

# LC 05 - Stratégies et sélectivités en synthèse organique (Lycée)

28 juin 2020

Laura Guislain & Pascal Wang

## Extraits du programme :

Stratégie de 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.

*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.*

## Bibliographie

- TS, Hachette, Bordas, Belin, Nathan → en vrac  
➤ Hachette, Terminale S, 2012, collection Dulaurans, p.513. → Synthèse vanilline  
➤ Belin, Terminale S, Chimie, 2012, p. 292 → Réduction de la vanilline

## Prérequis

- Principes de la chimie verte

## Expériences

- ☞ Biréfringence du quartz

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Stratégie de synthèse</b>	<b>3</b>
1.1	Premier protocole de synthèse . . . . .	3
1.2	Amélioration de la stratégie par élimination d'eau . . . . .	5
<b>2</b>	<b>(Chimio)sélectivité</b>	<b>6</b>
2.1	Composés polyfonctionnels . . . . .	6
2.2	Chimiosélectivité . . . . .	6
2.3	Activité sur les procédés Boots et BHC de fabrication de l'ibuprofène. . . . .	7
<b>3</b>	<b>Protection, synthèse peptidique</b>	<b>8</b>
3.1	Nécessité de la protection en synthèse peptidique . . . . .	8
3.2	Application à la synthèse peptidique . . . . .	9

## Préparation

Biblio ;

Préparation : Si on est large en temps, on peut faire l'estérification naïve aussi et faire le dosage en live, sinon, il faut faire plus de manip en live.

Plan :

Passage :

Questions : protection des carbonyles, mécanisme, conditions, déprotection (acétalisation, catalyse acide, cf. fiche chimie organique), protection des alcools (ether-oxyde), exemples de régio/stéréosélectivité (cf. fiche chimie organique), quand utiliser acide sulfurique ou APTS ? pKA acide sulfurique (-3), APTS (-6.5),  $\text{H}^+$  (-63), date, auteur, principes de la chimie verte ? (Anastas et Warner, 1998)

## Placement

Un des derniers chapitres de terminale S tout a été vu avant. Remarque : le programme de STL ne mentionne pas vraiment la stratégie de synthèse, mais il y a un paragraphe sur la maximisation du rendement dont un tiret est : chimio,régio et stéréosélectivité On se place nous en TS.

## Introduction

**Définition : synthèse** Une synthèse est l'ensemble des étapes qui conduisent à un produit d'intérêt.

**Produits de synthèse organique au quotidien** La synthèse de molécules et de composés est une des applications principales de la chimie. La synthèse de composés organique est essentielle dans de nombreux domaines (création de plastiques et autres polymères, synthèse de médicaments, de composés alimentaires, etc.). L'aspirine est l'un des médicaments les plus préparés au monde, avec une consommation mondiale annuelle de 40 000 tonnes.

**Éléments d'un protocole, critères pour la synthèse** Dans un protocole, beaucoup de considérations rentrent en jeu [On projette le schéma récapitulatif](#). Une stratégie de synthèse doit suivre des contraintes et tendre vers les buts suivants :

- Choix des réactifs : minimiser le nombre d'étapes pour améliorer le rendement, sous-produits valorisables, minimiser les déchets (économie d'atomes), le coût.
- Choix du solvant : doit bien solubiliser les réactifs sans être toxique ou dangereux. *L'idéal est l'absence de solvant, comme dans la synthèse d'une chalcone.*
- Durée et conditions de réaction : généralement, lorsque on l'on veut accélérer une réaction qui consomme de la chaleur, on la chauffe. Pour une réaction qui en produit, on refroidit pour éviter l'emballement. Dans tous les cas on doit dépenser de l'énergie. Pour éviter cela, on peut utiliser un catalyseur, mais il faut faire attention à la toxicité.

Il faut choisir un protocole en fonction d'un tryptique facilité-rendement-respect de la chimie verte. Il y a donc souvent lors d'une synthèse (surtout au niveau industriel) un compromis à trouver entre de nombreux paramètres : dépense énergétique, coût, économie d'atomes, durée, dangerosité, rendement...

**Objectifs** Nous allons dans cette leçon nous demander quelle stratégie on doit mettre en place lorsque l'on veut en pratique réaliser la synthèse de molécule bien particulière. On doit optimiser certains aspects comme le rendement, le coût financier et énergétique tout en respectant certaines contraintes comme la sécurité, la valorisation des produits secondaire. En somme, on veut suivre la chimie verte. Dans cette leçon, on va analyser des protocoles de synthèse et voir quelles stratégies adopter.

## 1 Stratégie de synthèse

A la lumière de ces principes, on va établir un protocole : la synthèse de l'ester de poire.

### 1.1 Premier protocole de synthèse

**Ester de poire**  $\nrightarrow$  Daumarie, JFLM 2. Les esters volatils sont souvent utilisés comme additifs alimentaires pour leur odeur fruitée. On veut préparer un ester dont la saveur et l'odeur sont ceux de la poire. Cet ester est l'éthanoate de 3-méthylbutyle. [On la dessine au tableau et on la projette](#).

