

Partie Agir : Défis du XXI^{ème} siècle

CHAP 19- POLY Stratégie de synthèse et sélectivité en chimie organique

Objectifs : Comment réaliser une synthèse organique ?
 Comment obtenir majoritairement un produit organique lorsque plusieurs produits peuvent se former ?

- Effectuer une analyse critique de protocoles expérimentaux
- Extraire et exploiter des informations sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs et sur la protection de fonctions dans le cas de la synthèse peptidique.

1. Stratégie d'une synthèse organique

1.1 synthèse organique

Pour réaliser la synthèse d'un composé organique, le chimiste applique ou élabore un protocole expérimental dans lequel de nombreux paramètres sont à prendre en compte **afin d'obtenir un produit pur avec un bon rendement, en toute sécurité et à moindre coût.**

1.2 espèces chimiques mises en jeu

Le protocole décrit les espèces chimiques (réactifs, solvant, catalyseur) à introduire et leurs quantités respectives (masse ou volume).

-les réactifs : Les quantités de matière correspondantes doivent être calculées car les réactifs peuvent ou non être introduits dans les proportions stœchiométriques. Le réactif introduit en excès est en général le moins cher.

-le solvant : Il doit permettre de solubiliser les réactifs et de contrôler la température du milieu réactionnel.

-le catalyseur : Certaines transformations sont lentes et nécessitent l'emploi d'un catalyseur pour accélérer la réaction. Le catalyseur est introduit en petite quantité et n'intervient pas dans l'équation de la réaction.

1.3 choix des paramètres expérimentaux

-la durée de synthèse : elle doit permettre la transformation de la plus grande quantité de réactifs possible, sans trop se prolonger.

-la température : L'état physique des réactifs dépend de la température. La température est un facteur cinétique et peut permettre de diminuer la durée de synthèse.

-le solvant : assure la solubilisation des réactifs et est souvent un facteur cinétique.

-le pH : Certaines réactions nécessitent que le milieu réactionnel soit à un pH précis donc contrôlé par une solution tampon. Le pH peut jouer sur la solubilité des réactifs, être un facteur cinétique ou provoquer des réactions parasites.

1.4 choix du montage

-l'agitation : homogénéise les concentrations et la température. Elle aide aussi à solubiliser les réactifs.

-l'ampoule de coulée : permet d'ajouter un réactif progressivement pour limiter une élévation de température nuisible par exemple.

-le montage à reflux : permet de chauffer et d'augmenter la température du milieu réactionnel (la réaction se déroule à la température d'ébullition du solvant) en évitant les pertes de matière par évaporation. Les vapeurs se condensent dans le réfrigérant et retombent dans le milieu réactionnel.

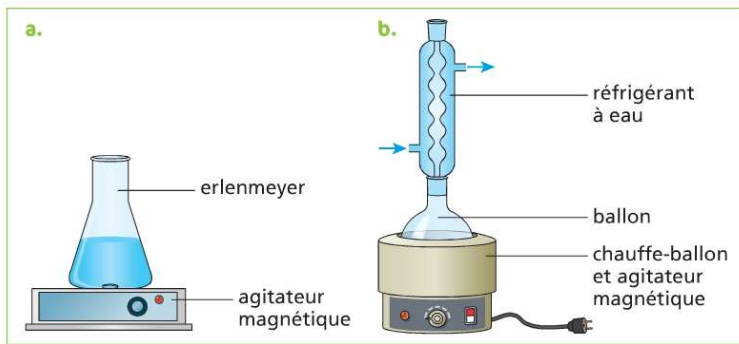


Fig. 5 Deux montages menant à des rendements différents au bout de 30 minutes.
 a. température ambiante, $R = 5\%$; b. chauffage à reflux, $R = 70\%$.

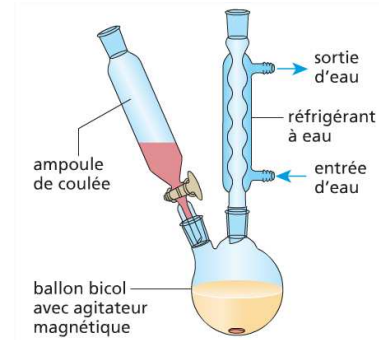


Fig. 4 Verrerie utilisée pour un montage à reflux avec une ampoule de coulée.

1.5 choix du traitement du milieu réactionnel

Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel doit être traité **pour isoler le produit désiré du solvant, des réactifs en excès ou encore des produits non désirés.**

-l'extraction avec une ampoule à décanter :

L'**extraction liquide-liquide** permet de transférer sélectivement une espèce chimique d'un solvant vers un autre solvant (non miscible au premier) dans lequel l'espèce chimique est plus soluble.

