

LC05 - Stratégie et sélectivités en synthèse organique (Lycée)

Gauthier Legrand et Francis Pagaud

27 juin 2020

Bibliographie

- ⚡ *Tle S Chimie* **Bataille, Belin** → Le cours de S
- ⚡ *La chimie expérimentale 2* **JFLM** → La synthèse de l'indigo cf LC02
- ⚡ *L'épreuve de travaux pratiques à l'oral des concours* **Daumarie** → Protection de la fonction amine de l'alanine
- ⚡ https://cache.media.eduscol.education.fr/file/SPC/96/2/Agir_Activite-documentaire-Protection_des_fonctions_organiques_v2_222962.pdf → Super utile pour faire son plan

Pré-requis

Niveau Tle S

- Groupes fonctionnels
- Types de réaction, mécanismes réactionnels
- Techniques de purification, séparation, analyse
- Chimie durable
- Acide aminé
- Tableau d'avancement

Expériences

- ☞ Protection de la fonction alanine
- ☞ Synthèse de l'indigo

Table des matières

1	Proposition d'une voie de synthèse	4
1.1	Création de la liaison peptidique	4
1.2	Intérêt de la sélectivité	5
1.3	Protection de fonction	5
2	Réalisation d'un protocole	6
2.1	Espèces et quantités	6
2.2	Conditions expérimentales	6
2.3	Extraction et analyse du produit	7
3	Bilan de synthèse	7
3.1	Aspects financier et environnemental	7
3.2	Comparaison de protocoles	8
4	Commentaire prépa oral	9
5	Questions	9

Programmes

Notions au programme Terminale S	capacités exigibles
Stratégie de la synthèse organique Protocole de synthèse organique : • identification des réactifs, du solvant, du catalyseur, des produits ; • détermination des quantités des espèces mises en jeu, du réactif limitant ; • choix des paramètres expérimentaux : température, solvant, durée de la réaction, pH ; • choix du montage, de la technique de purification, de l'analyse du produit ; • calcul d'un rendement ; • aspects liés à la sécurité ; • coûts	Effectuer une analyse critique de protocoles expérimentaux pour identifier les espèces mises en jeu, leurs quantités et les paramètres expérimentaux. Justifier le choix des techniques de synthèse et d'analyse utilisées. Comparer les avantages et les inconvénients de deux protocoles.
Sélectivité en chimie organique Composé polyfonctionnel : réactif chimiosélectif, protection de fonctions.	Extraire et exploiter des informations : • sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs, • sur la protection d'une fonction dans le cas de la synthèse peptidique, pour mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction. <i>Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole. Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis.</i>

Terminale S (<2020)

Intro pédagogique

L'aboutissement du programme de terminale S en synthèse orga. L'élève connaît toutes les notions de réaction, les techniques de manipulation...

Objectif de cette leçon : faire le lien avec la SVT et les protéines, qui demandent des réflexions sur ces questions. Comprendre les enjeux de la stratégie de synthèse et amener les élèves à proposer des protocoles de synthèse. En bref : prendre du recul.

La chimiosélectivité de certains réactifs n'est pas beaucoup abordée : ça dépend grandement des espèces mises en jeu et les justifications ne sont pas évidentes pour un élève de Tle, à part pour la catalyse enzymatique évoquée à la fin. Cependant, le concept de protection est plus intuitif et bien illustré expérimentalement.

On n'utilise pas de mécanisme : notion difficile pour les élèves de terminale. On privilégie

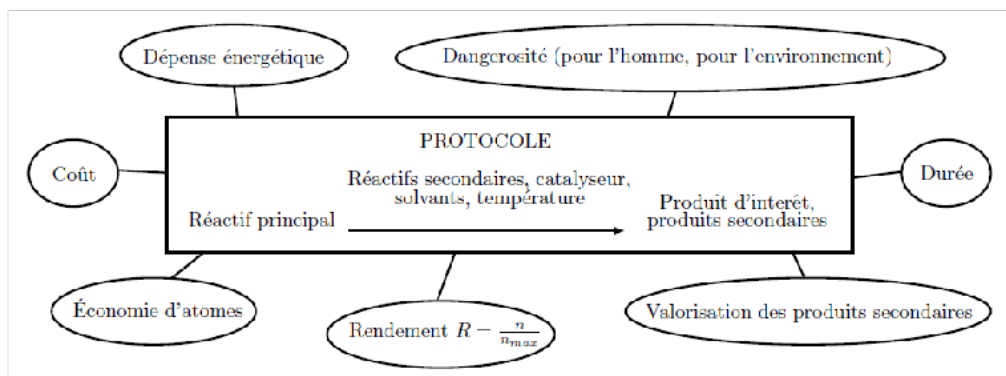


FIGURE 1 – Ensemble de contraintes

d'autres trucs : expérience de l'indigo par ex.

