de gauche.

• réactif 2: 

Stratégie: on souhaite PROCEDER l'amine. on a choisi ce réactif car il s'additionne facilement sur l'amine (Mécanisme d'addition-élimination).

→ le carbone 1 est rendu très ELECTROPHILE par la double liaison avec O et la présence de Cl.
Il est très apte à réagir sur le site NUCLEOPHILE N.

Concrètement: on ajoute le chloroformate de benzyle au milieu réactionnel par l'ampoule de coulée dédiée



GANTS - HOTTE + LAVAGE DE TOUTE LA VERRERIE
DANS LA SOUDE À 210°C : PRODUIT LALRYMOGÈNE.

• montage

Q°: pourquoi se sert-on d'ampoule de coulée?
pourquoi introduit-on les réactifs au goutte à goutte?

• problème: le chloroformate de benzyle s'hydrolyse en présence de soude et on peut le plus réagir avec l'acide aminé.

• Stratégie: - on ajoute la soude et c1ccccc1COC(=O)Cl goutte à goutte pour qu'ils réagissent majoritairement avec l'amine.

- on met c1ccccc1COC(=O)Cl en excès (cf tableau d'av°),

• tps de réaction

Q°: pourquoi laisser sous agitation 10 minutes entre chaque ajout et procéder du coup à 4 ajout successifs?

• problème: les réactifs ne sont pas dans la même phase:

- phase aqueuse (soude + A. Aminé)
- phase orga (chloroformate)

→ phases non miscibles.

• Stratégie: on agit pendant une durée assez longue pour faciliter la mise en contact et permettre à la réaction d'avoir lieu.

transition : on a fini l'étape de transformation, on va passer à l'isolement du produit qui est l'étape de TRAITEMENT.

Remarque : à l'instant on suit linéairement la synthèse et on discute le protocole.
On prendra le temps de la partie III de récapituler ces infos.

II.3. Traitement

OBJECTIF: isoler l'acide aminé protégé

• Lavage à $\angle \text{O} \angle$ + extraction liquide-liquide.

- ce qui nous intéresse (= le produit d'intérêt) est sous forme ionique : il est en phase AQUEUSE.
il peut rester des réactifs partiellement miscibles en phase AQUEUSE.

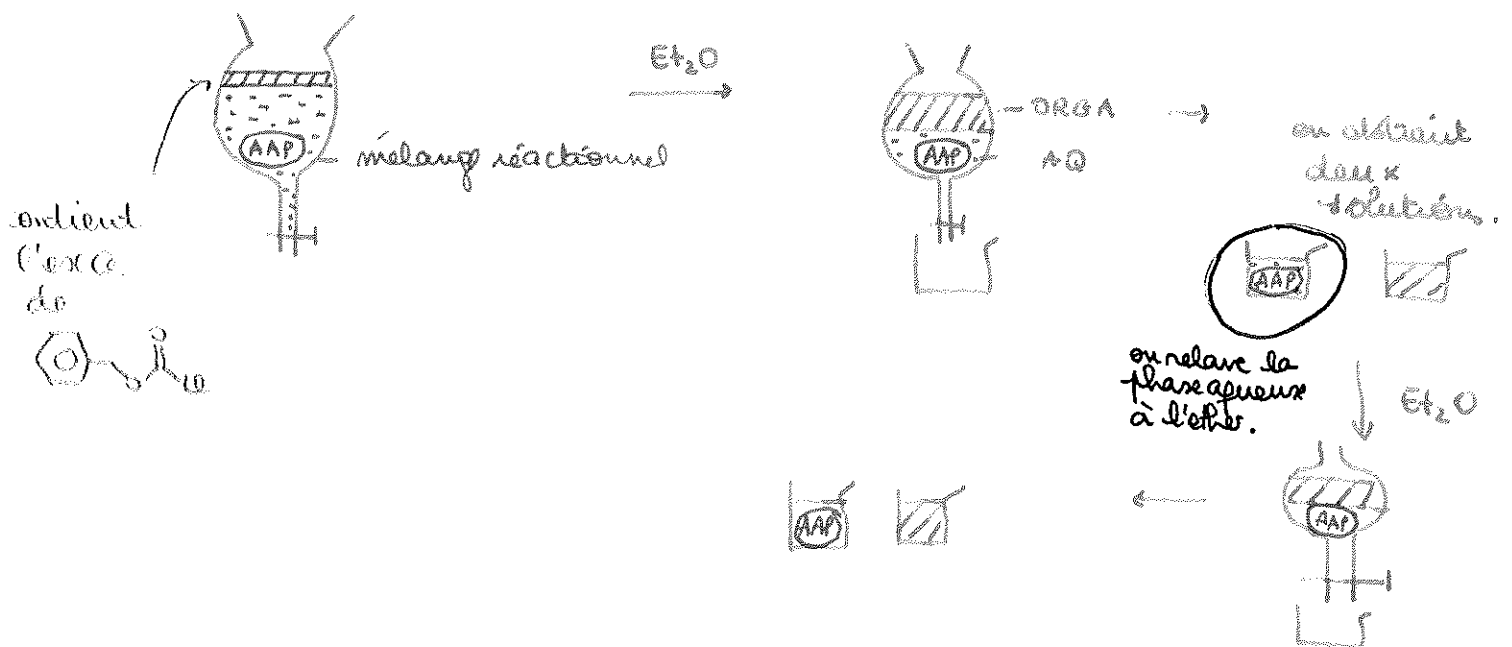
- Stratégie 1 : ce qu'on souhaite isoler c'est un liquide.
→ on va procéder à une EXTRACTION LIQUIDE-LIQUIDE.

