

LC06. Stratégies et sélectivités en synthèse organique (lycée)

E. CAMUS & M. MARTINEZ - 2017/2018

« Viiiieens, je t'emmène » - FRANCE GALL

Bibliographie

- PC TS, *Hachette* : cours classique et clair, petit schéma synthétique
- PC TS, *Bordas/Espace* : cours également intéressant
- PC TS, *Nathan* : pas ouvert mais visiblement pertinent
- PC TS, *Belin* : très bien pour l'activité documentaire de la dernière partie

Expérience(s)

100 manipulations de chimie organique et inorganique, *Mesplède* : synthèse du paracétamol (p.125)

Notes

La mention de quelques aspects de la chimie verte semble indispensable, la régio-sélectivité peut être évoquée (programme de STL), une étude comparée totale pourrait être envisagée, la synthèse du paracétamol peut sûrement être avantageusement remplacée (cf fin poly).

Plan

1 Stratégie de synthèse	1
1.1 Position du problème et contraintes	1
1.2 Isoler, purifier et analyser	2
2 Synthèse du paracétamol - notion de sélectivité	2
2.1 Analyse critique du protocole	2
2.2 Notion de sélectivité	3
3 Sélectivité et synthèse des polypeptides	3
3.1 Problématique	3
3.2 Protection de fonction	4

Introduction

Nous avons déjà rencontré différents types de réactions en chimie organique. Cette diversité de réactions permet de synthétiser beaucoup de molécules différentes utiles au quotidien (produits alimentaires, cosmétiques, etc). Nous allons dans cette leçon nous demander quelle stratégie on doit mettre en place lorsque l'on veut en pratique réaliser une synthèse de molécule.

1. Stratégie de synthèse

1.1. Position du problème et contraintes

Souvent une synthèse est constituée de différentes étapes, qui consiste à ajouter, substituer ou éliminer une fonction sur une molécule d'intérêt afin de former le produit désiré. On peut résumer l'ensemble du protocole par les caractéristiques suivantes : un réactif principal, des réactifs secondaires, des catalyseurs, des solvants, le choix de la température, le produit d'intérêt et les secondaires. Pour établir un bon protocole il faut choisir ces éléments selon tout un tas de contraintes.

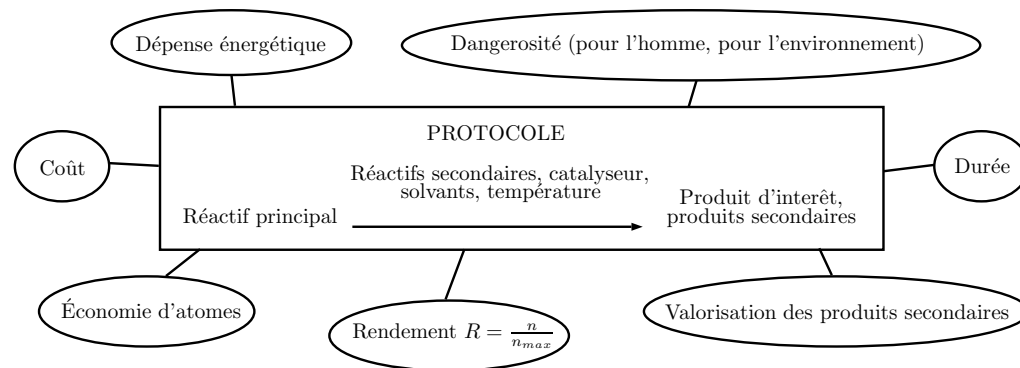


FIGURE 1 – Carte mentale, parce que les cartes mentales, c'est bien

Revenons maintenant en détail sur les choix à faire pendant la synthèse, il faut déterminer

- la nature des réactifs : le choix des différentes étapes qui mène au produit final doit être le plus petit possible et de manière à engendrer le moins de déchet (par exemple synthèse ibuprofène, 6 étapes à 3 étapes)

- produits secondaires : l'exemple de l'ibuprofène illustre aussi ce principe car il produit essentiellement de l'acide acétique, qui peut être réutilisé en industrie
- solvant : il doit solubiliser les réactifs, tout en essayant de ne être toxique ou dangereux pour la santé. Le mieux étant encore pas de solvant (cas rare)
- durée : un des facteurs qui influence le plus sur la vitesse d'une réaction est la température. Si la réaction consomme de la chaleur on peut chauffer pour accélérer la réaction. Si la réaction dégage de la chaleur alors on devra refroidir de manière à empêcher un emballement qui serait dangereux. Si l'on doit chauffer cela représente une dépense énergétique dont on pourrait se passer en privilégiant un catalyseur, mais il sont parfois toxique et onéreux

Le dernier point montre particulièrement qu'il s'agit ici de trouver un compromis entre un grand nombre de paramètre, ce qui n'est pas toujours simple.