Intro

Reste à faire : Tester l'indigo, ajouter le prix des réactifs sur les slide : http://cbeche.online.fr/archives_15-16/exos_cor_15_16/ts_dst_6_ts/ts_dst6_15-16.pdf

L'aspartame : molécule d'une grande utilité, blabla. Et donc on peut se demander comment la synthétiser. **Synthèse organique :** Fabrication d'une espèce organique par une transfo chimique. Pour ça, on suit un protocole. On va prendre un pas de recul sur ces étapes et les comprendre en profondeur.

Problématique : Quelles considérations sont à prendre en compte pour synthétiser l'aspartame ? Sur quels degrés de liberté pouvons-nous jouer, quelles étapes et quelles conditions ?

Slide : Ensemble des contraintes à prendre en compte.

1 Proposition d'une voie de synthèse

1.1 Création de la liaison peptidique

Source : Belin p. 296, éducol

-Présentation de la liaison peptidique : https://fr.wikipedia.org/wiki/Liaison_peptidique. Pourquoi elle est si importante ? Permet d'assembler les briques élémentaires du vivant, les acides aminés. Et ici, c'est ce qu'on fait : l'aspartame contient une liaison peptidique. Donc comme dans le vivant, on cherchera à recréer cette liaison à partir des acides aminés.

-Présentation des acides aminés présents (slide, montrer que ce sont bien des acides α -aminés, mais pas naturels) : l'acide aspartique et la phénylalanine. Présentation des groupes fonctionnels. Le but : faire réagir les deux zones suivantes (slide). Pour comprendre un peu comment ils marchent, regardons leurs propriétés, en particulier pour la phénylalanine (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Phénylalanine>).

Propriétés :

- acido-basique. Diagramme de prédominance au tableau avec les deux pKa de 1.83 et 9.13. On a une forme zwitterionique. Donc les réactions A/B seront très souvent présentes + contrôle de la forme de la molécule.

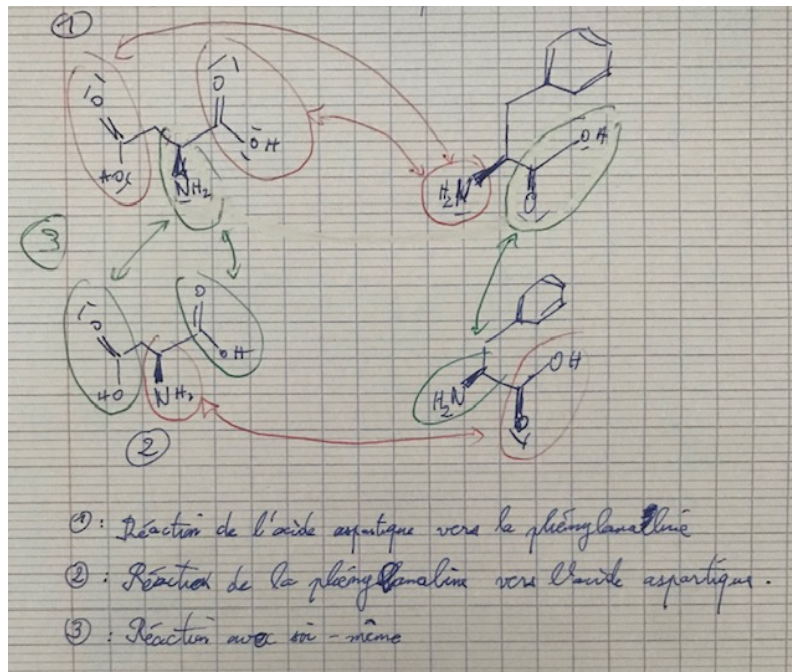


FIGURE 2 – Ordre de présentation à suivre pour illustrer les multiples poss, ne pas oublier l'étape 3. C'est bien l'alanine, et non analine...

