

PARTIE III : AGIR

- 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.
- 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.

Chapitre 19

Stratégie de synthèse et sélectivité

I. Stratégie de synthèse

I.1 Sécurité et efficacité

Lors de la fabrication d'une molécule organique (synthèse) il faut réfléchir au préalable à de nombreux paramètres afin d'obtenir un produit le plus pur possible avec le meilleur rendement, tout ceci avec le maximum de sécurité et à moindre coût.

Ainsi, à chaque instant, il faut être attentif :

- à la tenue vestimentaire (gants, lunettes, blouse)
- aux gestes et déplacements (ne pas courir, pas de gestes brusques, ...)
- aux pictogrammes des réactifs et à la nature des produits possibles de la synthèse
- à la sécurité du montage (pression, contrôle de la température, fixations, ...)
- au traitement des déchets (ne pas jeter n'importe quoi dans l'évier)

Pour optimiser une synthèse il faut penser :

- au choix des réactifs et leurs quantités
- au choix du solvant
- au choix d'un éventuel catalyseur
- au choix des paramètres expérimentaux (*température, pression, durée, agitation*)
- au choix du montage (*voir fiche « montages »*)
- à la sécurité
- au coût de la synthèse
- à l'impact sur l'environnement

I.2 La synthèse

Etape 1 : la réaction

On effectue la réaction avec le montage approprié.

S'il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel, on utilise généralement un montage à reflux.

Si l'un des réactifs doit être ajouté lentement lors du chauffage, on utilise une ampoule de coulée sur un ballon bicol.

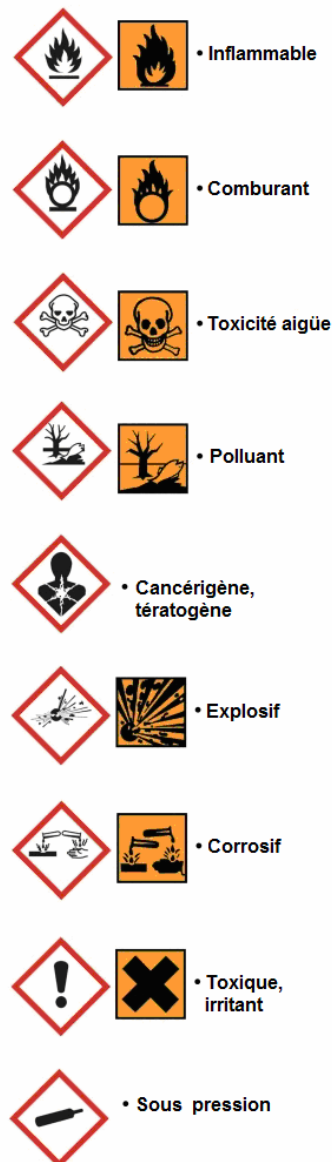


Figure 1 ⇒

Pictogrammes
de sécurité

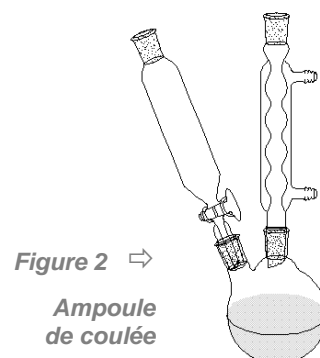


Figure 2 ⇒

Ampoule
de coulée



↑ Figure 3 : Evaporateur rotatif

Etape 2 : l'isolement

Cette étape a pour but de séparer le produit qu'on cherche à synthétiser des réactifs n'ayant pas réagi, du catalyseur éventuel, du solvant éventuel, de l'excédent de réactif...

A l'issue de l'étape d'isolement on obtient le produit brut.

Pour effectuer un isolement on utilise par exemple :

- une filtration sous vide avec un Büchner
- une distillation
- un évaporateur rotatif
- une chromatographie sur colonne
- une ampoule à décanter pour une extraction liquide-liquide.

