

LC13 – STRATÉGIE DE SYNTHÈSE

13 juin 2021

Julie Deleuze & Tristan Jocteur

Niveau : Tle Générale option Physique-Chimie

Bibliographie

↗ http://agregationchimie.free.fr/fichiers/cours_thermodynamique.pdf, Cours de Martin Vérot

→ l'essentiel

↗ Sanz

→ pour la deuxième partie surtout.

Prérequis

- Interaction électrostatique
- Dipôle électrostatique

Expériences

- ☞ Premier et second principes de la thermodynamique
- ☞ Détermination du pKa de l'acide éthanóïque

Table des matières

1 Proposition d'une voie de synthèse	2
1.1 La création de la liaison peptidique	2
1.2 Les potentielles réactions secondaires et la nécessité d'une protection	3
2 Réalisation d'un protocole	4
2.1 Réactifs et proportions	4
2.2 Conditions expérimentales	5
2.3 Extraction et analyse	5
3 Possibilités d'optimisation	6
3.1 Comparaison de deux protocoles de synthèse de l'aspartame	6
3.2 Optimisation de la vitesse par catalyse : synthèse de l'indigo	7

Optimisation d'une étape de synthèse Optimisation de la vitesse de formation d'un produit et du rendement d'une synthèse.	Identifier, dans un protocole, les opérations réalisées pour optimiser la vitesse de formation d'un produit. Justifier l'augmentation du rendement d'une synthèse par introduction d'un excès d'un réactif ou par élimination d'un produit du milieu réactionnel. <i>Mettre en œuvre un protocole de synthèse pour étudier l'influence de la modification des conditions expérimentales sur le rendement ou la vitesse.</i>	Stratégie de synthèse multi-étapes Modification de groupe caractéristique, modification de chaîne carbonée, polymérisation. Protection / déprotection. Synthèses écoresponsables.	Élaborer une séquence réactionnelle de synthèse d'une espèce à partir d'une banque de réactions. Identifier des réactions d'oxydo-réduction, acide-base, de substitution, d'addition, d'élimination. Identifier des étapes de protection / déprotection et justifier leur intérêt, à partir d'une banque de réactions. <i>Mettre en œuvre un protocole de synthèse conduisant à la modification d'un groupe caractéristique ou d'une chaîne carbonée.</i> Discuter l'impact environnemental d'une synthèse et proposer des améliorations à l'aide de données fournies, par exemple en termes d'énergie, de formation et valorisation de sous-produits et de choix des réactifs et solvants.
---	---	---	---

FIGURE 1 – Programme Tle Générale option Physique Chimie

Remarques sur les leçons précédentes

Jusqu'à cette année le titre c'était stratégie de synthèse et sélectivité en chimie organique. Pour le côté sélectivité c'est plus explicitement au programme mais y a toujours la notion de protection/déprotection et dans le bouquin ils disent que faut protéger quand ça peut réagir avec plusieurs fonctions donc à mon avis pas grand chose à modifier à part qu'on ne doit pas parler de réactif chimiosélectif.

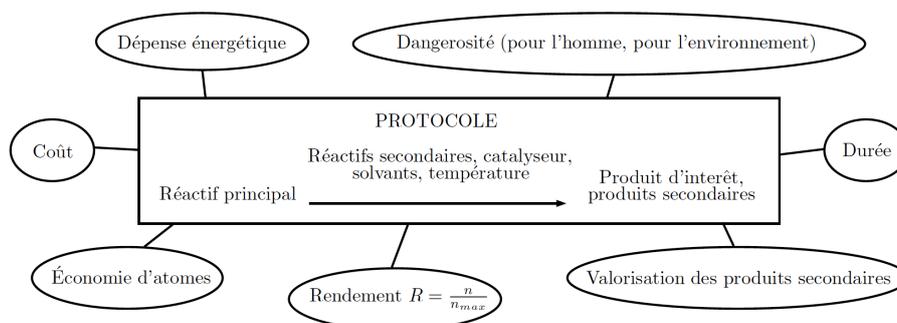
La synthèse de l'aspartame ou du paracétamol ça permet de parler de pas mal de trucs. Mais il faut aussi parler d'optimisation de la vitesse de la réaction, de catalyse et du coup surement introduire une autre synthèse (Francis et Gauthier ont parlé de l'indigo).