**Synthèse de l'ester de poire** L'industriel possède à sa disposition de l'acide éthanoïque et du 3-méthylbutan-1-ol. Ils peuvent réagir selon : [réaction à écrire](#). *On aurait pu faire la synthèse à partir de chlorure d'éthanoyle. La réaction serait totale, rapide et exothermique.*

**Choix des réactifs** Les réactifs sont peu couteux, non dangereux pour l'environnement. Bien qu'ils ne sont pas cancérogènes, l'acide éthanoïque est corrosif et le 3-méthylbutan-1-ol est nocif par inhalation. [On projette les pictogrammes](#). On dispose des informations suivantes sur les réactifs :

Espèce	$T_{éb}$ (°C)	$M$ (g mol <sup>-1</sup> )	$\mu$ (D)	$d$ (20°C)
Acide éthanoïque	117,0	60,0	1,4	1,049
3-méthylbutan-1-ol	130,0	88,2	—	0,815
Éthanoate de 3-méthylbutyle	142,0	130,2	—	0,876
Eau	100,0	18,0	1,86	1,00

(1)

**Choix d'un catalyseur** Nous réalisons une catalyse acide, avec de l'acide sulfurique, ce qui permet d'activer la réactivité de l'acide carboxylique. Il devient plus électrophile et donc la réaction se déroule plus vite. *On aurait pu utiliser de l'APTS ( $pK_A = -6.5$ ), qui est plus soluble en phase organique, plus couteux et plus dangereux. Contrairement*

à l'acide sulfurique ( $pK_A = -3$ ), il ne présente pas de caractère oxydant et peut avantageusement le remplacer lorsque la solubilité en phase organique est recherchée. De plus, sa base conjuguée l'anion tosylate ( $TsO^-$ ) n'est pas nucléophile ce qui limite les réactions secondaires.

### Chauffage à reflux

**Intérêt du chauffage** Pour accélérer la réaction, il est pertinent de chauffer le milieu réactionnel. Il ne faut pas chauffer trop fort pour ne pas vaporiser les réactifs et produits voire les dégrader chimiquement.

**Montage de chauffage à reflux** Vidéo [https://youtu.be/HwyMWMJC\\_5Y?t=9](https://youtu.be/HwyMWMJC_5Y?t=9) On montre la vidéo et on le met en schéma au tableau, cf. Bernard.

**Avantages du chauffage à reflux** On utilise un chauffage à reflux pour éviter les pertes de matière : les vapeurs de solvant et réactifs se condensent sur les parois du réfrigérant et retombent dans le milieu réactionnel. On dit qu'on est au reflux lorsqu'il y a équilibre entre les deux phases : liquide et vapeur.

### Post-traitement

⚡ JFLM 2.

**Lavage** Le lavage à l'eau permet d'éliminer une partie de l'acide éthanoïque et de l'acide sulfurique de la phase organique.

**Neutralisation des acides** La neutralisation de l'excès d'acide éthanoïque et de l'acide sulfurique (ou l'acide para-toluène sulfonique si on en a utilisé) par la solution saturée de  $NaHCO_3$  produit un dégagement de  $CO_2$ ; elle ne s'effectue donc pas dans une ampoule à décanter mais dans un erlenmeyer. Pour confirmer la neutralisation de l'acide, il faut vérifier que la phase aqueuse reste basique même après le mélange.

**Séchage** Pour sécher la phase organique, on utilise du sulfate de sodium. Le sulfate de sodium anhydre s'aggrave en présence d'eau. On en ajoute jusqu'à avoir des grains libres, pulvérulents sous agitation. *On aurait pu utiliser du sulfate de magnésium, qui est à éviter lorsque le liquide à sécher contient des bases de Lewis (telles que des amines), des complexes de magnésium peuvent se former.*

**Vaporisation du diéthyléther** On le vaporise sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. La présence résiduelle de l'acide est facilement repérable par une forte odeur de vinaigre.

**Caractérisation par spectroscopie IR** On le fait dans la partie suivante.

### Obsolète : constante d'équilibre de la synthèse de l'ester de poire,

⚡ JFLM 2 Si on a pas le temps, on peut juste le présenter sur schéma et donner le résultat.

**Préparation** On suit le protocole. On fait un dosage en préparation et on note le résultat.

**Présentation** On refait le dosage en retour et on compare le résultat avec celui de la préparation : c'est le même, la réaction est équilibrée. *On fait des approximations (i) volume de mélange négligé (ii) coefficients d'activité égaux.*

### Analyse du protocole

- Réactifs : peu coûteux, non toxiques et non dangereux pour l'environnement.
- Solvant : pas de solvant, sauf le diéthyléther pour le post-traitement.
- Chauffage : chauffage à reflux
- Durée : 1 heure.
- Energie dépensée : 200 W pour un chauffe-ballon, soit 720 kJ pour 1 heure.

- Produit secondaire : eau, pas de déchet à traiter
- Rendement : limité à 63% car la réaction est équilibrée.

En terme de chimie verte, le protocole est bon : pas de déchets à traiter, pas de solvant à recycler, conditions assez douces, durée raisonnable. La cinétique est correcte, cependant, en terme de rendement, c'est à améliorer.