Lorsque le produit synthétisé est très soluble dans la phase organique, on peut pour améliorer la séparation :

- **saturer la phase aqueuse en sels** (par ex. $\text{Na}^+_{(aq)} + \text{Cl}^-_{(aq)}$) afin de diminuer la solubilité du produit organique dans la phase aqueuse et favoriser son transfert dans la phase organique : c'est l'**opération de relargage**.
- **Laver la phase organique** avec de l'eau pour en retirer les impuretés et les espèces solubles dans l'eau.
- **Extraire le produit de la phase aqueuse** avec un solvant organique.

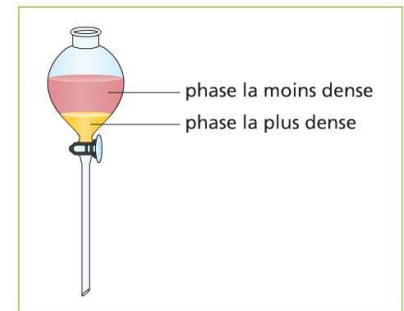


Fig. 6 Ampoule à décanter.

-**le séchage de la phase organique** : par un desséchant chimique (par ex. du sulfate de magnésium ou de sodium anhydre) qui capte les traces d'eau présentes en fin d'extraction ou de lavage.

-**l'évaporation du solvant** : tire profit des faibles températures d'ébullition des solvants courants. Elle est réalisée en chauffant sous vide, ou non, dans un évaporateur.

-**la filtration** : permet de séparer un solide d'un liquide.

La filtration peut être réalisée **sous pression réduite** (à l'aide d'une **fiolle à vide** munie d'un **entonnoir Büchner**).

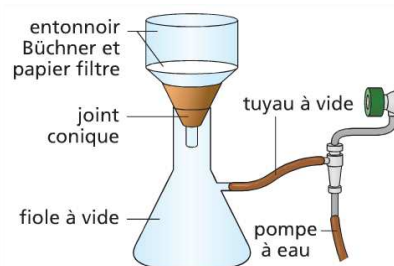
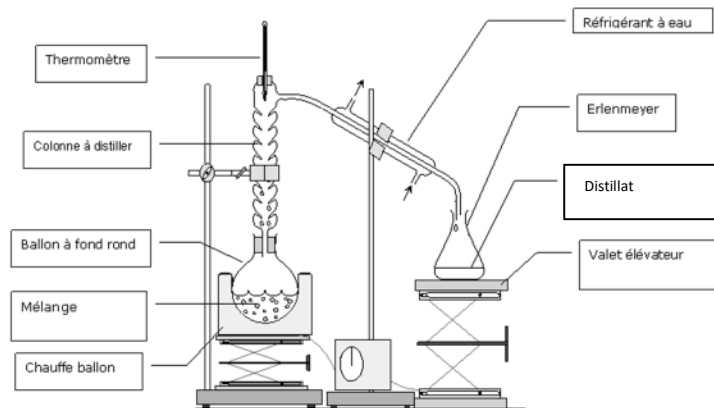


Fig. 7 Filtration sous vide.

1.6 Choix de la technique de purification

La purification consiste à **éliminer les faibles quantités d'impuretés** contenues **dans le produit brut** pour **obtenir le produit purifié**.

-**la distillation** : permet de séparer les constituants d'un mélange liquide dont les températures d'ébullition sont différentes.



-**la recristallisation** : permet d'éliminer les impuretés présentes dans un solide en jouant sur les différentes de solubilité du produit et des impuretés dans un solvant en fonction de la température.

-**la chromatographie sur colonne** : permet de séparer les constituants d'un mélange comme le permet une CCM. Les conditions (éluant et support) sont les mêmes que ceux de la CCM et l'ordre de descente des produits est identique à celui de la migration en CCM. L'avantage est de pouvoir récupérer les produits en bas de la colonne.

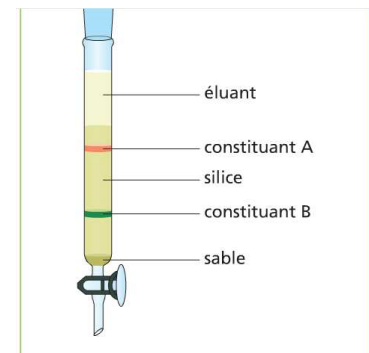


Fig. 8 Colonne de chromatographie.

1.7 Choix de la technique d'analyse

Différents types d'analyse permettent d'**identifier** et de **contrôler la pureté** du produit synthétisé.