Je pense qu'on est obligés de se focaliser sur l'orga d'ailleurs dans le programme c'est stratégies de synthèse multiétape en chimie orga ya pas à aller s'emmerder avec l'inorga.

Je pense que c'est plus parlant d'introduire les critères au fur et à mesure du protocole plutôt que de tout définir avant. Peut être un tableau récapitulatif avec les critères à la fin ou à chaque étape à voir.

Introduction

L'aspartame est un édulcorant artificiel découvert en 1965. Il a un pouvoir sucrant environ 200 fois supérieur à celui du saccharose et est utilisé pour édulcorer les boissons, les bonbons et aliments à faible apport calorique ainsi que les médicaments. Sa synthèse est donc d'un grand intérêt industriel, nous allons nous intéresser aux différentes contraintes à respecter pendant cette synthèse et aux possibilités d'optimisation



1 Proposition d'une voie de synthèse

1.1 La création de la liaison peptidique

L'aspartame est un dipeptide composé de deux acides aminés naturels, l'acide aspartique et la phénylalanine. Ces deux acides aminés peuvent réagir ensemble et former une liaison peptidique. Au delà de l'intérêt industriel de l'aspartame, la formation de la liaison peptidique est intéressante car c'est ainsi que les acides aminés s'assemblent entre eux pour former les protéines. De manière analogue nous allons donc étudier la synthèse de l'aspartame à partir de ces deux acides aminés.

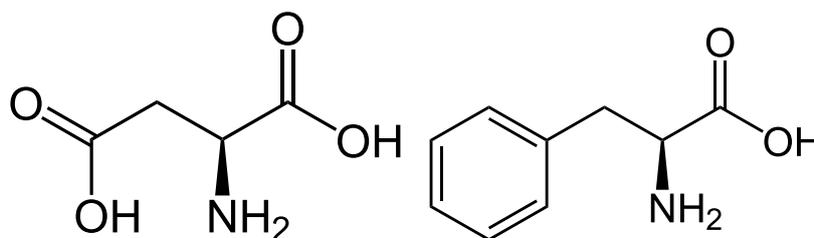


FIGURE 2 – Acide aspartique et Phénylalanine

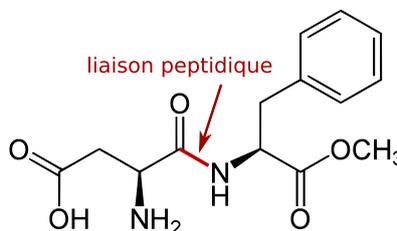
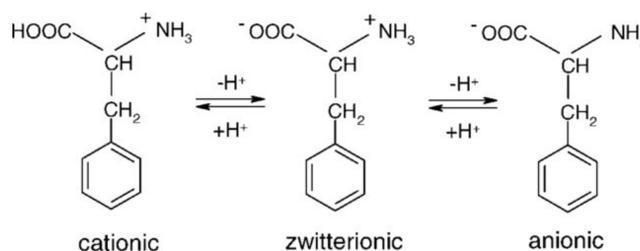


FIGURE 3 – Aspartame

Les acides aminés présentent deux groupes fonctionnels : une fonction amine et une fonction acide carboxylique. Ces fonctions possèdent une réactivité acido/basique : prenons le cas de la phénylalanine. Cette molécule possède deux acidités : $pK_a = 1,83$ pour la fonction acide carboxylique, et $9,13$ pour la fonction amine.