*L'industriel va donc chercher à savoir s'il existe des moyens d'optimiser le rendement de la réaction.*

## 1.2 Amélioration de la stratégie par élimination d'eau

**Exploitation de la polarité : chauffage au micro-ondes** L'eau et l'acide éthanoïque possèdent un moment dipolaire non nul. Il est alors possible de chauffer le milieu réactionnel par micro-ondes. Le principe du chauffage est simple : les micro-ondes produites sont un champ électromagnétique, selon lequel s'orientent les dipôles de molécules polaires. La fréquence du microondes est réglée à 2.45 GHz, qui est la fréquence de vibration des molécules d'eau. Les frictions intermoléculaires qui résultent de l'agitation des molécules d'eau sont à l'origine du chauffage.

**Exploitation des températures d'ébullition** On remarque que l'eau a la plus basse température d'ébullition. On peut alors chauffer à une température intermédiaire pour vaporiser l'eau. *En fait, pour s'assurer que les autres réactifs ou produits ne s'évaporent pas, il faudrait pouvoir maintenir la température à une valeur inférieure ou égale à 100 °C, ce qui n'est pas possible avec les fours domestiques. On suppose seulement que le temps de réaction est trop court (inférieur à 5 min) pour atteindre une température trop élevée et provoquer la perte de quantités non négligeables de produits ou de réactifs.* L'explication profonde du phénomène sort du cadre de cette leçon, mais la conséquence de l'évacuation de l'eau est que la limite de rendement à l'équilibre peut être dépassée. Le rendement maximal n'est plus limité à 63%.

**Bonus : état de transition polaire et facteur préexponentiel** L'état de transition de l'estérification est polaire et interagit avec le rayonnement du micro-ondes. Le facteur préexponentiel  $A$  de la loi d'Arrhenius diminue par rapport à un chauffage classique.

**Protocole retenu** ↯ JFLM 2, Daumarie. *On présente le protocole suivi, avec les différentes étapes, sur transparent, avec des schémas et des couleurs.*

**Caractérisation par spectroscopie IR** *On présente les spectres du Daumarie. On dessine les molécules avec les liaisons pointées en couleur.* Dans le produit, on ne voit plus la bande au-dessus de 3000cm<sup>-1</sup> caractéristique d'une liaison OH. On voit une bande à 1740cm<sup>-1</sup> caractéristique de C=O, ainsi que C-O à 1200cm<sup>-1</sup> d'un ester. *Les deux absorptions à 2929 et 2969cm<sup>-1</sup> correspondent à des vibrations de liaisons C-H où C est un carbone tétraédrique.*

### Obsolète : synthèse de l'ester de poire au four à micro-ondes

↯ JFLM 2 (Daumarie). *Modification : pour ne pas que le composé brûle, effectuer environ 8 chauffages de 30 secondes à 100 W. On introduit le catalyseur acide sulfurique à la pipette de 1mL pour le dosage en retour. Ouvrir le four et vérifier à l'odeur caractéristique de l'ester formé que la réaction est bien terminée (sinon, une odeur désagréable d'acide éthanoïque persiste).*

**Préparation** On fait la synthèse. On fait les lavages, le séchage et l'évaporation du solvant. On fait une CCM en préparation au cas où. *Pour sécher la phase organique, on utilise du sulfate de sodium. On aurait pu utiliser du sulfate de magnésium, qui est à éviter lorsque le liquide à sécher contient des bases de Lewis (telles que des amines), des complexes de magnésium peuvent se former.*

**Présentation** En direct, on relance la synthèse du début au micro-onde, on prépare la CCM en attendant que cela chauffe et on la met dans la cuve. Ne pas l'oublier après !

**Caractérisation/contrôle de pureté** On s'appuie sur la CCM et on peut montrer un spectre IR.

**Rendement** On détermine le rendement par pesée. *ou par dosage en retour, comme en I/2.*

**Analyse du protocole/de la stratégie de la synthèse de l'ester de poire** On compare avec le protocole précédent

- Réactifs : peu couteux, non toxiques et non dangereux pour l'environnement.
- Solvant : pas de solvant !
- Durée : 4 minutes de chauffage au micro-ondes (contre 1 heure avant)
- Chauffage : un microonde a une puissance moyenne de 500 W et donc l'énergie utilisée est 120 kJ, soit 5 fois moins que pour le chauffage à reflux. *La puissance absorbée par le matériau est mal connue et de toute façon beaucoup plus faible que celle émise par le magnéton (500 W).*
- Produit secondaire : eau, pas de déchet à traiter
- Rendement : possibilité d'atteindre un rendement proche de 100%.

## 2 (Chimio)sélectivité

On présente la réduction de la vanilline par  $\text{NaBH}_4$  (↗ JFLM 2), on introduit alors la chimiosélectivité. *On ne parle pas de régiosélectivité et la stéréosélectivité.*

### 2.1 Composés polyfonctionnels

↗ Belin p292 et Durupthy p500

**Vanille** La vanille est une orchidée dont les fruits produisent l'épice que nous utilisons en cuisine. La production de ses gousses noires et parfumées requiert travail et patience. Le fruit est initialement inodore. Chaque fleur de vanille doit être fécondée à la main. Les gousses vertes sont « tuées » par un bain d'eau chaude ( $63^\circ\text{C}$ ) de 3 minutes, étuvées pendant 14 h entre des couvertures de laines pour acquérir la couleur noire qu'on connaît en cuisine. Le séchage dure plusieurs semaines et l'affinage dure huit mois.