- Stratégie 2 : on va laver le milieu réactionnel à l'éther (produit organique) pour créer deux phases distinctes.

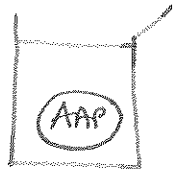
↓
non miscibilité
de l'éther et de
l'eau

↓
densité de l'éther
inférieure à la
densité de l'eau.

- Stratégie 3 : on procède à deux lavages successifs.



- Acidifier, refroidir la phase aqueuse et laver à l'éther



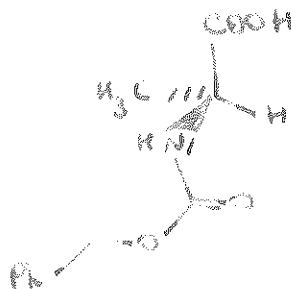
l'acide aminé protégé se trouve sous forme IONIQUE en phase aqueuse.

objectif: obtenir AAP seul dans la phase

Stratégie:

se servir du **pH** pour contrôler la forme de la molécule en solution.

Concrètement: on diminue le pH: on forme alors une espèce non chargée (et on neutralise la soude)



Insoluble en phase aqueuse
→ cela PRECIPITE

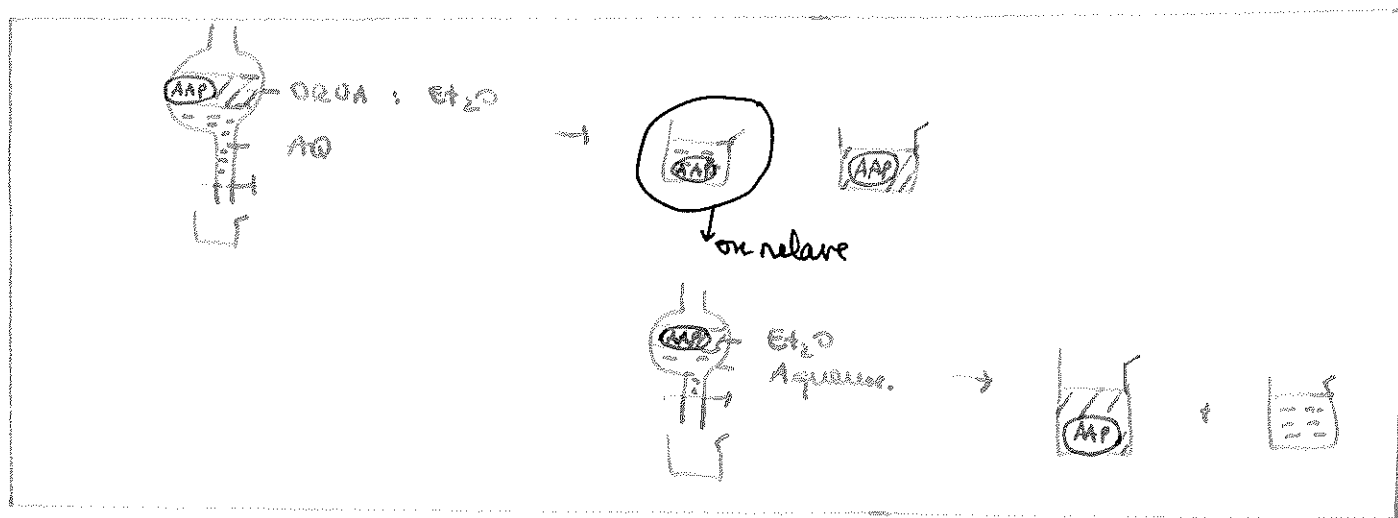
14
Stratégie :

diminuer encore la solubilité de l'AAP en phase aqueuse $\Rightarrow$ on cherche à diminuer fortement la **Température**

Concrètement :

on plonge le bûcher dans un bain de glace.

ensuite : de la même manière que tout à l'heure, on va chercher à extraire la phase qui contient l'AAP par EXTRACTION LIQUIDE-LIQUIDE, avec deux lavages successifs à l'éther.