L'extraction liquide-liquide permet de transférer sélectivement des espèces présentes dans un solvant vers un autre solvant, non miscible au premier, dans lequel elles sont plus solubles.

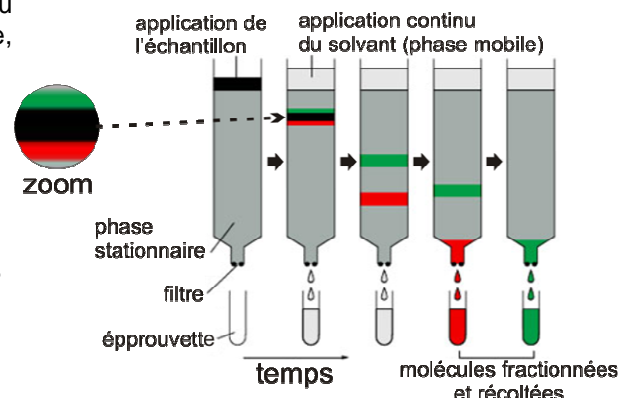
Ainsi, la plupart des espèces indésirables à l'issue de la synthèse restent dans le solvant d'origine et l'on récupère dans le nouveau solvant le produit désiré de la réaction.

Questions :

- Lors de l'extraction liquide-liquide, pourquoi faut-il nécessairement que le solvant ajouté soit non miscible au solvant d'origine ?
- Lors d'une synthèse en milieu aqueux, on désire isoler du benzaldéhyde. En utilisant les données du tableau ci-contre, définir le solvant à utiliser pour extraire ce benzaldéhyde.
- Comment se nomme le procédé d'isolement de la figure 4 ?
- L'échantillon déposé est-il pur ? Justifier.
- Qu'observe-t-on sur l'image zoomée ?
- Comment nomme-t-on la phase mobile ?
- Comment expliquer qu'une espèce migre plus vite que l'autre ?

<i>miscibilité</i>	<i>eau</i>	<i>éther</i>	<i>éthanol</i>
<i>benzaldéhyde</i>	<i>faible</i>	<i>forte</i>	<i>forte</i>
<i>eau</i>	-	<i>nulle</i>	<i>forte</i>

↓ Figure 4 : Méthode d'isolement



Etape 3 : la purification

Elle a pour but l'élimination des impuretés éventuellement présentes dans le produit brut isolé.

On utilise principalement deux méthodes de purification :

- La **recristallisation pour un solide**, basée sur la différence de solubilité dans un solvant approprié, du produit à obtenir et des impuretés.
- La **distillation pour un liquide**, basée sur la différence des températures d'ébullition du produit à obtenir et des impuretés.

Etape 4 : la caractérisation

Cette étape d'analyses permet d'identifier le produit synthétisé mais aussi de contrôler sa pureté.

Diverses techniques peuvent être utilisées suivant l'état physique du produit synthétisé :

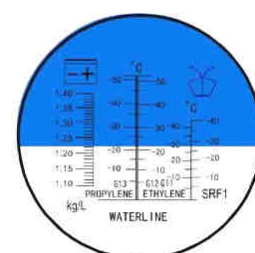
méthode	solide	Liquide
<i>Température de fusion</i>	X	
<i>Indice de réfraction</i>		X
<i>Température d'ébullition</i>	X	X
<i>Spectroscopie IR ou RMN</i>	X	X
<i>Chromatographie</i>	X	X

↓ Figure 5 : Banc Köfler

Surface : de 50°C à 260°C
Prix : de 2000 à 3000 €



↓ Figure 6 : Réfractomètre portable (200 € env.)



I.3 Rendement d'une synthèse

Définition :

On appelle rendement ρ de la synthèse le rapport de la quantité n_p de produit obtenu sur la quantité maximale n_{max} possible.

$$\rho = \frac{n_p}{n_{max}}$$

ρ sans dimension
 n_p en mol
 n_{max} en mol

Dans le cas d'une synthèse s'effectuant en plusieurs étapes, le rendement total est égal produit des rendements de chaque étape.