**Vanilline** La production mondiale agricole de vanille est de 2000 tonnes par an et n'est pas suffisante pour satisfaire la demande des consommateurs. L'obtention de vanille artificielle s'est rapidement révélée comme un objectif industriel majeur. Heureusement pour les consommateurs et les industriels, parmi les 170 composés aromatiques présents dans la vanille, un seul permet de restituer fidèlement l'arôme de la vanille : la vanilline (nom IUPAC : 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde). Actuellement la plus performante consiste à synthétiser la vanilline à partir du guaiacol (2-méthoxyphénol), un produit de synthèse issu de la pétrochimie. **ODG:** La production mondiale de vanilline de l'ordre de 12 000 t par an. La vanilline obtenue est identique au naturel car bien que synthétisée, elle existe dans le milieu naturel. On la distingue ainsi des arômes naturel (comme l'extrait de vanille, qui est obtenu par extraction des gousses de vanille) et des arômes artificiels. *Parmi ces derniers, le 3-éthoxy-4-hydroxybenzaldehyde ou éthylvanilline est largement utilisé dans l'industrie. Bien que plus cher à produire, il a l'avantage d'être quatre fois plus parfumé que la vanilline.*

**Groupes fonctionnels de la vanilline** La vanilline possède un groupe carbonyle, un groupe hydroxyle, et un troisième groupement méthoxyle, on dit qu'elle est polyfonctionnelle **Entourer en couleurs les groupements.**

**Définition : molécule polyfonctionnelle** Une molécule polyfonctionnelle possède plusieurs groupes caractéristiques de nature différente.

↓ On peut donc se poser la question suivante : lors d'une transformation chimique, le réactif transforme-t-il tous les groupes caractéristiques présents sur la molécules ? Pour répondre à cette question, nous allons nous intéresser à la réduction de la vanilline

### 2.2 Chimiosélectivité

Réaction de la vanilline avec  $\text{NaBH}_4$

### Réduction de la vanilline

⚡ JFLM 2 p171 + Belin p292 (attention le Belin c'est l'acétate), un poly très complet <http://culturesciences.chimie.ens.fr/nodeimages/images/chapitre3.pdf>, voir fiche en+

**Réactifs** On va faire réagir la vanilline commerciale avec le borohydrure de sodium ou tétrahydroborate de sodium, NaBH<sub>4</sub>.

**Montage expérimental** On commente la diapositive Peser 4 g de vanilline et les introduire dans un ballon bicol de 250 mL. Adapter un réfrigérant à eau et une ampoule d'addition isobare. Dissoudre la vanilline dans 30 mL de soude de concentration environ 1 mol/L. Agiter pour obtenir une suspension homogène et refroidir le milieu réactionnel au moyen d'un bain de glace. Ajouter 0,8 g de borohydrure de sodium par petites portions (en trois fois) en maintenant l'agitation. Une fois l'addition terminée, retirer le bain de glace et laisser sous agitation, à température ambiante, pendant 30 min. Refroidir ensuite à 0 °C et ajouter, goutte à goutte, au moyen de l'ampoule d'addition isobare, une solution d'acide chlorhydrique de concentration environ 2.5 mol/L, jusqu'à obtenir un pH voisin de 1. Si aucun solide ne précipite, amorcer la cristallisation en frottant les parois du ballon avec une baguette de verre. Essorer le précipité obtenu sur Buchner et le laver deux fois avec de l'eau glacée. Sécher le solide à l'aide d'un morceau de papier filtre ou dans une étuve. Peser le produit obtenu. Dans un ballon de 25 mL, recristalliser environ 1 g du produit brut obtenu précédemment dans de l'acétate d'éthyle. Essorer les cristaux obtenus sur Buchner puis les sécher à l'aide d'un morceau de papier filtre ou dans une étuve. Peser le produit obtenu.

**Rôle de la soude** La vanilline (notée HVan) est une molécule organique peu soluble en milieu aqueux. Pour la solubiliser, on la dissout dans de la soude. En effet, les ions hydroxyde peuvent déprotoner la fonction phénol de la vanilline formant ainsi un anion phénolate (noté Van<sup>-</sup>) soluble en phase aqueuse.

**Bonus : réaction avec le solvant** ⚡ JFLM 2 Un équivalent de BH<sub>4</sub> peut en théorie réduire 4 molécules de vanilline. Il est introduit en large excès car il réagit aussi avec l'eau, ce qui justifie le bain eau-glace. *On remarque ici que le borohydrure de sodium est utilisé dans l'eau. Contrairement au tétrahydroaluminat de lithium (LiAlH<sub>4</sub>), sa réaction acido-basique avec l'eau, bien que thermodynamiquement possible, est lente.*

**Rôle du solvant** L'ajout d'acide chlorhydrique lors du traitement permet de détruire le borohydrure de sodium en excès, de reprotoner le groupe fonctionnel phénolate de la molécule réduite pour donner l'alcool vanillique souhaité. Peu soluble dans l'eau sous forme neutre, il précipite.

**Caractérisation par la 2,4-DNPH** La précipitation indique que le composé organique est soit un aldéhyde, soit une cétone. cf. diapo. En testant sur le produit, on voit que le groupement aldéhyde n'est plus là : il a réagi.