BILAN : on a isolé l'AAP (enfin presque).

- | | |
|--|---------------|
| <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;"><div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">[</div><ul style="list-style-type: none">- Séchage par NaSO₄ + filtrage- Évaporation du solvant- Précipité l'huile- Essai sur Buchner<div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">]</div></div> | NON PRÉSENTÉ. |
|--|---------------|

On obtient finalement les cristaux grossiers du brut réactionnel.

transition : la phase de traitement s'achève ici.
Passons à la PURIFICATION - CARACTÉRISATION.

II. 4) Purification - Caractérisation

Objectif: obtenir le produit de toutes ses impuretés
permettre la formation de cristaux

Pourquoi la stratégie de recristallisation st-elle fondée?

→ sur la différence de **solubilité** des impuretés / du produit en fonction de la **température**

Stratégie: choix du solvant.

↓
solide peu soluble
à FROID

↓
solide très soluble
à CHAUD

↓
impuretés
solubles à
FROID.

↓
elle redout
en solution qd
T ↓ et que les
solides précipitent

Concrètement: le protocole indique un mélange
diéther - éther de pétrole 1/1.

- on dissout le solide dans un MINIMUM de solvant, une fois que à chaud, la solution est incolore, on laisse refroidir à l'ambiante.

On filtre le solide (c'est un solide → filtration sur Frité)
on le pèse et on prend sa température de fusion au
bain képler.

Discussion sur T_{fusion} + qualité des cristaux + rendement

transition:

nous sommes arrivés au bout de la synthèse de l'acide aminé protégé.

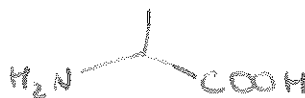
nous avons choisi de réfléchir sur chaque étape du protocole pour comprendre la pertinence des choix expérimentaux.

avant de poursuivre, observons plus cette synthèse et structurée en 4 étapes: REFLEXION - TRAITEMENT - ISOLAT° - PURIF. CARACT.

Partie III: Suite et fin de la synthèse: récapituler les stratégies.

III.1) Activation de la f° carboxyle

On a parti de l'alanine



on a protégé la fonction amine:



⇒ objectif:

on veut rendre la fonction carboxyle très réactive.

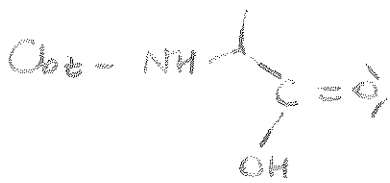
Stratégie:

rendre la f° COOH réactive permet d'être certain que c'est elle qui va réagir dans le processus de formation de la liaison peptidique.

on a parti d'une molécule [poly fonctionnelle] par une démarche de protection d'un côté et d'activation de l'autre, on contrôle parfaitement le réactif.

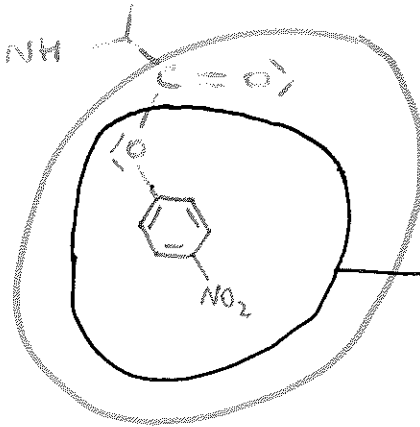
Concrètement:

on va remplacer le H acide par un ⁺ groupe partant qui active l'ELECTROPHILIE du carbone fonctionnel.