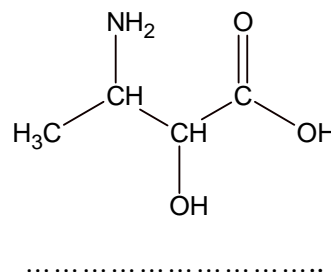
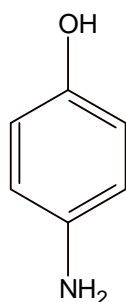
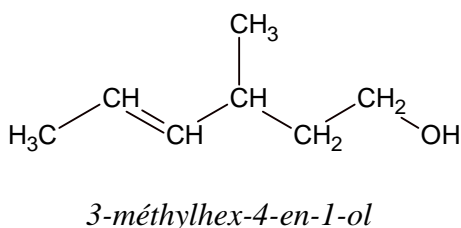
Ainsi, si une seule étape a un mauvais rendement, la synthèse aura un mauvais rendement.

II. Sélectivité d'une réaction

II.1 Les composés polyfonctionnels

Un composé est dit **polyfonctionnel** s'il possède **plusieurs groupes caractéristiques** :

Exemples :



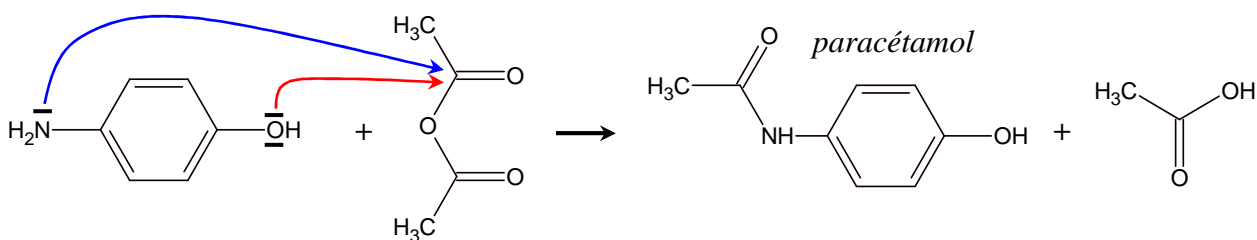
Questions :

- Donner les différents groupes caractéristiques présents dans la troisième molécule.
- Nommer cette molécule.
- Donner la formule brute du para-aminophénol.

En synthèse organique on utilise souvent des composés polyfonctionnels. Ainsi, lors d'une réaction chimique, les différentes fonctions d'une même molécule sont susceptibles de réagir.

Pour ne faire réagir qu'une fonction de la molécule polyfonctionnelle, on utilise un **réactif chimiosélectif qui réagira préférentiellement avec une des fonctions de la molécule**.

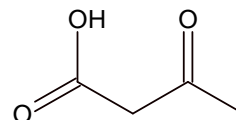
Exemple : synthèse du paracétamol



L'anhydride acétique est chimiosélectif car il réagit préférentiellement avec une des deux fonctions présentes dans le para-aminophénol.

Questions

- Repérer les sites accepteurs d'électrons dans la molécule d'anhydride acétique. Justifier.
- Au vu du produit obtenu, quelle est la fonction du para-aminophénol privilégiée par l'anhydride acétique ?
- Quel est le nom de l'autre produit obtenu ?
- Lorsqu'on fait réagir du permanganate de potassium sur du 3-hydroxybutanal on obtient la molécule ci-contre :
Le permanganate de potassium est-il chimiosélectif ? Justifier.



Définition :

Une réaction est sélective lorsque, parmi plusieurs fonctions d'une même molécule, l'une d'elle réagit préférentiellement avec le réactif considéré. Ce réactif est alors dit chimiosélectif.