- Electrophile : on a un site accepteur de doublets, le carboxyle. Mais nécessité d'activer l'électrophilie.
- Nucléophile : site donneur de doublet, l'azote. Paramètre contrôlé par le pH. Si on veut la faire réagir : milieu basique.

→ Molécule "polyfonctionnelle" : présente plusieurs groupes caractéristiques différents. Il y a des compétitions qui nécessitent de faire attention au pH et à l'activation.

1.2 Intérêt de la sélectivité

Source : Belin p. 296

-multiples possibilités de produit : dessin des molécules

Ainsi, mélanger bêtement les deux molécules et faire chauffer l'ensemble : large variétés de molécules possibles ! Ce n'est pas satisfaisant. L'un des problèmes fondamentaux en chimie : **obtenir des réactions sélectives**, qui comporte uniquement la molécule d'intérêt.

Réactif chimiosélectif : espèce chimique qui ne transforme, dans des conditions données, qu'un seul groupe ou type de groupe caractéristique de la molécule polyfonctionnelle avec laquelle il réagit.

Transition : Comment les obtenir ? Parfois c'est immédiat. Mais d'autres il faut utiliser des astuces, notamment la protection de fonction.

1.3 Protection de fonction

Source : Belin p. 297, eduscol

Principe : changer un groupe fonctionnel réactif en un autre moins réactif. (exemples ? Transformer un acide en ester, ou un alcool en éther benzylique.)

Slide : schéma de la p. 297. On la remplace par une slide moins schématique, des vraies espèces utilisées et de l'espèce attendue, et des solutions de protection envisagées.

Par conséquent, il faudra le déprotéger à l'issue de la réaction.

Dans notre cas, il faut protéger telles fonctions $\Rightarrow$ Slide : affichage de la stratégie de synthèse complète en explicitant leur signification : protection, activation (= "inverse de la protection") couplage, déprotection.

Transition : Voilà comment comprendre la nécessité des étapes, souvent justifiée par des problèmes de sélectivité. Ainsi, la stratégie s'adapte pour la réaliser. Mais la stratégie en synthèse c'est bien plus large, il y a encore pleins de degrés de liberté. Regardons le sur une étape de protection semblable : slide.

2 Réalisation d'un protocole

2.1 Espèces et quantités

Source : Le Daumarie

-Réactifs : analyse de la toxicité. Nécessité de ne pas réagir sur soi-même, on prend un réactif très puissant. Autre possibilité : protéger la fonction acide d'abord. Problème : c'est la fonction qui est censée réagir à la fin... Donc on ne l'a pas fait. Besoin de protéger toutes les molécules, d'où l'excès de chloroformiate.

-Solvant : l'eau. Recherche d'un solvant polaire protique, permet de solubiliser les espèces. Choisi pour sa sûreté et son faible coût, idéal.

-Retour sur la slide d'expérience : pourquoi on met telles quantités. Permet de définir le réactif limitant et le rendement.

2.2 Conditions expérimentales

Source :

-pH. Besoin d'un milieu basique pour conserver la nucléophilie de l'amine. De plus, cette réaction produit HCl, besoin de le neutraliser.

-Agitation. Permet la mise en contact des réactifs, donc assez nécessaire. En recri, ça se discute, car il peut avoir recristallisation dessus = pertes.

-Température. Les réactions sont lentes habituellement. Comme vu en cinétique, augmenter la température permet de favoriser les réactions. Si l'on chauffe, besoin d'un reflux. Ici, rien de tout ça : la réaction est très violente et pas besoin de chauffer.

Protection de l'amine de l'alanine

🔪 Dauamrie

⌚ 5 min

On réalise l'expérience sous hotte. Attention, le chloroformiate c'est vraiment de la merde...

Sur les lavages : le premier sert à dégager le réactif en trop de la phase aqueuse, le second à repasser dans un milieu acide non-ionique (l'amine ne sera pas protonée, c'est un carbamate) afin de solubiliser dans le diéthyléther et non l'eau.