FIGURE 4 – Refaire le diagramme de prédominance au tableau avec les pK_a

(slide avec les fonctions entourées en couleur). Pour créer la liaison peptidique, il faut faire réagir la fonction amine de la phénylalanine avec la fonction acide carboxylique de l'acide aspartique. Une première contrainte apparaît : pour conserver le caractère donneur d'électron de l'amine (les termes électrophile/nucléophile ne sont pas au programme), il va falloir se placer à un pH suffisamment élevé

1.2 Les potentielles réactions secondaires et la nécessité d'une protection

↪ *Belin p257*

La présence de plusieurs groupes fonctionnels sur un acide aminé, et la présence des mêmes groupes sur l'autre acide aminé va représenter une nouvelle contrainte : en effet la liaison peptidique pourrait très bien se former entre l'amine de l'acide aspartique et l'acide de la phénylalanine, ou avec l'autre acide de l'acide aspartique... **Schéma sur slide avec les deux molécules face à face et des doubles flèches entre les fonctions qui pourraient réagir entre elles, d'une couleur pour la réaction souhaitée et d'une autre couleur pour les réactions secondaires**

Si on mélange les espèces telles qu'elles, on pourrait avoir des réactions secondaires. Or pour une quantité de réactifs donnée, des réactions secondaires impliquent la formation de sous-produits non désirés et donc forcément moins de produit d'intérêt formé. Il faut trouver un moyen d'orienter la synthèse pour ne former que l'aspartame.

On faudra donc protéger les groupes fonctionnels que l'on ne souhaite pas voir réagir (**c quoi qu'on protège dans le protocole en fait ?**). Une fois protégés on peut mettre les deux acides aminés en présence pour qu'ils réagissent. À la fin pour récupérer l'aspartame il faudra déprotéger les groupes fonctionnels qui n'ont pas réagi. C'est donc une stratégie en 3 étapes : protection, transformation, déprotection.

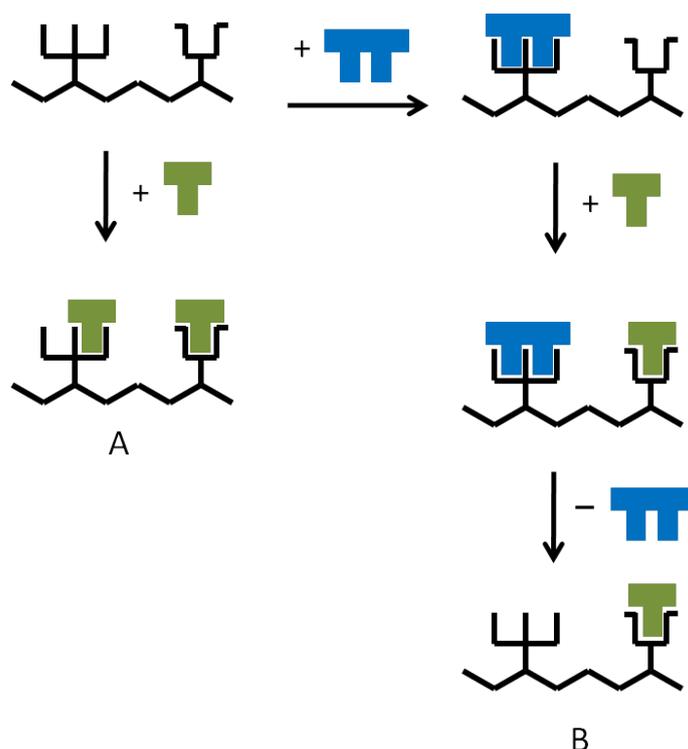


FIGURE 5 – Schéma de principe de la nécessité d'une protection/déprotection

Ce type de stratégie présente l'avantage de pouvoir partir d'un plus grand nombre de molécules puisque la protection permet de cibler la transformation, mais le nombre d'étapes supplémentaires entraîne la formation de nombreux sous-produits, souvent indésirables. Il faut aussi que les étapes de protection et de déprotection possèdent des rendements très élevés pour ne pas trop diminuer le rendement global de la synthèse.

