

LP05 - Stratégies et sélectivités en synthèse organique

Cléments $1/\sqrt{2}$ (de la Salle \pm Colléaux)

1^{er} juin 2020

Niveau : Lycée

Bibliographie

Physique-chimie TS 2012, Hachette Le terreau
100 manipulations de chimie, Mesplède et Saluzzo

Prérequis

- Représentation de CRAM
- Groupements fonctionnels

Expériences



Programme

- Le titre de la leçon est mot pour mot un chapitre du programme de TS (chapitre 19, p.486) dans le Hachette. On y retrouve la synthèse du paracétamol et la synthèse peptidique
- La réalisation et l'interprétation de la CCM est vue dès la seconde
- Spectres IR et RMN étudiés en TS (juste savoir les lire, pas les comprendre...)

Table des matières

Table des matières	1
1 Stratégies en synthèses organiques	2
1.1 Avant la synthèse	2
1.2 Synthèse et post-traitement	2
2 Synthèse du paracétamol - Notion de sélectivité	4
2.1 Synthèse	4
2.2 Sélectivité	6
3 Synthèse peptidique - Notion de protection	7
3.1 Peptide	7
3.2 Réaction	8
3.3 Protection	8

Introduction

Définition : Synthèse organique

Une **synthèse organique** est une création de composés organiques à l'aide de réactions organiques.

1 Stratégies en synthèses organiques

Illustration avec une réaction

Ça peut être plus sympa d'illustrer cette première partie avec l'expérience du 2

1.1 Avant la synthèse

🔗 *Hachette, p.498*

Pour synthétiser un produit, il faut choisir :

- Les **réactifs** et leur **quantité**. S'il en faut un en excès, on choisit généralement le moins cher.
- Le **solvant**, qui permet de solubiliser les réactifs.
- Les paramètres extérieurs (**température, pression, durée de la réaction ...**)
- Le **montage** adapté
- Les **catalyseurs** et **sous-produits**

Bien évidemment, il faut souvent faire des compromis entre ces différents points, par exemple certaines réactions ne se font qu'à basse température... On ne peut donc pas accélérer la réaction en chauffant. C'est pour ça qu'on parle de **stratégie de synthèse**, ils s'agit véritablement de recenser le plus de paramètres pour trouver la synthèse qui satisfait le plus de critères.

Mais la stratégie ne s'arrête pas là ! Il faut ensuite trouver les bons moyens de réaliser la synthèse et toutes les étapes qui la suivent...

1.2 Synthèse et post-traitement

La synthèse est évidemment l'étape clé du processus. C'est là qu'on crée le produit d'intérêt. On utilisera souvent en TP un **montage à reflux**, dont le principal intérêt est de faire recondenser le solvant afin de ne perdre aucun constituant :

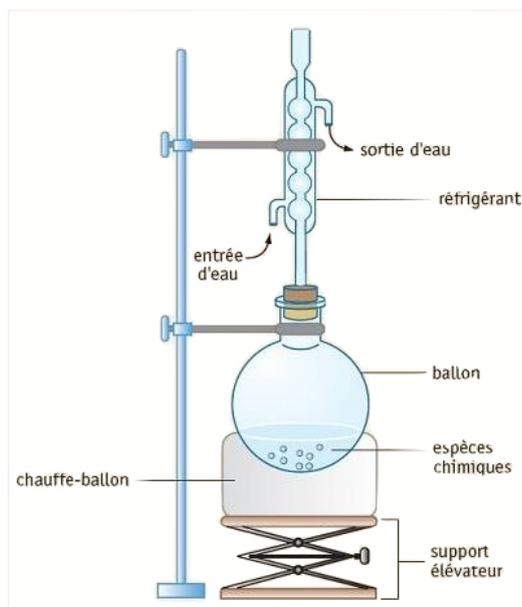


FIGURE 1.1 – Important à l'oral de bien détailler le schéma !

Après la synthèse, se suivent les étapes de séparation, purification, et contrôle de pureté (cf. LC01!). Piocher dans cette leçon, tout ce qu'on veut ajouter... On parlera typiquement de la différence de traitement entre les solides et les liquides !