☞ *On a discuté des différents éléments à mettre en place de manière à obtenir notre molécule d'intérêt, néanmoins une fois obtenu il faut encore l'isoler du milieu réactionnel (solvants, produits secondaire), la purifier et contrôler sa qualité.*

1.2. Isoler, purifier et analyser

Un fois notre produit obtenu, on voit qu'il va falloir l'extraire du milieu réactionnel. Ici, les choix à faire sont d'avantage lié à la nature du produit : si il est solide ou liquide.

1.2.1. Isolement

Solide
Cristallisation

On diminue la solubilité du solide en abaissant sa température. On filtre et on lave.

Liquide
Extraction liquide-liquide

On utilise un deuxième solvant non miscible avec le premier qui solvate d'avantage notre produit, par agitation mécanique, on extrait ce dernier dans le nouveau solvant, on sépare ensuite les phases par gravité. Enfin on évapore le solvant.

1.2.2. Purification

Solide
Recristallisation

On redissout à chaud dans un solvant bien choisi qui doit : solubiliser les impuretés à toute température, solubiliser le solide uniquement à chaud. On refroidit lentement de manière à ne cristalliser que le produit d'intérêt.

Liquide
Distillation

On utilise une technique basée sur la différence de température d'ébullition entre le produit d'intérêt et le solvant.

1.2.3. Analyse

Solide

Point de fusion

Solide et liquide

CCM, spectres UV-visible, IR et RMN

Liquide

Point d'ébullition et densité

☞ *Pour choisir entre différentes voies de synthèse, il faut pouvoir en trouver plusieurs et c'est la chimie qui va nous guider. Voyons cet aspect et illustrons les points précédents sur la synthèse du paracétamol.*

2. Synthèse du paracétamol - notion de sélectivité

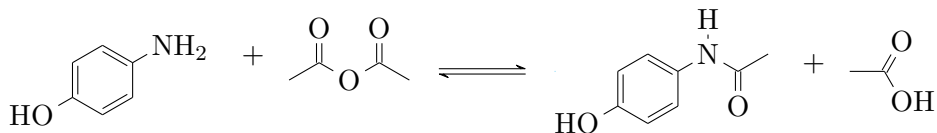
2.1. Analyse critique du protocole

🔧 **Expérience** : synthèse du paracétamol.

📖 **100 manips de chimie organique et inorganique**, Mesplède, p.125

Remarques : on peut réduire par 3 les quantités de réactif proposés. Attention à bien déclencher la cristallisation en raclant le fond du ballon avec un agitateur en verre. Durant la leçon j'ai présenté la recristallisation, peut-être il est plus simple de présenter la purification et de seulement lancer la cristallisation, tout en analysant le produit brut ? C'est une question assez générale sur les synthèses organiques en leçon. En réalité ici le solvant est un mélange eau et acide acétique de manière à solubiliser la paraaminophénol, par une protonation du groupe amine. Pour moi ça reste mystérieux, car cela devrait diminuer grandement la réactivité de l'amine. A clarifier.

La réaction proposée par le protocole (à projeter) est la suivante :



Analyse du protocole : le solvant est l'eau : il est donc non toxique et non dangereux pour l'environnement. On voit que l'équation produit de l'acide acétique qui n'est pas le produit d'intérêt, néanmoins c'est facilement valorisable car c'est un réactif utilisé dans l'industrie chimique. On voit que l'on chauffe à 80° pendant 10 min plutôt que d'utiliser un catalyseur, ce qui représente ici, une dépense énergétique et un temps de réaction acceptable.

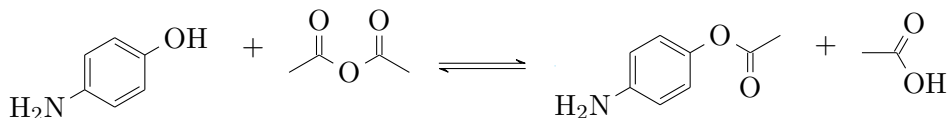
2.2. Notion de sélectivité

On a analysé les conditions expérimentales à la réalisation de l'équation mentionnée. Néanmoins on pourrait se demander pourquoi nous avons choisi ces réactifs.

Le réactif principal est ici le paraaminophénol, qui possède deux groupes différents : un groupe alcool et un groupe amine, on dit que c'est une molécule polyfonctionnelle.

Molécule polyfonctionnelle : une molécule est dite polyfonctionnelle, si elle possède plusieurs groupes caractéristiques de nature différente.

Notre réactif secondaire est l'anhydride acétique, il permet de donner le groupe acide carboxylique, mais le résultat obtenu ne sera celui souhaité que si l'addition-élimination se fait sur le groupe amine, sans quoi on obtiendrait un autre produit.



🔪 **Suite de l'expérience** : maintenant que la recristallisation est terminée, on filtre et on peut procéder à l'analyse du produit obtenu (CCM, faux spectre IR et point de fusion).