**Bonus : caractérisation par CCM** L'alcool synthétisé peut créer des liaisons hydrogène avec les atomes de la surface des grains de silice. Il migre donc moins que l'aldéhyde de départ.

**Caractérisation par spectre IR** ⚡ JFLM 2. *C'est redondant avec la première partie mais c'est le plus efficace pour identifier les fonctions.* On montre les spectres des composés obtenus. On retrouve les CH. Une bande C=O a disparu et une bande OH est apparue (son nombre d'onde est plus élevé que le OH aromatique qui peut faire une liaison intramoléculaire, ce qui diminue son nombre d'onde).

**Bonus : caractérisation par RMN** C'est en slide annexe.

**Réduction dans la vanilline** On voit donc que seul le groupe aldéhyde a réagi, réduit en alcool. Le produit est alors l'alcool vanillique ou 4-(hydroxyméthyl)-2-méthoxyphénol. [On projette l'équation.](#)

**Définition : réactif chimiosélectif, réaction sélective** Un réactif est dit chimiosélectif s'il ne transforme, dans des conditions données, qu'un seul groupe caractéristique d'une molécule polyfonctionnelle. La réaction associée sera dite sélective. *C'est la seule sélectivité qu'on présente, la seule au programme de TS.* La sélectivité d'une réaction dépend aussi des conditions expérimentales (température, solvant).

## 2.3 Activité sur les procédés Boots et BHC de fabrication de l'ibuprofène.

⚡ Microméga, Culturesciences Ibuprofène, Belin p270

**Ibuprofène** L'ibuprofène (*(RS)*-2-(4-(2-méthylpropyl)phényl) propanoïque) est un analgésique (anti-douleur) et anti-inflammatoire en vente libre et très utilisé (**ODG**: environ 13 000 tonnes par an) [formule topologique] *L'ibuprofène fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS. L'action analgésique et anti-inflammatoire de*

*l'ibuprofène repose sur l'inhibition de la synthèse des médiateurs chimiques de la douleur et de l'inflammation. L'ibuprofène présente à ce jour une contre-indication chez l'enfant de moins de 15 ans : il ne doit pas être utilisé en cas de varicelle ou de suspicion de varicelle.*

**Procédé Boots** La molécule a été découverte par la société Boots dans les années 1960, qui a breveté une synthèse en 6 étapes, qui a longtemps été la méthode de choix pour la production industrielle. Cette synthèse a permis de produire annuellement des milliers de tonnes d'ibuprofène mais elle s'est accompagnée de la formation d'une quantité encore plus importante de sous-produits non utilisés et non recyclés qu'il a fallu détruire ou retraiter. *La synthèse originale débute par l'acylation selon Friedel-Crafts de l'isobutylbenzène. La réaction avec le chloroacétate d'éthyle (réaction de Darzens) conduit à l' $\alpha, \beta$ -époxyester qui est hydrolysé et décarboxylé en l'aldéhyde. La réaction de cet aldéhyde avec l'hydroxylamine conduit à l'oxime, qui est converti en nitrile, lequel est hydrolysé en l'acide désiré. La quantité de sous-produits formés est importante, liée en grande partie à la mise en œuvre de réactions stœchiométriques.*

*Un moyen d'obtenir des étapes plus sélectives est d'utiliser des catalyseurs métalliques.*

**Procédé BHC** Dans les années 1990, la société BHC a mis au point un procédé "vert", en 3 étapes seulement, catalysées et sans déchet. c'est à dire reposant sur les principes de la chimie verte : une chimie qui réduit la pollution à la source et qui est plus respectueuse de l'environnement. *Après une réaction d'acylation analogue, mais catalysée par l'acide fluorhydrique (qui est recyclable), l'hydrogénation catalysée par le nickel de Raney (cf. Nickel) conduit à l'alcool qui est soumis à une réaction de carbonylation catalysée par le palladium.*

**Sélectivité dans le procédé BHC** La synthèse est sélective. Dans l'étape de dihydrogénation sur Nickel de Raney, seul C=O a été hydrogéné et pas les doubles-liaisons aromatiques.

**Application pour la comparaison des procédés** Les calculs sont sur diaporama Le calcul de l'économie d'atomes (EA) donne 40 % pour la synthèse imaginée par Boots, et 77.4 % pour la synthèse de BHC. Pour Boots, avec 13 000 tonnes d'ibuprofène produites par an, cela représente près de 20 000 tonnes de déchets ! Pour BHC, cela ne représente qu'environ 4 000 tonnes !

**Valorisation de l'acide éthanoïque** De plus, le seul sous-produit de la synthèse pas BHC est l'acide éthanoïque qu'on peut valoriser. C'est en particulier un précurseur de l'acide éthanoïque  $\text{CH}_3\text{COOCH}=\text{CH}_2$  dont le polymère est utilisé pour fabriquer des peintures et des adhésifs. De plus, il a été utilisé dans cette leçon pour synthétiser un ester de poire/banane, qui permet de réaliser de délicieux bonbons au goût on ne peut plus naturel.