- mesure de la **densité**

- mesure de la **température de fusion** à l'aide du banc Köfler pour un solide

- mesure de la **température d'ébullition** pour un liquide

- mesure de l'**indice de réfraction** avec un réfractomètre

- les **spectres IR, RMN**

- les **chromatographies, CCM**

1.8 Calcul du rendement d'une synthèse

Le rendement d'une synthèse est donné par le rapport entre la quantité de matière de produit effectivement obtenue n_{exp} et la quantité de matière maximale qui pourrait théoriquement se former n_{th} .

$$R = \frac{n_{exp} \times 100}{n_{th}} (\%)$$

n_{exp} est obtenue après purification et n_{th} est calculé pour un avancement maximal.

Lorsqu'une synthèse comporte **plusieurs étapes**, le rendement de la synthèse est égal au **produit des rendements de chaque étape**.

2. Sélectivité en chimie organique

2.1 molécules polyfonctionnelles

De nombreuses molécules organiques comportent **plusieurs groupes caractéristiques** et sont dites **polyfonctionnelles**.

Plusieurs de ces groupes sont susceptibles d'être transformés au cours d'une même réaction. L'enjeu au cours d'une synthèse est donc souvent de **transformer un seul groupe sans modifier les autres**.

Il existe deux stratégies pour atteindre ce but: l'usage de **réactifs chimiosélectifs** ou de **groupements protecteurs**.

Ces stratégies sont présentées dans le cas où le groupe $-CHO$ doit être oxydé, mais pas le groupe $-OH$

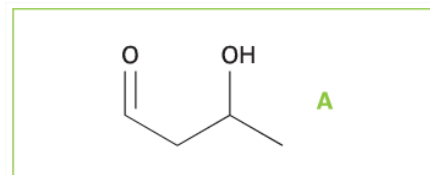


Fig. 12 Molécule A polyfonctionnelle [groupe CHO de la fonction aldéhyde et groupe OH de la fonction alcool].

2.2 Réactifs chimiosélectifs

Un réactif est dit **chimiosélectif** si, réagissant sur un composé polyfonctionnel, il **ne provoque la transformation que de certains groupes caractéristiques**.

Cas d'un **réactif non chimiosélectif** : l'utilisation d'un oxydant classique tel que $KMnO_4$ en présence de la molécule A conduit à B (Fig. 13), où les deux groupes sont oxydés. $KMnO_4$ n'est pas chimiosélectif.

Cas d'un **réactif chimiosélectif** : un réactif chimiosélectif, comme les ions Ag^+ , permet d'oxyder le groupe $-CHO$ sans transformer le groupe $-OH$. Le produit C (fig13) est alors obtenu à partir du réactif A.

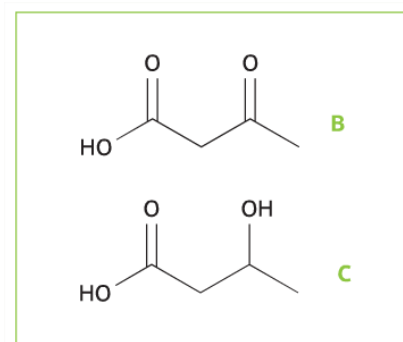


Fig. 13 Structure des produits obtenus B et C.

2.3 Protection de fonction

La protection d'un groupe caractéristique d'une espèce polyfonctionnelle, **permet à un groupe caractéristique d'être préservé** lors d'une synthèse utilisant un réactif non chimiosélectif.

Pour oxyder le groupe $-CHO$ de A sans modifier son groupe $-OH$ (Fig. 14), il faut:

- transformer le groupe $-OH$ de A en un groupe $-OCOCH_3$, appelé groupement protecteur. Cette étape, nommée protection, conduit à D. Ainsi protégé, le groupe $-OH$ n'est plus sensible à l'oxydation ;
- oxyder le groupe $-CHO$ de D pour obtenir E;
- pour retrouver le groupe $-OH$, il faut le déprotéger par une réaction qui transforme E en C.

REMARQUE ici, la fonction alcool est protégée sous forme d'ester (dans la molécule D). Il existe cependant une très grande palette de groupements protecteurs adaptés à chaque fonction à protéger.

Afin que la déprotection puisse s'effectuer, la réaction de protection est souvent une réaction qui peut se faire dans les deux sens, comme ici la réaction d'estérification.

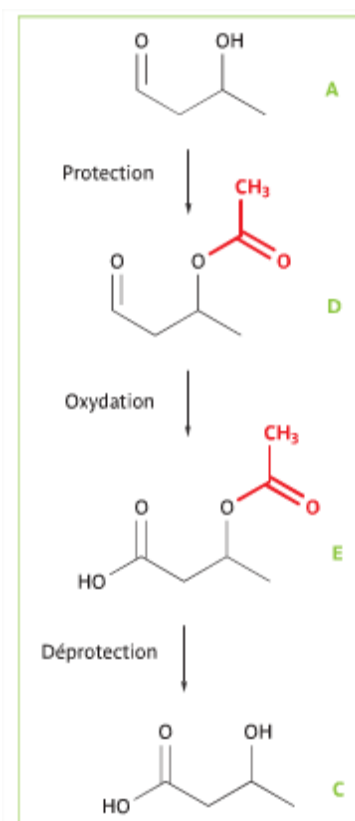


Fig. 14 Stratégie de protection pour la transformation de A en C.