Après l'ajout d'acide chlorhydrique, un solide doit précipiter. Si ce n'est pas le cas, il faut en rajouter.

-Réalisation de l'expérience : Pourquoi le montage a cette tête ? Il faut discuter tout du long les choix expérimentaux. Pourquoi on prend une ampoule de coulée ? La réaction est très forte, on ne veut pas que une molécule d'alanine mobilise deux molécules de chloroformiate (deux sites nucléophiles). De plus, réaction très violente.

Pourquoi la hotte ? Parce que les produits sont dégueulasses. D'ailleurs le chloroformiate est mis dans un bēcher pour éviter les problèmes de toxicité.

Quelle durée ? C'est pas mal lié à la température à nouveau. 10 minutes entre chaque coulée devrait suffire ici.

2.3 Extraction et analyse du produit

Source :

-On cherche à isoler la molécule d'intérêt. Problèmes : espèces parasite, solvant.

Techniques d'extraction : liq-liq, filtration. Ici liq-liq : choix du solvant, volume d'extraction (rotap), nombre d'extractions. Utilité des étapes : lavages, séchage, relargage, extraction à détailler, cf. *Techniques expérimentales en chimie*, **Bernard**.

Lavage du milieu réactionnel

🔧 Daumarie

⌚ 2 min

Récupération du milieu. Ajustement du pH pour avoir une espèce ionique soluble en phase aqueuse.

Lavage avec du diéthyléther pour dégager le reste de réactifs dans la phase aqueuse.

Présentation du reste sur slide : on repasse en milieu acide pour obtenir le produit non-ionique (l'amine présente ici ne se protone pas en-dessous d'un pH 4.8 car on a un carbamate) et moins soluble dans l'eau. L'ensemble est même refroidi pour avoir une solubilité minimale dans l'eau et le faire repasser dans l'éther. Ensuite l'ensemble est séché, précipité puis essoré ⇒ Isolation propre du produit d'intérêt. Ensuite il y a la recri. Donc une simple étape de protection est assez lourde !

Comment l'analyser ? Solide → température de fusion + calcul de rendement.

Après il y a toutes les autres étapes à réaliser...

Transition : On a fait la synthèse, cool. Prenons un pas de recul : est-ce satisfaisant ?

3 Bilan de synthèse

3.1 Aspects financier et environnemental

Source : eduscol + JFLM

-Discussion de ces aspects à l'aide d'eduscol pour avoir le tonnage. Bien sûr il faut que cela soit fonctionnel, certaines synthèses contiennent un isomère amer.

-Discussion du prix.

En industrie, il y a quelque chose de primordial : la catalyse ! Un exemple typique : l'indigo. C'est une jolie molécule qui sert à l'industrie textile depuis l'Antiquité (slide). Ça provient d'un arbuste : l'indigotier, c'est relativement contraignant si l'on veut l'utiliser à large échelle pour les jeans. Comment le faire en labo ?

Hé bien on a trouvé une voie grâce à la catalyse, sinon c'était impossible !

Synthèse de l'indigo

🔗 JFLM p. 136, page à la fin de ce document ☹ 5 min

On fait la première étape deux fois, l'une en préparation, l'une en direct. Ça permet de voir l'indigo se produire rapidement. Mais si on veut que la réaction soit complète, il faut attendre 5 minutes, donc on récupère le solide fait en préparation.

Calcul du rendement. Il ne reste plus qu'à préparer la solution et y tremper un bout de tissu là-dedans et bim, il est coloré.

Attention ! Cette manip tache, on le voit tout de suite si la manipulation a été dégueulasse, donc faut être propre.

N.B. : Quand on regarde le mécanisme, la dernière étape peut être réalisée sur deux endroits, qui sont deux groupes carbonyles, cf. photo. Ainsi, la cyclisation peut donner deux molécules différentes, l'une indigo, l'autre rouge. On a un problème de régiosélectivité.

C'est bien souvent ainsi que des procédés chimiques d'importance sont découverts (synthèse Haber de l'ammoniac...)

Transition : Est-ce que c'est opti ?

3.2 Comparaison de protocoles

Source : eduscol

-Présentation des deux procédés de synthèse présenté dans eduscol. Ici pour d'autres subtilités : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Aspartame#Synthèse>

Premier protocole : chimiosélectif, c'est super. Mais des étapes de protection/déprotection lourde en économie d'atomes et pertes de rendement associée. Donc c'est améliorable.