2 Réalisation d'un protocole

Nous allons donc réaliser la protection de la fonction amine de l'alanine.

2.1 Réactifs et proportions

✦ Daumarie p118

Une des premières étapes importantes d'une synthèse est le choix des réactifs et leurs proportions. Ce choix est conditionné par des propriétés de réactivité bien entendu mais aussi par des considérations extérieures. Par exemple, le chimiste s'efforce de travailler, quand il le peut, avec des produits non toxiques (ou de toxicité moindre) et pas trop chers. Analysons le protocole envisagé : **reprise de la slide de francis et gauthier**

Le groupement protecteur choisi ici est le groupe benzyloxycarbonyle et il est introduit par le réactif chloroformiate de benzyle. Ce réactif présente une certaine toxicité : il est corrosif et dangereux pour l'environnement. De plus, il est fortement lacrymogène. Il y a alors plusieurs précautions à prendre la manipulation doit impérativement avoir lieu sous hotte avec des gants et des lunettes de protection. Le choix des réactifs conditionne donc les gestes expérimentaux à mettre effectivement en place. Qu'en est-il des quantités choisies ? Ici on a introduit 11 *mmol* d'alanine et 18 *mmol* de chloroformiate de benzyle. Le réactif contenant le groupement protecteur est donc introduit en large excès. Comme on l'a vu, l'introduction d'un des réactifs en excès permet d'augmenter le rendement d'une étape. Cet excès choisi donc ici a pour but de s'assurer que l'on protège bien "toutes" les molécules d'alanine présentes dans le ballon. Il est à noter toutefois que cet excès provoque nécessairement un gâchis de réactif qui s'oppose donc à la contrainte financière : l'établissement d'un protocole est un lieu de compromis.

Ce choix de proportions permet alors de définir aisément le rendement de la réaction, le réactif limitant étant l'alanine. On a :

$$\eta = \frac{n_{alanine}}{n_{alanineprot}} \quad (1)$$

Car en effet, si les étapes de protections permettent d'améliorer le rendement d'une réaction ou parfois de la rendre tout simplement possible, elles présentent elles-mêmes un rendement ! Cela est donc à prendre en considération car si une étape de protection me permet de sélectionner un site parmi deux sites équiprobables (50%) et qu'elle présente elle-même un rendement de 50% alors elle amène à une diminution de rendement global.

Vient alors le choix du solvant. *Je ne vais pas parler de réactivité ici c'est hors programme.* Les auteurs ont ici choisi le solvant eau. Bien évidemment, ce solvant ne présente aucune toxicité et est très bon marché. C'est donc un solvant idéal qui s'adapte aux deux contraintes évoquées précédemment lorsque ses propriétés chimiques se prêtent à la réaction. En effet pour certaines réactions, l'eau peut présenter des menaces de réactions parasites et il faut donc se rabattre sur une autre solution (lol).

2.2 Conditions expérimentales

Projeter et lire le protocole

Réalisons et commentons les gestes expérimentaux requis pour cette manipulation. L'alanine est introduite dans le solvant dans un ballon tricol sous agitation. On ajoute au ballon deux ampoules de coulée avec de la soude et du chloroformiate et un réfrigérant.

- On travaille sous **hotte** car le chloroformiate est un réactif toxique et fortement lacrymogène. Chaque élément de verrerie ayant été en contact avec lui doit être trempé ensuite dans une solution de soude.
- L'**agitation** permet d'homogénéiser le mélange et de mettre en contact les différents réactifs, elle est donc essentielle.
- Les autres réactifs sont ajoutés par des **ampoules de coulée** car la réaction est violente et chauffe considérablement, l'introduction des réactifs doit donc se faire de manière lente et progressive.
- La **soude** permet, comme on l'a vu précédemment, de se placer dans un domaine de pH dans lequel la fonction amino de l'alanine est effectivement nucléophile. De plus, la réaction formant de l'acide chlorhydrique, l'ajout de soude permet par ailleurs de le neutraliser après réaction.
- La réaction est violente et chauffe le milieu réactionnel d'elle-même. Il n'est donc pas nécessaire de chauffer le ballon pour favoriser la cinétique de la réaction mais le **réfrigérant** reste essentiel !