Avant la manipulation

Réactifs Solvant Catalyseur Paramètres expérimentaux

La réaction

Montage à reflux

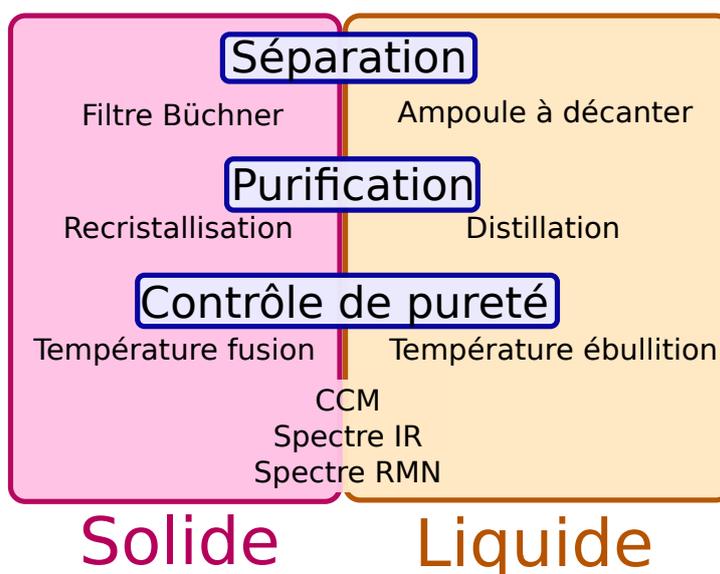


FIGURE 1.2 – Petit résumé des choix à faire tout au long d'une manipulation chimique

En plus

On peut discuter des différentes méthodes de synthèses ↗ *LC03* procédés Basf et compagnie.

Tout ça c'est pour l'aspect expérimental... Mais du point de vue de la réaction en elle-même, y a-t-il aussi une certaine stratégie à adopter ?

2 Synthèse du paracétamol - Notion de sélectivité

Vanilline

On peut faire le même paragraphe avec la vanilline

2.1 Synthèse

Le paracétamol

Le paracétamol est le principe actif (composé à l'origine des propriétés médicinales) de médicaments comme le *Dodoliprane*, l'*Eferalgan* et le *Dafalgan* et donc utilisé comme antalgique (anti-douleur) et antipyrétique (anti-fièvre). Pour avoir un ordre d'idée de son importance, ces 3 médicaments sont les plus vendus à l'heure actuelle en France.

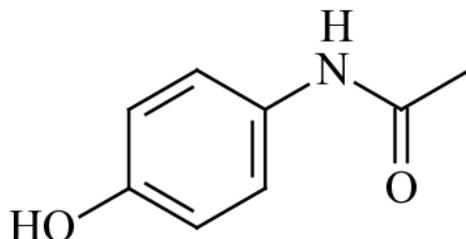


FIGURE 2.1 – Molécule de paracétamol - Présence de groupements amide, alcool et d'un benzène

D'où l'intérêt de s'intéresser à sa synthèse, synthèse qui existe depuis 1878.

Expérience : Synthèse du paracétamol

↗ Mesplède p.125

⊗ ?

Résumé rapide :

- mélange de 4-hydroxyaniline, eau et acide éthanoïque pur porté à reflux avec réfrigérant à reflux et ampoule de coulée (on divise par 3 les quantités du Mesplède)
- chauffage à 80 C et agitation pendant 10 min
- ajout goutte à goutte l'anhydride éthanoïque en maintenant l'agitation
- on refroidit le mélange (possibilité de recristallisation avec de l'eau) et le paracétamol précipite
- **filtration par Buchner** puis rincage à l'eau et séchage à l'air

- récupérer les cristaux
- caractérisations possibles : CCM, banc Kofler (point de fusion), spectre IR (mais pas demain)

À faire devant le jury

On peut raisonnablement penser à faire la **filtration Buchner** (vidéo) et/ou la **CCM** devant le jury. Si on veut faire les deux il faut penser à garder du brut de réaction pour la CCM pour pas perdre de temps après la filtration. L'expérience est à faire après la présentation de la synthèse