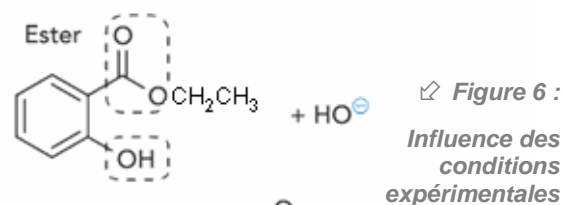
A noter :

Le choix du réactif ne détermine cependant pas toujours la sélectivité ou la non-sélectivité d'une réaction.

En effet les conditions expérimentales peuvent aussi intervenir.

Exemple : réaction de la soude avec l'aspirine

- A température ambiante seule la fonction ester réagit.
- Lors d'un chauffage à reflux avec de la soude en excès les deux fonctions réagissent.



II.2 Protection de fonction

Lors de certaines synthèses au cours desquelles on ne peut recourir à une réaction sélective, il est alors nécessaire, pour empêcher un groupe fonctionnel de réagir, de protéger ce groupe fonctionnel.

Cette protection consiste à transformer temporairement ce groupe fonctionnel en un autre groupe fonctionnel ne réagissant pas, appelé groupe protecteur.

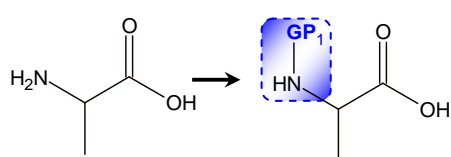
Le composé servant à créer le groupe protecteur doit :

- réagir sélectivement avec la fonction à protéger
- être stable lors des réactions suivantes
- pouvoir être enlevé (clivé) une fois la réaction terminée
- être tel que les étapes de protection et de déprotection aient un très bon rendement (2 étapes supplémentaires)

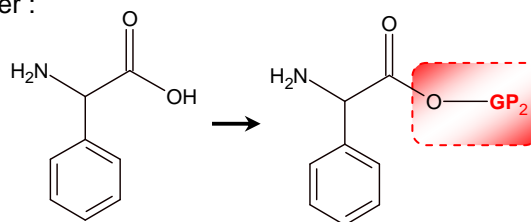
Exemple :

Lorsqu'on présente deux acides α -aminés, deux réactions peuvent avoir lieu :

Pour en empêcher une au bénéfice de l'autre, on protège les fonctions que l'on souhaite préserver :

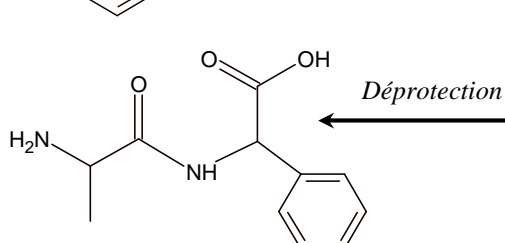
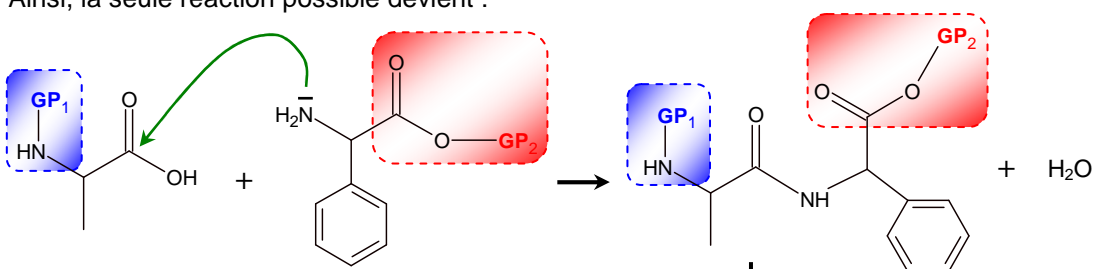


Protection du groupement amine



Protection du groupement carboxyle

Ainsi, la seule réaction possible devient :



Pour finir cette synthèse, les deux groupes protecteurs sont ensuite **clivés** de leur position et on récupère le produit final.