**Conclusion sur la comparaison des procédés** La nouvelle voie de synthèse est beaucoup plus efficace que la voie traditionnelle : le nombre d'étapes est réduit, la quantité de sous-produit est considérablement réduite, de plus l'unique sous-produit formé est valorisé. Cependant, le procédé vert coûte certainement cher à cause des catalyseurs utilisés (Pd, Ni), et il faut utiliser de l'acide fluorhydrique (très toxique, complexe le calcium des os et les rend inactifs). *Ce procédé vert produit moins de déchets, donc nécessite moins de retraitement. De plus, les coûts sont réduits, ce qui intéresse aussi les industries. Les procédés verts sont donc conçus pour être à la fois respectueux de l'environnement et économiquement viables.*

↓ *On voit donc que la notion de sélectivité est centrale dans l'élaboration d'un protocole, que ce soit dans le choix des réactifs ou des conditions expérimentales, voyons comment procéder quand on ne peut a priori pas trouver de réaction sélective.*

## 3 Protection, synthèse peptidique

### 3.1 Nécessité de la protection en synthèse peptidique

➤ Hachette p496 + Belin p294 + Clayden p650 pour les compléments théoriques et les détails. **Faire une présentation très visuelle avec plein de couleurs comme dans le Hachette, en partie sur transparents.**

**Protéines, exemple de l'ocytocine** Les protéines, à la base du vivant, sont des chaînes de plusieurs centaines d'acides aminés. L'ocytocine (du grec "ocy" rapide et "tocine" pour accouchement) est une hormone qui intervient dans le déclenchement de l'accouchement chez la femme et la montée du lait. C'est la première hormone synthétisée en 1953. *Elle est habituellement synthétisée par le cerveau.* Elle est formée d'une chaîne de neuf acides aminés. *D'autres exemples : protéines enzymatiques (enzymes) qui catalysent les réactions chimiques de synthèse et de dégradation nécessaires au métabolisme de la cellule, conditionnement de l'ADN (histones), moteurs moléculaires qui permettent la*

*mobilité (myosine), rôle structurel du cytosquelette ou des tissus (actine, collagène).*

**Acides  $\alpha$ -aminés** On appelle acide aminé une molécule polyfonctionnelle qui contient un groupement acide carboxylique et un groupement amine. Lorsque la fonction amine est liée au carbone de l'acide carboxylique (en  $\alpha$ ), on parle d'acide  $\alpha$ -aminé. Exemple : Alanine et glycine, qu'on retrouve dans l'ocytocine. **On fait un dessin coloré de l'analine et de la glycine, style Clayden (en capture) et on les montre sur l'ocytocine.**

**Bonus : acide aminé essentiel** Un acide aminé essentiel ne peut être synthétisé de novo par l'organisme (généralement humain) ou qui est synthétisé à une vitesse insuffisante, et doit donc être apporté par l'alimentation, condition nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme.

**Liaison peptidique** La liaison amide C-N qui assemble les acides  $\alpha$ -aminés au sein d'une protéine est appelée liaison peptidique. Exemple : dipeptide Ala-Gly. **On dessine Ala-Gly en couleur en légendant la liaison. 🚫 C'est dommage, l'enchaînement Ala-Gly ne se retrouve pas dans l'ocytocine**

**Procédé Merrifield** Les peptides sont obtenus par condensation de plusieurs acides  $\alpha$ -aminés. L'ordre d'enchaînement de ces acides  $\alpha$ -aminés est fondamental. Le procédé proposé par R. B. MERRIFIELD (prix Nobel en 1984) utilise un support polymère qui permet d'enchaîner sans ambiguïté les différents acides  $\alpha$ -aminés. Le principe est de construire, acide  $\alpha$ -aminé par acide  $\alpha$ -aminé, la chaîne peptidique dont une extrémité est attachée au polymère insoluble.

**Problématique** On veut synthétiser une chaîne peptidique avec un enchaînement Ala-Gly. Si nous voulons que le groupement  $-\text{CO}_2\text{H}$  de la glycine réagisse avec le groupement  $-\text{NH}_2$  de l'analine. Mais il peut y avoir plusieurs produits à cause des groupements  $-\text{CO}_2\text{H}$  et  $-\text{NH}_2$  libres des autres extrémités. En tout, il peut y avoir 4 produits : Ala-Ala, Ala-Gly, Gly-Ala, Gly-Gly. Pour cette raison nous devons développer une stratégie : la protection, qui consiste à remplacer provisoirement un groupement qu'on souhaite préserver par un autre groupement.

**Groupe protecteur** Un groupe protecteur est un groupe caractéristique, volontairement créé dans un composé polyfonctionnel pour bloquer la réactivité d'une de ses fonctions.

**Critères de bon groupe protecteur** Le groupe protecteur doit réagir de manière sélective avec la fonction à protéger, être stable lors des réactions suivantes et pouvoir être enlevé/déprotéger facilement. La protection/déprotection introduit deux étapes supplémentaires dans la synthèse et donc doivent se dérouler avec des bons rendements.

↓ *On peut appliquer cette notion de protection avantageusement lors d'une synthèse peptidique.*

## 3.2 Application à la synthèse peptidique

**Principe de la protection en synthèse peptidique** 🚧 Clayden et Belin. Pour empêcher les réactions non voulues d'avoir lieu, on va protéger les groupes correspondants. Pour ce faire on utilise une réaction chimio-sélective sur chacun des acides aminés. Idéalement, on veut que la déprotection se fasse dans des conditions différentes, pour choisir dans quelle direction allonger la chaîne peptidique.

