

Thème : Élaborer des stratégies en synthèse organique
 Cours 19-3 : Stratégie de synthèse Réactions-Protection
 (version professeur)

B.O. Modification de groupe caractéristique, modification de chaîne carbonée, polymérisation. Protection / déprotection.

I. Modification de groupe caractéristique, modification de chaîne carbonée.

1. Définitions.

La modification de la chaîne carbonée consiste à :

- Diminuer ou augmenter la taille de la chaîne carbonée.
- Ramifier une chaîne carbonée.

La modification du groupe caractéristique consiste à changer la fonction organique présente.

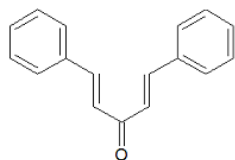
Par exemple :

- Modification d'un alcool en aldéhyde ou en en acide carboxylique.
- Passage d'un alcool à un alcène et réciproquement.

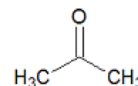
2. Exemples.

Questions : Indiquer dans les deux cas suivants, la nature des modifications réalisées.

Cas n°1 : Synthèse de



à partir de



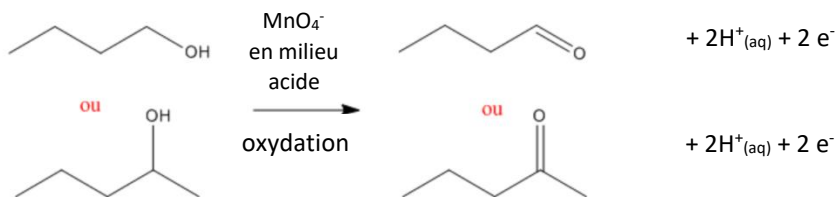
Réponses :

Réaction chimique		+ 2	→	
Fonctions	Cétone	Aldéhyde		Cétone
Groupes caractéristiques	Carbonyle	Carbonyle		carbonyle
Modification de la chaîne carbonée	Il y a modification de la chaîne carbonée			
Modification du groupe caractéristique	Il n'y a pas de modification du groupe caractéristique			

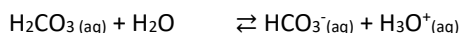
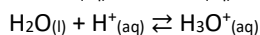
Réaction chimique		+ H ₂ O	→	
Fonctions	Alcène			Alcool secondaire
Groupes caractéristiques	Alcène			Hydroxyle
Modification de la chaîne carbonée	La chaîne carbonée n'a été modifiée en taille. Il y a toutefois la disparition de l'insaturation qui pourrait considérée comme une modification de la chaîne carbonée.			
Modification du groupe caractéristique	Il y a modification du groupe alcène en hydroxyle			

II. Réactions d'oxydo-réduction, acide-base, de substitution, d'addition, d'élimination et de polymérisation.

- Exemple de réactions d'oxydo-réduction : échange d'électron. Oxydant + $n e^- \rightleftharpoons$ réducteur



- Exemple de réactions acide-base : échange de protons H^+ . acide \rightleftharpoons base + H^+



- Exemples de réactions de substitution.

Substitution Reaction Examples

Electrophilic Substitution

Benzene + Chlorine $\xrightarrow{FeCl_3}$ Chlorobenzene + Hydrogen chloride

Nucleophilic Substitution

Ethyl chloride + Sodium hydroxide \longrightarrow Ethanol + Sodium chloride

Radical Substitution

Methane + Chlorine \longrightarrow Chloromethane + HCl

Questions :

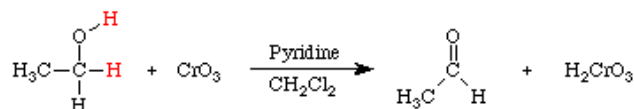
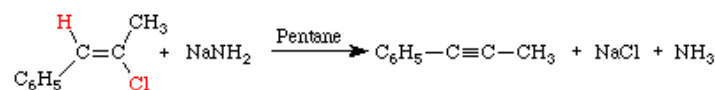
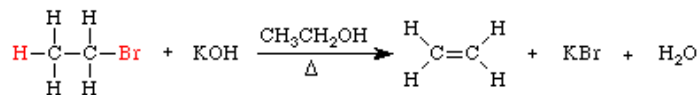
1. Quel est l'élément chimique substitué dans chaque cas ?
2. Quel est l'élément chimique substituant dans chaque cas ?
3. Quel est le nom en nomenclature officielle de l'ethyl chloride ?