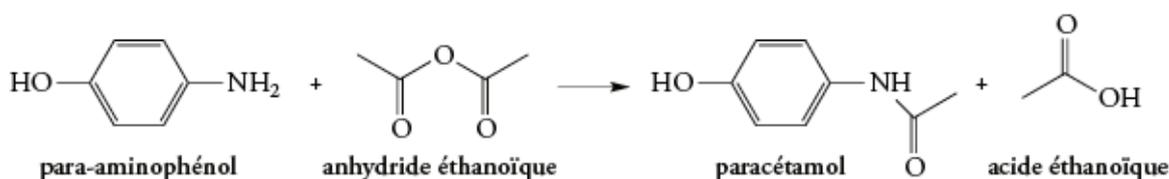


FIGURE 2.2 – Caption

Produits	Para-aminophénol	Acide acétique	Anhydride acétique	Paracétamol
Masse molaire	$M = 109,2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$M = 60,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$M = 102,9 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$M = 151,2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Température de changement d'état	$T_{\text{fus}} = 184 \text{ }^\circ\text{C}$	$T_{\text{fus}} = 16,6 \text{ }^\circ\text{C}$ $T_{\text{éb}} = 118 \text{ }^\circ\text{C}$	$T_{\text{fus}} = -73,1 \text{ }^\circ\text{C}$ $T_{\text{éb}} = 140 \text{ }^\circ\text{C}$	$T_{\text{fus}} = 168 \text{ }^\circ\text{C}$
Solubilité	Peu soluble dans l'eau.	Grande solubilité dans l'eau et les solvants organiques.	S'hydrolyse lentement en acide acétique en présence d'eau; très soluble dans la plupart des solvants organiques	Solubilité dans l'eau : 10 g·L ⁻¹ à 25 °C 250 g·L ⁻¹ à 100 °C.
Pictogrammes de sécurité				

FIGURE 2.3 – Mais pourquoi l'ordre est-il diable "réactif-produit-réactif-produit"...

et dessiner le tableau d'avancement au tableau pour faire apparaître que le réactif limitant est le para-aminophénol.

Petit point chimie verte pour satisfaire le jury

- le fait de chauffer représente une perte énergétique potentiellement évitable avec un catalyseur. Mais 80 C pendant 10 min c'est acceptable quand même
- il y a création d'un sous-produit, l'acide éthanoïque, donc c'est pas ouf pour l'Économie d'Atomes mais c'est un sous-produit facilement valorisable car très utilisé en réactif dans l'industrie chimique.

Mécanisme de la réaction

Le doublet non liant de l'azote chargé δ^- attaque l'un des carbone C=O chargé δ^+ et il y a une réaction d'**addition-élimination**.

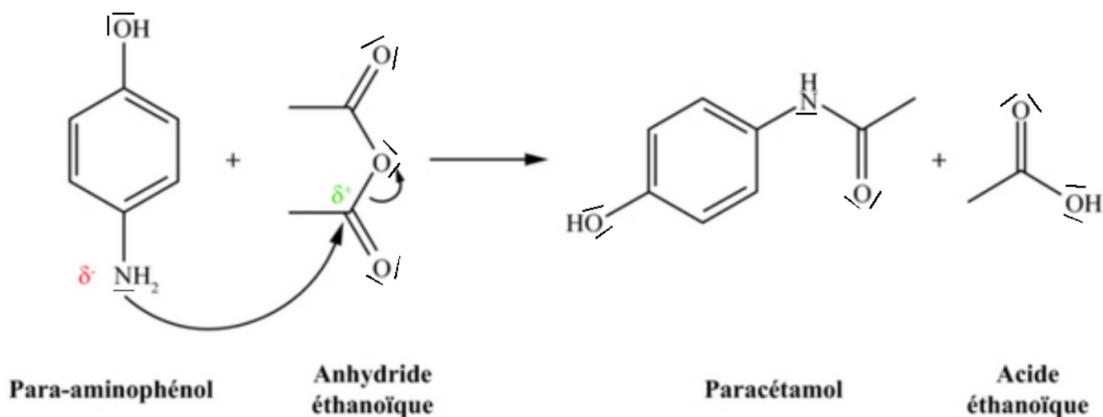


FIGURE 2.4 – Mécanisme de la réaction de synthèse du paracétamol

▮ *Plop plop plop on fait notre petite manip tranquille et on vérifie bien qu'on a le bon produit.*