**Protection du groupe amine** On protège l'amine par le chlorure de benzyloxycarbonate pour former une amide.

**Protection du groupe carboxyle de la fonction Ala** On protège le groupe carboxyle de la fonction Ala par transestérification, pour former un ester, par exemple avec du phénylméthanol *ou mieux, tert-butylester* (🚧 Clayden).

**Réalisation de la réaction principale** On peut alors réaliser la réaction voulue qui cette fois-ci sera elle aussi sélective, ayant au préalable activé le site voulu. Finalement il faut déprotéger les fonctions.

**Déprotection pour la glycine** 🚧 Clayden On peut reformer l'acide carboxylique à partir de l'ester par hydrolyse. Ici, on fait une hydrolyse acide. *On ne fait pas de saponification ici, sûrement à cause de l'encombrement stérique du groupe protecteur. Il faut faire une  $\text{S}_{\text{N}}1$  en milieu acide. Par exemple, l'encombrement stérique est tel que l'hydrolyse basique du tert-butylester ne permet pas de retrouver l'acide carboxylique. Il faut faire une hydrolyse acide, qui passe par un carbocation, au lieu d'une attaque par une base.*

**Déprotection de l'aniline** On déprotège par clivage par hydrogénolyse sur Pd ou avec un acide fort HBr+AcOH.

**Bonus : catalyse enzymatique dans la synthèse de l'aspartame** Le problème majeur de cette voie de synthèse de l'aspartame est son faible rendement, environ 50%. Cette synthèse est coûteuse et du point de vue énergétique. La voie enzymatique quant à elle permet l'obtention de la molécule cible sans recourir aux étapes de protection et de déprotection. Elle est réalisée à 37 C à pH=7,5 à l'aide de l'enzyme thermolysine ce qui la rend peu cher d'un point de vue énergétique comparé à la voie précédente. Le rendement est alors de 95%.

## Conclusion

Proposer un protocole est une démarche complexe qui résulte de compromis. Comme nous l'avons vu dans le cadre du paracétamol, cette démarche vise à maximiser le rendement en s'appuyant sur la sélectivité des réactions chimiques, mais aussi des phénomènes physiques (extraction, purification...). Pour mettre en place une stratégie de synthèse, le chimiste doit composer avec la dangerosité des produits, le respect de l'environnement et enfin du coût économique de chaque étape de synthèse.

**Ouverture : régiosélectivité** On parle de régiosélectivité dans le cas où plusieurs sites identiques d'un réactif peuvent subir la réaction. Par exemple, pour la synthèse du BHT, qui est un conservateur alimentaire/cosmétique, on va faire une substitution sur l'un des atomes de carbone du cycle du paraméthylphénol. Or, il y a 4 sites possibles a priori. Si une réaction donne préférentiellement certains régioisomères, elle sera dite régiosélective. C'est le cas dans la synthèse du BHT, où la réaction avec le 2-méthylpropan-2-ol donne préférentiellement une substitution sur les sites en ortho du groupe phénol. *On a aussi la nitration du toluène comme exemple, ou les réactions organo-lithiens vs organo-magnésiens vs organo-cuprates lithiés sur les alpha-énones (cétones avec une double liaison en alpha) : dans l'ordre addition 1-2, mixte, et 1-4.*

**Ouverture : stéréosélectivité et thalidomide** Le thalidomide<sup>3</sup> est un médicament utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux, notamment chez les femmes enceintes. Or il a été découvert qu'il est à l'origine de graves malformations congénitales. La thalidomide possède un centre stéréogène. La forme R protège contre les nausées, l'autre a des effets tératogènes (provoque des malformations). Néanmoins, les deux formes pouvant se convertir l'une en l'autre dans une étude d'hommes in vivo, l'effet tératogène n'aurait probablement pas été évité pour les femmes en n'administrant qu'une seule des deux formes.

I/ Stratégie de synthèse 1) Position du problème et contraintes. Produit secondaires, solvant, durée. Illustration sur la synthèse de l'ibuprofène : nombre d'étapes (6 vers 3) valorisation des produits secondaires (acides acétiques), solvant, durée.

2) Isoler, purifier et analyser. Présentation de différentes techniques.

II/ Exemple illustratif 1) Analyse critique du protocole : solvant, coût énergétique de chauffage, valorisation des sous-produits. 2) Sélectivité. Molécule polyfonctionnelle. Chimiosélectivité.

III/ Sélectivité et synthèse des polypeptides. 1) Problématique : plusieurs possibilités de produits. 2) Protection de fonction.

Alternative : I/ illustrer sur la synthèse de l'acétate de vanilline. II/ réduction de l'acétate de vanilline susmentionné par NaBH<sub>4</sub>.

Ouverture sur la chimie verte

- Jury : aborder la notion de protection, discussion autour de "la chimie verte" (toxicité des produits, économie d'atomes), la notion de sélectivité est apparue en 2016, régiosélectivité, comparaison entre deux protocoles.
- Plan 2017.. Etudier différentes parties d'un protocole et leur but puis en parlant de considérations économiques, de chimie durable et sécurité. II/ Illustrer la réaction de réduction par NaBH<sub>4</sub> de l'acétate de vanilline (Belin) pour introduire la notion de sélectivité. III/. Ma dernière partie était sur la synthèse peptidique.
- Il faut un calcul de rendement.