Réponses :

Pour le benzène, un atome d'hydrogène est substitué par un atome de chlore.
 Pour « l'ethyl chloride », un atome de chlore est substitué par un groupement hydroxyle OH
 Pour le méthane, un atome d'hydrogène est substitué par un atome de chlore.

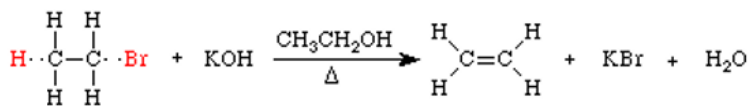
Le nom officiel de l'ethyl chloride est le chlorométhane.

- Exemples de réactions d'élimination.

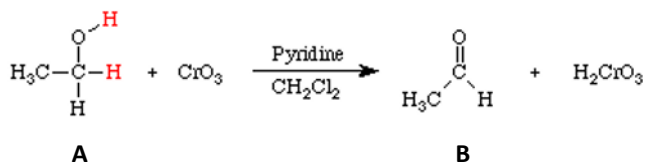


Questions :

- Dans chaque cas, quels sont les atomes éliminés ?
- Expliquer la formation de la double liaison dans le cas suivant en s'appuyant sur les mouvements des électrons lors de cette réaction.



- Quel est le nom de la molécule A et le nom de la molécule B produite.

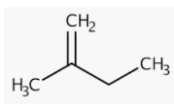


- Donner les formules et les noms des deux produits obtenus lors de la déshydratation du 2-méthylbutan-2-ol en milieu acide.

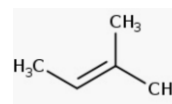
Réponses :

- 1^{er} cas : élimination d'un atome de brome et d'hydrogène.
2^{ème} cas : élimination d'un atome de chlore et d'hydrogène
3^{ème} cas : élimination de de atomes d'hydrogène.
- Un électron de la paire d'électrons de la liaison covalente de chaque atome éliminé participe à la formation de la double liaisons.
- A** : éthanol **B** : éthanal
- Les produits obtenus par cette réaction d'élimination sont :

Le 2-méthylbut-1-ène



et le 2-méthylbut-2-ène



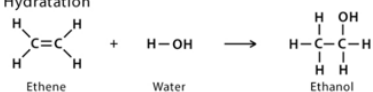
- Exemples de réaction d'addition.

Addition Reaction Examples

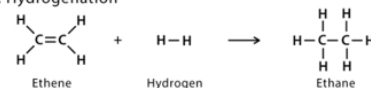
1. Halogenation



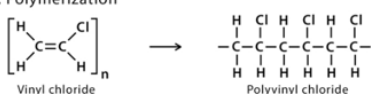
2. Hydratation



3. Hydrogenation



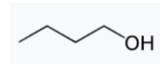
4. Polymerization



Question : Quelles sont les deux molécules que l'on peut obtenir par la réaction suivante ?



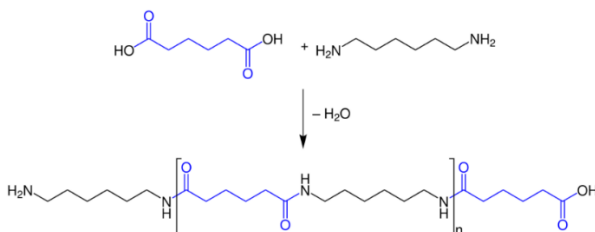
Réponse : Les molécules obtenues par cette réaction d'addition sont : le butan-1-ol et le butan-2-ol



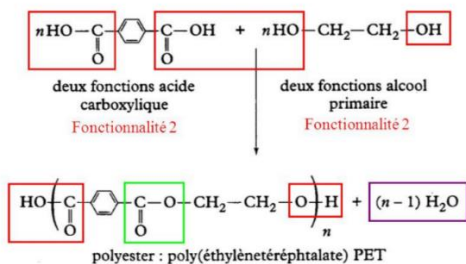
- Exemple de réaction de polymérisation.