Faire les commentaires en même temps qu'on manipule



Protection

Daumarie p118



On ne peut pas faire toute la manip en live car c'est trop long. On peut peut-être juste présenter le montage. Il faut faire gaffe parce qu'une seule connerie avec le chloroformiate c'est éliminatoire.

↓
Maintenant que la réaction a eu lieu il reste deux étapes

2.3 Extraction et analyse

Le produit que nous avons obtenu n'est pas seul : il est mélangé au solvant, au réactif en excès et éventuellement à des sous-produits de réactions parasites. Il est donc nécessaire de l'isoler pour le récupérer. Pour ça on a recours à des techniques d'extraction. Lorsque le produit obtenu est un solide précipité dans le solvant, une méthode d'extraction que vous connaissez bien est la filtration. Ici, le produit obtenu est dissous dans le solvant avec les autres espèces. Pour l'extraire nous allons tout d'abord avoir recours à une extraction liquide-liquide (*à mettre en pré-requis évidemment*).

afficher et lire le protocole Les premiers lavages à l'éther diéthylique permettent d'extraire l'excès de chloroformiate, un premier composé dont on souhaite se débarrasser. L'acidification du milieu permet ensuite de protoner l'alanine protégée afin de supprimer son caractère ionique et de le rendre soluble en milieu organique. Elle est alors extraite de la phase aqueuse par la mise en contact avec une solution d'éther diéthylique comme pour les premiers lavages.

Lavage

Daumarie p118

On ne va peut-être pas faire tous les lavages, ça commence à être long tout ça.

Ici, cette seule étape d'extraction liquide-liquide ne suffit pas, l'isolement réalisé n'est que partiel : il faut purifier le produit. Une suite d'étape dans le protocole (*je pense que présenter les étapes suivantes n'est pas pertinent car ce serait parler de trucs HP les élèves comprendraient rien*) permet finalement d'arriver à des cristaux d'alanine protégée. Mais comment s'assurer que ça en est bien ? **Je crois qu'on doit se placer STL pour parler de Kofler là mais après du coup on est plus obligé de passer sous silence la purification... mais bon niveau temps... on peut calculer un rendement et évoquer le principe de kofler sinon juste**

Pour ça on procède à une dernière étape : l'analyse. L'analyse nous permet de vérifier que le produit finalement obtenu est bien le produit recherché. Pour cela, on évalue une de ses propriétés physico-chimique. Cela peut-être le rapport frontal lors d'une CCM ou un spectre d'absorption (IR, RMN ou même UV-vis). Ici on propose de mesurer la température de fusion et pour cela on utilise bien évidemment un banc Kofler. On s'attend à une température de fusion entre 70 et 95 degrés.

Mesure d'une température de fusion

Ca serait un peu notre seule expérience quanti du coup.

3 Possibilités d'optimisation

3.1 Comparaison de deux protocoles de synthèse de l'aspartame

https://cache.media.eduscol.education.fr/file/SPC/96/2/Agir_Activite-documentaire-Protection_des_fonctions_organiques_v2_222962.pdf