Second protocole : Utilisation de l'économie d'atomes et des deux étapes catalysées pour justifier le rendement. La catalyse est chimiosélective (*énantiosélective*) ce qui permet d'obtenir simplement le bon produit.

Conclusion

J'ai fait une conclusion très riche. On peut sinon dire que c'est un bilan puis ensuite faire une petite conclusion.

Choix des espèces

Quelles espèces sont en jeu ?

Réactifs

A gauche de l'équation-bilan.

Solvant

Introduit en grande quantité.
Liquide, permet le contact entre espèces.

Catalyse

Petite quantité, régénéré au cours de la réaction.
Comme le solvant, écrit au-dessus de la flèche de réaction.

→ Il reste ensuite tout le choix des quantités à faire. Permet de trouver le réactif limitant et le rendement.

Etape de transformation

Paramètres :

- pH

- Température (aide souvent à la cinétique mais peut modifier le type de réaction)
- Durée (compromis cinétique / rendement)
- Montage (agitation, ampoule de coulée, chauffage à reflux...)

Etape d'extraction et de purification

- Recri
- Distillation fractionnée
- Filtrage (choix de la température, du liquide de lavage...)
- Liq-liq (choix du liquide, du volume d'extraction et du nombre en sachant que cela nécessite le rotavap...)

Etape d'identification

- CCM (choix de l'éluant, etc.)
- Refractométrie (liquide)
- Spectre (RMN ou IR)
- Kofler (solide)

Ouverture possible : Poursuivre cela en TP... L'utilisation de mécanismes pour mieux comprendre les conditions expérimentales.

4 Commentaire prépa oral

-
-
-

5 Questions

Rôle de la soude pour la protection ?

Mécanisme de la protection

Pourquoi deux lavages différents pour la protection ?

Qu'est ce qu'un acide aminé essentiel ? Quelle est leur forme dans le vivant ?

Comment protéger une fonction carbonyle ?

NaBH_4 réagit-il avec l'éthanol le solvant ?

Comment s'appelle une extraction liquide-liquide avec de l'eau saturé en NaCl ? A quoi cela sert-il ? Quelles sont les impuretés que l'on récupère ? Relargage : les molécules d'eau sont mobilisées par le sel et les molécules orga repassent plus facilement en phase orga. De même, permet aussi de refaire passer l'eau de la phase orga à la phase aqueuse. Attention, cela a une influence sur la densité de la phase aqueuse.