2.2 Sélectivité

Pourquoi vérifier qu'on a le bon produit ? De 1 parce que c'est un réflexe à toujours avoir en chimie et de 2 parce que le mélange de ces deux mêmes réactifs peut donner un produit tout autre ! En effet, l'addition-élimination s'est déroulé sur l'amine mais elle peut théoriquement se dérouler aussi sur le groupe hydroxyle car l'Oxygène aussi a des doublets non-liants.

On aurait pu avoir formation de éthanoate de 4-aminophényle



Ce problème de deux réactions possibles différentes vient du fait que le réactif principal possède plusieurs groupements fonctionnels qui peuvent réagir : amine et hydroxyle ! C'est une molécule polyfonctionnelle :

Définition : Molécule polyfonctionnelle

Une molécule est dite **polyfonctionnelle** si elle possède plusieurs groupes caractéristiques de nature différente.

Mais alors, pourquoi a-t-on obtenu un seul des deux produits alors que les deux sont possibles ? La réponse réside dans la différence d'électronégativité de N et O, comme N est plus nucléophile il est le plus à même d'attaquer le carbone δ^+ de C=O. L'anhydride réagit préférentiellement avec l'amine qu'avec le groupement hydroxyle, l'anhydride est donc un réactif dit **chimio-sélectif** :

Définition : Réactif chimio-sélectif

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

"**Sélectif**" car sur toutes les réactions possibles une est (largement) favorisée et "**chimio**" car les différentes réactions ne diffèrent que par groupement de la molécule polyfonctionnelle qui réagit.

Pour cette synthèse, on a de la chance les fonctions qui réagissent ensemble sont celles qu'on veut... Mais comment faire si c'était l'autre réaction qu'on voulait faire par exemple ?...

3 Synthèse peptidique - Notion de protection

✎ *Hachette, p.496*

3.1 Peptide

Dans la nature, les acides α -aminés s'assemblent pour former des protéines, comportant chacune des centaines voire des milliers d'acides α -aminés.

Définition : Acide α -aminé

Un **acide α -aminé** est un acide carboxylique, possédant également une fonction amine en α de la fonction carboxyle.

Définition : Peptide

On appelle **peptide** les petits assemblages d'acide α -aminés. Ce sont en quelques sortes des miniprotéines.

Exemple

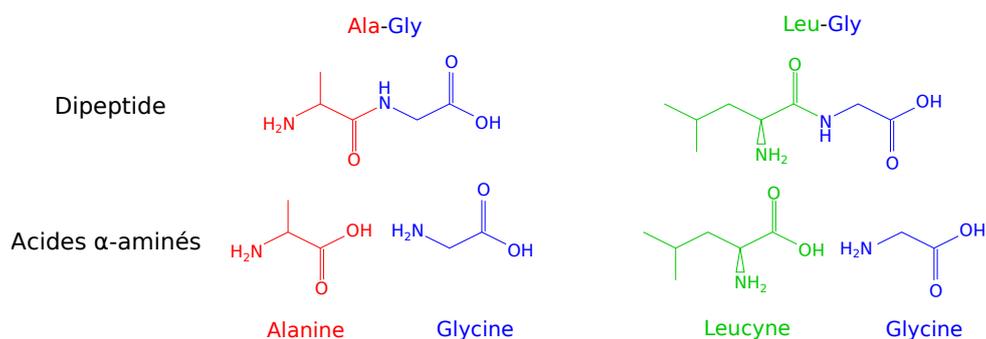
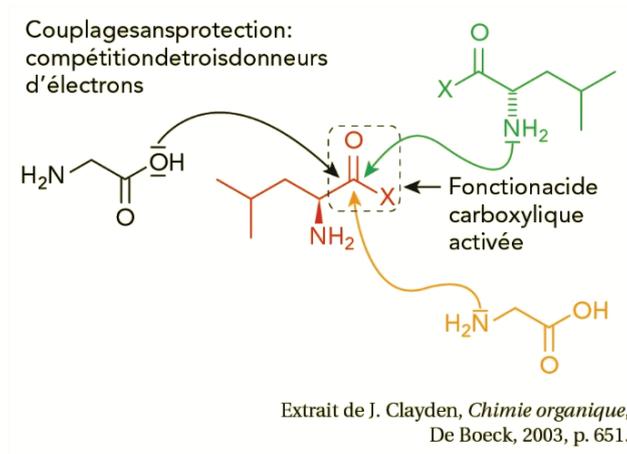