Formation d'un polyamide : le nylon 6-6

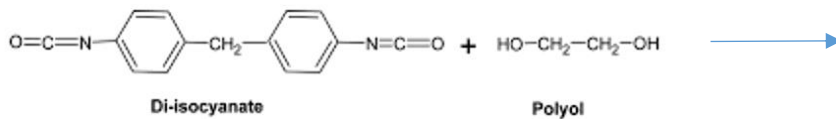
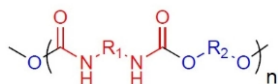
Réaction entre l'acide hexanedioïque et l'hexaméthylènediamine, les deux groupes fonctionnels sont des groupes acide carboxylique et amine :



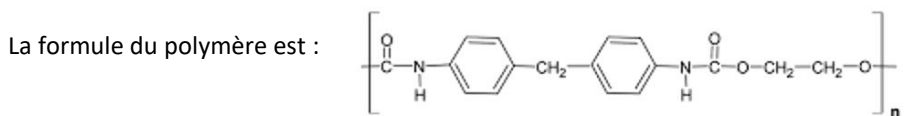
Formation par polycondensation du PET (polyéthylène téréphtalate) utilisé dans les bouteilles en plastique.



Question : Donner la formule du polymère de la famille des polyuréthanes formé par la réaction ci-dessous, sachant que la fonction uréthane a pour formule :