2.4 Application à la synthèse peptidique

La **stratégie de protection** de fonction est utilisée dans les synthèses où une **sélectivité** est **nécessaire**, comme la synthèse peptidique.

Dans ce cas, les composés polyfonctionnels sont les acides α -aminés qui possèdent des groupes $-\text{NH}_2$ et $-\text{COOH}$. Deux acides aminés peuvent réagir ensemble par la réaction indiquée sur la figure 15.

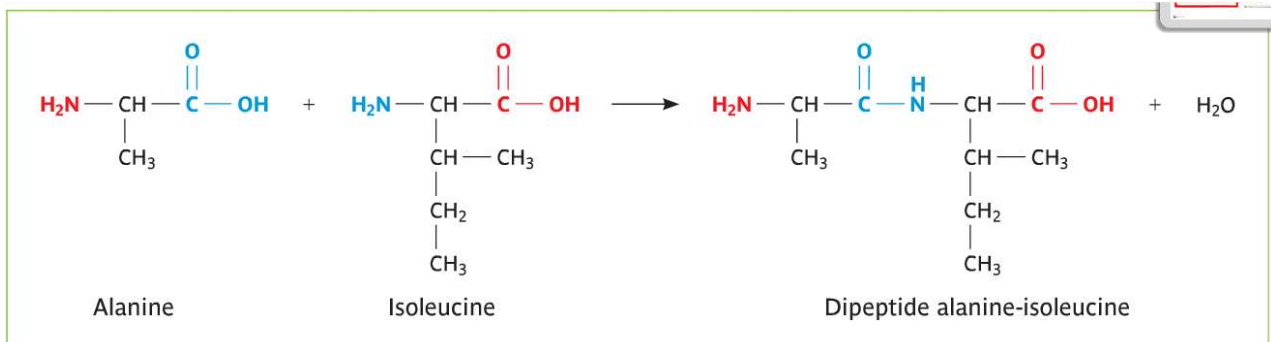


Fig. 15 Réaction de formation du dipeptide alanine-isoleucine. En bleu, les groupes d'atomes qui doivent réagir. En rouge, ceux qui ne doivent pas être modifiés, et qu'il faut donc protéger.

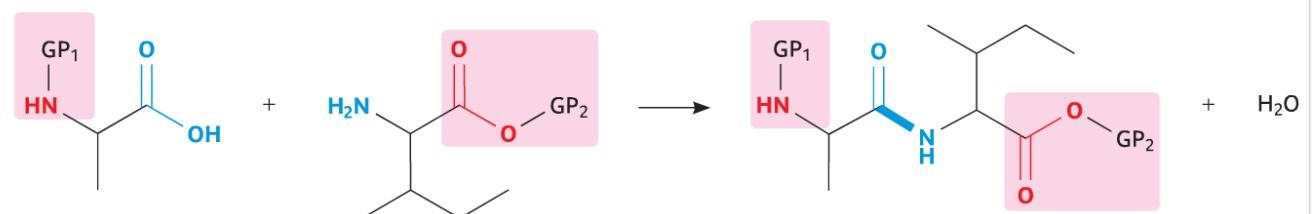
En l'absence de protection des groupes en rouge, ceux-ci réagissent également, ce qui mène à un mélange de produits.

La stratégie est donc de protéger le groupe qui ne doit pas réagir dans chacun des acides α -aminés. Les acides α -aminés protégés peuvent alors réagir pour former le dipeptide protégé. Une réaction de déprotection est ensuite nécessaire pour obtenir le dipeptide souhaité. Le schéma de synthèse est donné figure 16.

■ Protection de chaque acide α -aminé



■ Réaction de formation de la liaison peptidique (en bleu)



■ Réaction de déprotection

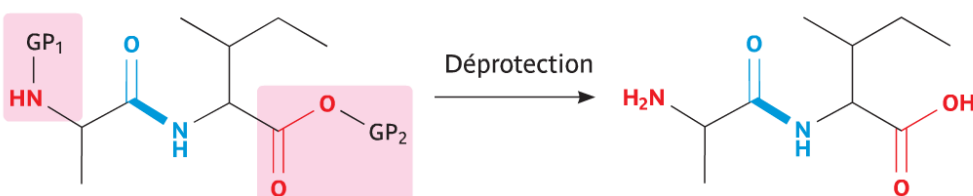


Fig. 16 Protections de fonction dans la synthèse peptidique.