FIGURE 3.1 – La liaison entre les deux acides aminés est appelée **liaison peptidique**

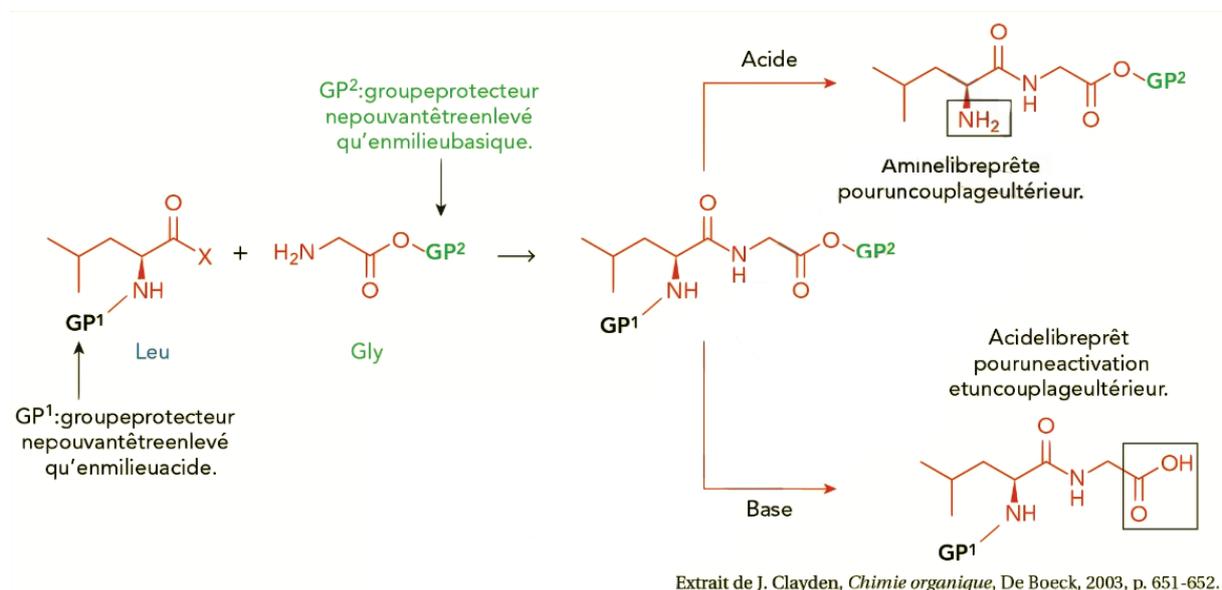
3.2 Réaction

L'idée est donc de créer une liaison entre la fonction acide carboxylique d'un acide aminé et la fonction amine d'un autre... Pour ce faire, il faut activer le groupement carboxyle afin de faciliter l'attaque de l'azote sur le carbone. Le problème si on fait ça, c'est qu'on risque d'avoir d'autres réactions qui vont se produire :