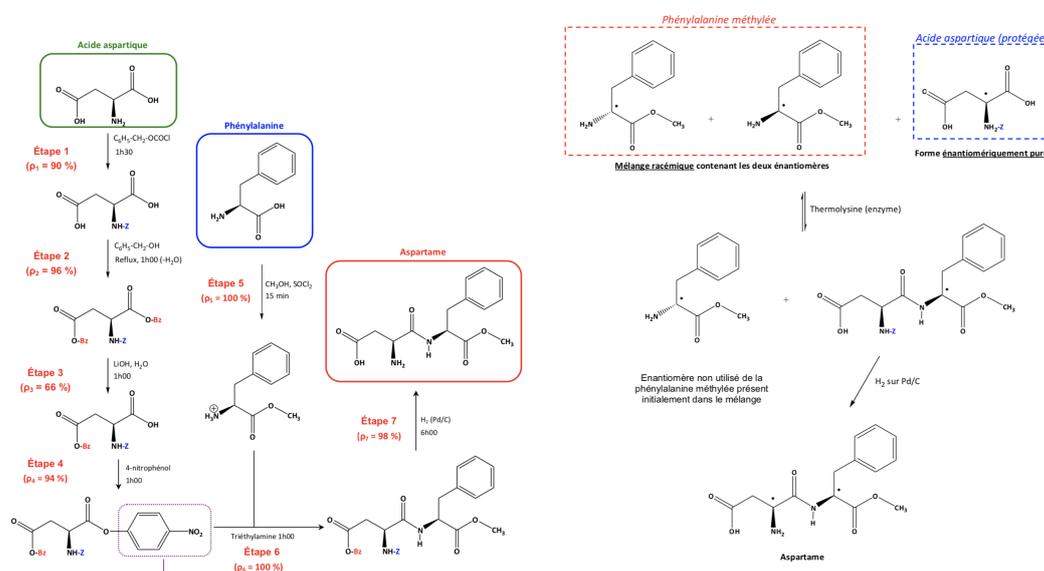


FIGURE 6 – Un protocole de synthèse de l'aspartame en laboratoire et le protocole de synthèse industriel

Le protocole de synthèse de l'aspartame en laboratoire peut être amélioré avec des connaissances allant au delà de la terminale de la manière suivante.

- 7 étapes
- rendement 52%
- besoin de réactifs énantiopurs (donc chers)
- étapes longues
- groupes protecteurs lourds beaucoup de matière inutile
- conditions énergivores

Bref c pas opti. Par contre pour le protocole industriel :

- 2 étapes
- Rendement 95%
- On peut partir d'un mélange racémique pour un des deux acides aminés
- Les conditions sont douces, économie d'énergie
- Recours à la catalyse (enzymatique)

Ce protocole répond aux critères de rentabilité et d'économie d'énergie. La raison principale est le recours à la catalyse, qui permet d'accélérer la réaction et ici de se passer du chauffage. C'est la catalyse enzymatique qui lève la contrainte de réactif énantiopur.

↓ Dans certains cas, la catalyse est même nécessaire pour que la réaction ait lieu.

3.2 Optimisation de la vitesse par catalyse : synthèse de l'indigo

L'indigo 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 ?

Synthèse de l'indigo

📌 JFLM p.136



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.

Conclusion

Élaborer une bonne stratégie de synthèse revient donc à faire plusieurs choix :

- choix des espèces : solvant, catalyseur, réactifs en excès ou non
- Les paramètres expérimentaux : choix du pH, température, agitation, durée, montage adapté.
- choisir une méthode de purification et de caractérisation.

Ou alors tableau de ce qui améliore le rendement/la cinétique/le prix/le cout énergétique On peut mieux comprendre le choix de certains paramètres en écrivant le mécanisme réactionnel de la synthèse.

Retours

Penser à surligner/mettre en valeur les points du protocole que l'on commente sinon c dur à suivre. Pour l'intriduction d'un réactif en excès tu écris "comme on l'a vu" pk ? Dans un bouquin ils parlaient d'augmenter la probabilité des chocs efficaces en augmentant la concentration on pourrait dire ça, avec éventuellement un pti schéma (est-ce que c'est pas plus un aspect cinétique?). Attention l'ADN c'est fait avec des nucléotides (base azotée + sucre + truc phosphaté). Peut-être préciser pk la synthèse labo existe si elle est si pourrie. Pour la manip on va voir cb de temps ça prend mais je pense que faire juste un rendement ça ira plus vite que faire le Kofler (qui est pas au programme général).