Délocalisation des électrons

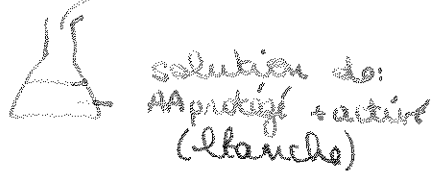
⇒ ELECTROPHILIE du carbone activée.



ester activé

III. 2) Couplage

On arrive au bout de la synthèse peptidique:

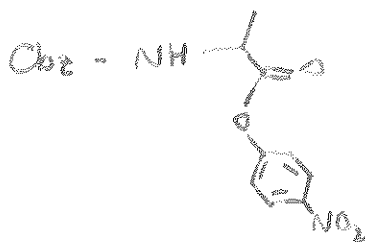


+



apparition d'une coloration
JAUNE. **YIHA!**

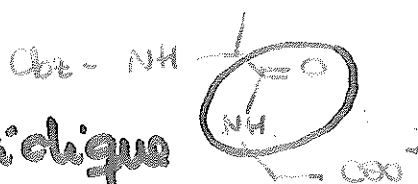
Bilan de la réaction



+



liaison peptidique



+

para nitrophénol.



JAUNE !

transition : on sent ainsi qu'une synthèse c'est un enchaînement de stratégies pour arriver à ses fins.
revenons un peu au l'ensemble de celles que nous avons décrites par la RECAPITULER

III. 3) BILAN

Chaque des grandes étapes d'une synthèse nécessite de faire des choix stratégiques que nous récapitulons ici.

① Avant la manipulation

* On identifie le rôle des espèces chimiques mises en jeu

RÉACTIFS

- Ils se trouvent à l'état solide (alanine) ou liquide (chloroforme).
- Ils sont écrits à gauche de la flèche dans l'équation de la réaction.

SOLVANT

- Il est introduit en grande quantité par rapport aux autres espèces chimiques (l'eau).
- Il se trouve à l'état liquide et permet de SOLUBILISER les RÉACTIFS.

CATALYSEUR

- Il n'y en avait pas dans la synthèse étudiée.
- Il est introduit en petite quantité par rapport aux autres espèces chimiques.
- Il se trouve à l'état solide ou liquide.
- Il n'intervient pas dans l'équation bilan.

NB : Solvant et catalyseur sont souvent écrits au-dessus de la flèche de l'équation.

* On détermine les quantités de matière introduites et le réactif limitant (l'alanine).
Cela permettra de calculer le rendement.

② Etape de transformation

* On choisit les paramètres expérimentaux

TEMPÉRATURE

- Elle peut permettre d'accélérer la réaction (non mis en œuvre ici, on a travaillé à T_{amb})

pH

- Il permet de contrôler la forme acido-basique d'une espèce. (forme basique de l'alanine)

DURÉE

- Elle dépend d'autres paramètres: catalyseur, concentration des réactifs, température...
- On a pris des temps de réaction longs pour que la réaction puisse se faire malgré la présence de 2 phases différentes.

* On choisit le montage

Agitation magnétique

- Solvant peu volatil
- Température ambiante

↳ pour la réact° de protect°.
+ ampoules de coulées.

Chauffage à reflux

- Solvant volatil et/ou
- Chauffage nécessaire

↳ pour la recristallisation.

Transition: et la fin de l'étape de transformation, le mélange réactionnel contient:

- les produits synthétisés
- le solvant
- le catalyseur
- les réactifs en excès
- des impuretés.

Il faut alors effectuer une suite de traitements pour récupérer le produit d'intérêt.

③ Etape de traitement

On choisit la méthode de traitement suivant l'état du produit

PRÉCIPITÉ

- Séparatoⁿ par essorage
 - ↳ FILTRE BÜCHNER (ou pillette)
 - + FIOLE À VIDE
- Lavage
 - ↳ idem.
- Séchage.
 - ↳ ÉTUVE.

LIQUIDE

- Séparatoⁿ par extraction liquide
 - ↳ ATRIPOULE À DÉCANTER
- Lavage
 - ↳ idem.
- Séchage par sel anhydre.
 - ↳ FILTRE
- Éliminatioⁿ du solvant
 - ↳ ROTAVAP^r.

④ Etape d'identification et de purification

* On identifie le produit utilisé.

T_{fusion}
si produit
est solide

Indice de réfraction
si produit est
liquide.

CCM

Spectre
IR, UV ou visible
RMN

* On purifie le produit.

Recristallisation
si le produit est
solide

Distillation
si le produit est liquide.

Conclusion

La synthèse peptidique nous a permis d'étudier les différents éléments qui entrent en jeu pour parvenir au produit d'intérêt. Et présent que nous avons dégagé les paramètres stratégiques, nous sommes capables d'élaborer notre propre protocole et de faire des choix judicieux.

Merci de votre attention ! Je vous remercie, mesdemoiselles, pour la musique si il vous plaît.