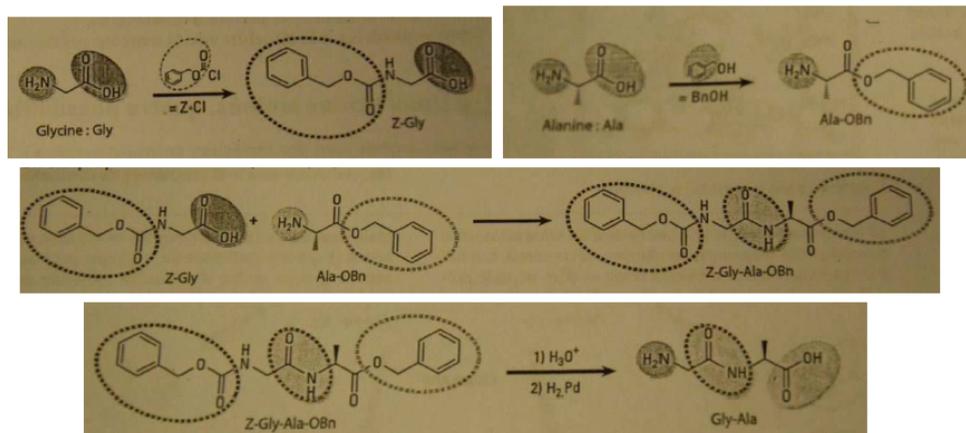
Il faut donc faire marcher un peu sa tête pour trouver une solution

3.3 Protection



Blablabla pooky, faut protéger, faire un schéma du principe protection - réaction - déprotection.

Et les groupes protecteurs ils ressemblent à ça :



Protection = plus d'étapes donc rendement diminue

Questions

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 ? Lavage, relargage ?

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 ?

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? 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 ?

Questions

★ Cours avant, cours après ?

En Term S, leçon bilan après la nomenclature, les groupes caractéristiques, les techniques d'analyse

- ★ Et ça ouvre sur quoi ?

Chimie verte

- ★ Qu'est-ce que tu peux nous dire sur la molécule de vanilline ?

Arôme de vanille,

- ★ Différence extrait naturel, arôme naturel

extrait naturel Gousse de vanille et on en extrait l'arôme, arôme synthétique (on peut synthétiser la vanilline), arôme vanille

- ★ L'éthyle vanilline ?

C'est l'alcool vanillique, c'est ça l'arôme utilisé, plus parfumé et moins cher

- ★ Identifier les réactifs, la vanilline c'est un réactif dans ta synthèse ?

Plus le substrat

- ★ La glace elle sert à quoi ?

Réaction exothermique donc il faut refroidir le milieu

- ★ Ordre d'introduction des réactifs ?

Vanilline puis soude (pH basique donc forme basique de la vanilline) (réaction acide base donc exothermique) puis glace

- ★ pKa phénol ?

10 car la base est plus stabilisée que celle d'un alcool (18)

- ★ Autres sélectivités ?

Régio-sélectivité (même fonction mais à des endroits différents)

- ★ Sélectivité ou spécificité ?

Spécifique si possible qu'avec un seul énantiomère réactif (mécanisme lui-même) et sélectif que si ça produit un seul énantiomère produit

- ★ Hydrogencarbonate de sodium, pourquoi et quels risques ?

On est très acide donc on neutralise la solution et on forme du CO_2 (on passe dans un erlen) qui vient de la réaction qui forme de l'acide carbonique qui est pas stable

- ★ Acide aminés..

Protéinogènes c'est ceux présents dans la construction des protéines

- ★ Alors pourquoi des fois c'est 22 acides aminés ?

2 particuliers présents chez certains êtres vivants

- ★ Acides aminés essentiels ?

Ceux obtenus par l'alimentation \neq ceux créés par le corps

★ Montrer des oligomères

★ Particularités des acides α aminés (les classiques)

Position de la fonction amine par rapport au carbone de l'acide carboxylique)

★ Groupements protecteur orthogonaux?

Des protecteurs qui ont des conditions différentes de déprotection?

★ Synthèse peptidique sur support solide?

..

★ Qu'est-ce que tu penses de la démarche scientifique et comment elle peut être utile à la transmission des valeurs de la république

Cycle théorie, prédiction, expériences, vérifications

★ On peut instruire les élèves aux valeurs de la république avec la démarche scientifique?

Expériences de pensée pour illustrer les différences articles de la charte