Nous avons donc bien obtenu le produit souhaitée, et le choix des réactifs était pertinent : le réactif que l'on a utilisé est donc dit chimio-sélectif. On peut comprendre la chimiosélectivité du réactif, par la différence d'électronégativité de N et O, le dernier étant moins électronégatif va être d'avantage apte à mobiliser son doublet d'électron, son caractère nucléophile est donc plus important.

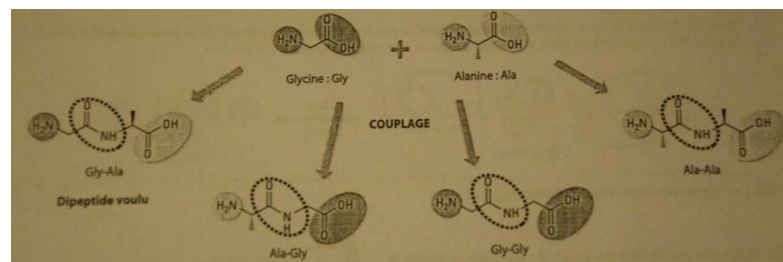
Réactif chimiosélectif : un réactif sera dit chimio-sélectif s'il ne réagit qu'avec un seul groupe d'une molécule polyfonctionnelle. La réaction associée sera alors sélective.

🔪 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. Sélectivité et synthèse des polypeptides

3.1. Problématique

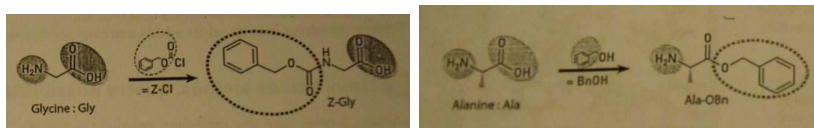
Les protéines sont de grandes peptides, c'est à dire des association d'acides aminés. Lors d'une addition d'un acide aminé sur un autre, c'est toujours le groupe acide carboxylique qui attaque le groupe amine de l'autre. Cela mène en général à 4 groupe différents.



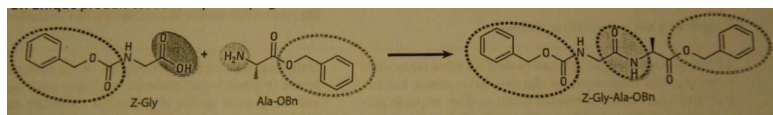
La réaction n'est ainsi pas sélective : pour obtenir un seul produit, on va protéger les fonctions.

3.2. Protection de fonction

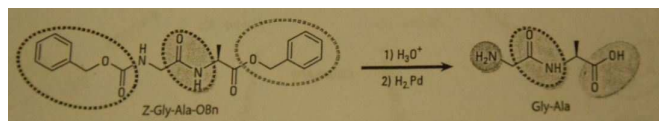
Pour empêcher les réactions non voulu d'avoir lieu, on va inactiver les groupes correspondants. Pour se faire on utilise une réaction chimio-sélective sur chacun des acides aminés : on va protéger le groupe amine de l'acide aminé Gly et le groupe carboxyle de la fonction Ala.



On peut alors réaliser la réaction voulu qui cette fois-ci sera elle aussi sélective.



Finalement il faut déprotéger les fonctions. On voit (pas sur l'illustration) que la déprotection est elle aussi sélective ce qui permet de déprotéger une seule fonction à la fois.



Conclusion

Nous avons vu dans cette leçon quelles stratégies il fallait adopter lorsque l'on voulait synthétiser une molécule, celle a permis de mettre en évidence la notion de sélectivité qui est primordiale pour trouver des réactions menant à notre produit d'intérêt. Nous avons vu la stratégie de protection/déprotection qui tire partie de la sélectivité de différentes réactions intermédiaire pour réaliser une réaction qui a priori n'était pas sélective.

Autre manip' possible

Il est possible d'illustrer la première partie de la leçon en commentant (tout en réalisant !) le protocole de la synthèse de l'acétate de vanilline. Le protocole

se trouve dans le Hachette, Terminale S, 2012, collection Dulaurans, p.513. Le protocole est simple à mettre en oeuvre.

Il est possible ensuite d'illustrer la seconde partie de la leçon (sélectivité) sur l'exemple de la réduction de l'acétate de vanilline susmentionné par NaBH4. Le protocole se trouve dans le Belin, Terminale S, Chimie, 2012, p. 292. L'acétate de vanilline contient trois groupes fonctionnels (méthoxy, ester et aldéhyde) a priori susceptible de réagir. On fait l'expérience, et la caractérisation (test au 2,4 DNPH + spectres IR) permet de montrer que NaBH4 est un réactif chimiosélectif (seul l'aldéhyde est réduit en alcool). Il s'agit d'une manip' originale et qui sont bon la vanille.

Note : dans le second protocole, il faut évaporer l'éthanol à l'évaporateur rotatif avant de faire l'extraction liquide liquide car l'éthanol (donc le mélange eau-éthanol) est en partie soluble dans les solvants organiques rendant l'extraction de mauvaise qualité.