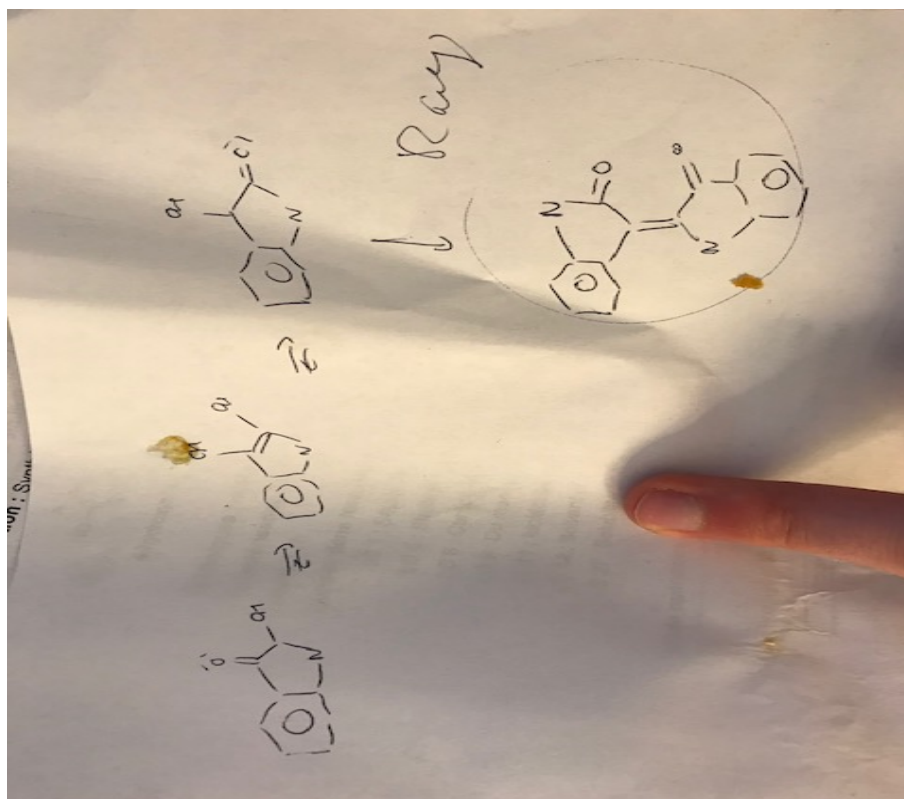


FIGURE 3 – Obtention d'un isomère de l'indigo, rouge. Source : Fenrilito. Faut juste l'avoir en tête.

Quelles sont les principes de la chimie verte ? Comment les applique-t-on lors des synthèses ?

Types de sélectivité et exemple ? Autres types que énantio- et diastéréosélective ? Quelle est l'importance des synthèses énantiosélectives ?

C'est quoi une réaction équilibrée ?

Quelles sont les conditions sur les températures d'ébullition pour faire une distillation fractionnée ?

Sur le réfractomètre, à quoi sert l'alimentation en eau ? On écrit les indices de réfraction n_D^{20} avec D en indice et 20 en exposant, que veut dire le 20 ? Et le D ?

Qu'est-ce que l'économie d'atome ? Pouvez-vous donner un exemple ? Cas où il vaut 1 ? De quand date les principes de la chimie verte ? Qui les a écrit ?

Lien entre le chauffage et le rendement ? Quand est-ce que chauffer augmente le rendement ?

Différences d'utilisation entre H_2SO_4 et APTS pour la catalyse ? En quoi la solubilité de ces espèces peut-elle jouer ? Dans quelle condition utilise-t-on de l'APTS d'habitude ?

Dans la protection d'une fonction, quelles caractéristiques doit avoir le réactif protecteur ?

Pour sécher la phase organique, vous avez utilisé du sulfate de sodium, pourquoi ce choix ? Autres choix possibles ? (sulfate de magnésium) Quand est-ce qu'on utilise l'un ou l'autre ? Cf. Techniques exp en chimie : le magnésium est plus efficace mais il peut former des complexes, notamment avec les amines. Autre technique possible : ajout de sodium solide qui réduit l'eau de la phase en dihydrogène.

SYNTHÈSE DE L'INDIGO

SYNTHÈSE DE L'INDIGO

Il est recommandé de travailler sous la hotte.

Dans un erlenmeyer de 125 mL, verser 1,0 g de 2-nitrobenzaldéhyde, 20 mL d'acétone et 35 mL d'eau distillée.

Agiter très vivement à l'aide d'un agitateur magnétique.

Ajouter lentement 5 mL de solution de soude.

Attention : La soude est préparée par dissolution de 8 g de soude en pastille dans 100 mL d'eau. Il faut porter gants et lunettes pour manipuler cette solution.

La solution passe de la couleur jaune foncé à une couleur plus sombre. L'indigo précipite.

Après quelques minutes, filtrer sur Büchner. Laver le précipité avec de l'eau jusqu'à ce que le filtrat soit incolore.

Laver avec 40 mL d'éthanol. Laisser sécher le solide ou le passer à l'étuve vers 120°C.

UTILISATION EN TEINTURE

« Dans un erlenmeyer, dissoudre 0,5 g de dithionite de sodium dans 40 mL d'eau chaude avec une pastille de soude.

Ajouter 0,1 g d'indigo et boucher l'erlenmeyer.

Agiter la solution jusqu'à dissolution de l'indigo : la solution doit prendre une couleur verte.

Si la dissolution ne s'effectue pas en totalité, rajouter un peu de dithionite de sodium.

Immerger alors un échantillon de tissu blanc à l'aide d'un agitateur en verre.

Reboucher l'erlenmeyer et agiter.

Au bout de 30 secondes, retirer l'échantillon de tissu, le passer sous l'eau du robinet et le sécher entre deux feuilles de papier absorbant. L'oxydation de l'indigo se poursuit à l'air. »