## Compléments/Questions

### Questions

- Avantage/différence entre paracétamol et aspirine?
- Eluant moins toxique que le cyclohexane? On peut prendre un mélange acétone-éthanol 98/2.
- Pour la ccm, faire les dilutions des solides avant, et faire des test de ccm afin d'éviter d'avoir des taches trop/pas assez concentrées.

- Comment choisir un solvant pour dissoudre un solide pour faire la CCM ? Utiliser l'éluant.
- Conclusion ne pas reprendre le plan de la leçon.
- Il faut analyser le protocole, justifier les choix, donner les quantités de matières (et justifier)
- Qu'est ce qu'un acide aminé essentiel ? Quelle est leur forme dans le vivant ?
- Comment obtenir l'acétate de vanilline à partir de la vanilline ?
- Comment protéger une fonction carbonyle ? N
- $\text{aBH}_4$  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 ? Relargage. Quelles sont les impuretés que l'on récupère ?
- 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 ? Régiosélectivité.
- Quelle est l'importance des synthèses énantiosélectives ?
- Pouvez-vous réécrire la réaction d'estérification ? Pourquoi une simple flèche ? C'est quoi une réaction équilibrée ? Pouvez-vous remonter comment vous déterminez le réactif limitant ici ?
- **Chimie verte** 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 ? Dites dans la leçon à quels moments ils auraient pu apparaître. Exemple d'économie d'énergie ? Lien entre le chauffage et le rendement ? Quand est-ce que chauffer augmente le rendement ?
- A quel classe est adaptée votre leçon ? (j'ai dit TS) Quelle notion est apparue dans les premières étapes de l'estérification ? (mésomérie) A quel classe est adaptée votre leçon ? (j'ai dit TSTL...)
- *Différence entre double flèche et double demi-flèche* entre deux états intermédiaires d'un mécanisme ? La double flèche indique que la réaction peut se faire dans les deux sens (avec des vitesses pas nécessairement égales). La double demi-flèche indique un équilibre (vitesses égales).
- **Autour des acides** Différences d'utilisation entre  $\text{H}_2\text{SO}_4$  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 ? Dans l'exemple que vous avez donné (molécule avec cétone et ester où on protège la cétone par un diol) dans quelles conditions se fait la protection ? (catalyse acide) Cela ne peut-il pas poser un problème avec la fonction ester ?
- **Séchage** 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 ? Lorsque le liquide à sécher contient des bases de Lewis (telles que des amines), des complexes de magnésium peuvent se former.
- Comment auriez-vous pu caractériser votre produit ?
- Quelles sont les conditions sur les températures d'ébullition pour faire une distillation fractionnée ? Pourquoi a priori les températures d'ébullition sont dans cet ordre pour les molécules présentées ?
- Sur le réfractomètre, à quoi sert l'alimentation en eau ? On écrit les indices de réfraction  $n_{\text{D}20}$  avec D en indice et 20 en exposant, que veut dire le 20 ? température. Et le D ? raie D du sodium.
- C'est quoi le diagramme binaire du mélange eau-cyclohexane ? Vous avez mis de l'APTS plutôt qu'un autre acide, pourquoi ? C'est quoi un acide plus puissant ? Pourquoi l'APTS est plus fort ? C'est combien le premier pKa de l'acide sulfurique ? Lors de l'extraction liquide-liquide, il y a eu un dégagement gazeux, c'est quoi ? Pourquoi le carbonate de sodium anhydre assèche-t-il le produit ? Quel type de réaction peut nécessiter la protection que vous avez réalisée ? Où est le site électrophile de la fonction cétone ? et ester ? Quel est la plus électrophile des deux fonctions ? Pourquoi ? Quel est l'intérêt d'utiliser un diol pour cette protection ? Est-ce que le fait de former un cycle a une influence ?
- Est-ce que vous connaissez le nom de la réaction de formation de la chalcone que vous avez effectuée ?

## Commentaires

Prérequis : fonctions de chimie organique. Spectroscopie.

Mettre les pictogrammes de sécurité des produits.

Mettre un thermomètre dans le milieu.

On peut supposer que la leçon séparation, purification, contrôle de pureté a été faite avant. Et alors insister plus sur la sélectivité.

## Extraction et analyse

### Isolement

#### Solide

##### *Cristallisation*

On diminue la solubilité en abaissant la température. On filtre, on lave et on fait sécher

#### Liquide

##### *Extraction Liquide-Liquide*

On utilise un deuxième solvant non-miscible avec le premier qui solvate mieux notre produit d'intérêt et pas trop le reste. Agitation et ampoule à décanter font le travail. On évapore le solvant.

### Purification

#### Solide

##### *Recristallisation*

On redissout à chaud dans un solvant dans lequel les impuretés sont solubles et où le produit n'est pas soluble à froid, dans le minimum de solvant, et on laisse refroidir lentement puis filtration

#### Liquide

##### *Distillation (fractionnée)*

On utilise l'azeotrope du mélange produit/solvant pour faire en sorte de n'évaporer que le produit.

### Analyse

#### Solide

Point de fusion

#### Solide-Liquide

CCM, spectres UV-Visible, IR, RMN

#### Liquide

Point d'ébullition et densité