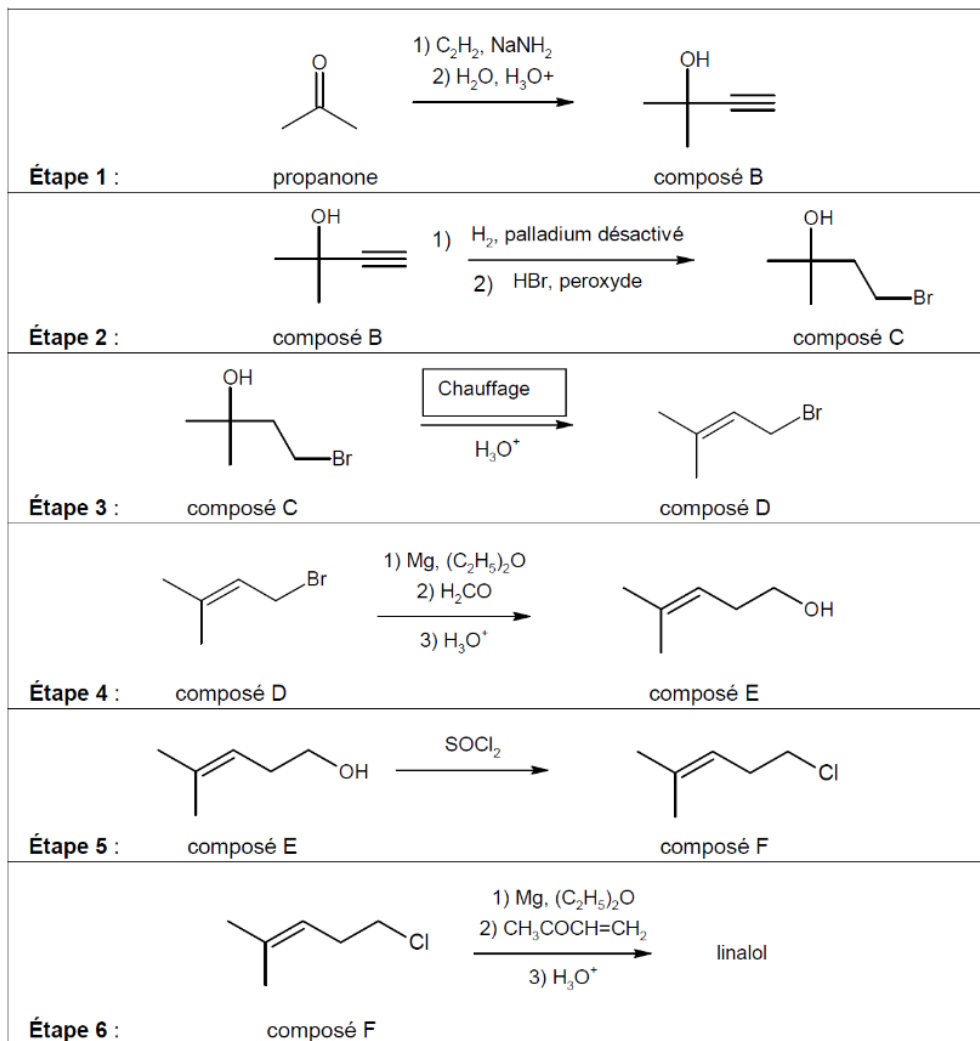


Réponses :



Exercice de baccalauréat (Asie 2015)

La synthèse du linalol s'effectue en 6 étapes décrites ci-dessous :



1. Associer aux étapes 3 et 5 de la synthèse, en justifiant votre choix, une catégorie de réaction parmi les catégories suivantes : élimination, addition, substitution.

2. Pour les étapes 4 et 5 de la synthèse, indiquer s'il s'agit d'une modification de chaîne et/ou d'une modification de groupe caractéristique.

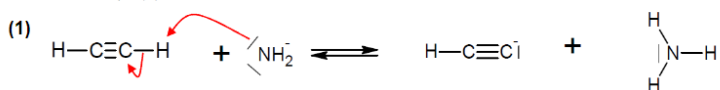
3. Le mécanisme réactionnel de l'étape 1 est donné en **annexe à rendre avec la copie**. Compléter le mécanisme des sous-étapes (a) et (b) avec les flèches courbes et les doublets non liants. Indiquer les produits formés manquants dans la sous-étape (c).

Réponses :

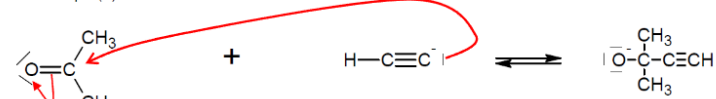
1. L'étape 3 est une réaction d'**élimination** car une molécule d'eau H_2O a été éliminée du composé C et il y a formation d'une double liaison $C=C$.
L'étape 5 est une réaction de **substitution** car le groupe OH a été remplacé par un atome Cl .
Rq : on ne peut pas raisonner ici en comparant le nombre de réactifs et de produits car les équations données ne traduisent que la modification subie par le composé considéré.

2. L'étape 4 est à la fois une modification de chaîne (un atome de carbone en plus portant le OH) et une modification de groupe caractéristique (passage d'un composé halogéné avec Br à un alcool).
L'étape 5 est une modification de groupe caractéristique (passage d'un alcool à un composé halogéné) sans modification de la chaîne.

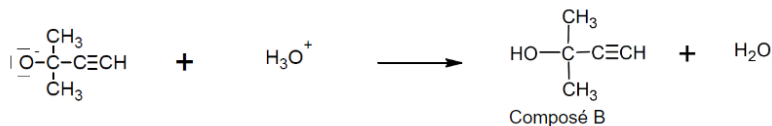
3. Sous-étape (a)



Sous-étape (b)



Sous-étape (c)



Rq : la formule topologique du composé B est donnée dans l'énoncé, et on observe que O⁻ a reçu un proton H⁺ de la part de l'ion oxonium H₃O⁺ qui s'est ainsi transformé en eau H₂O.

III. Protection – Déprotection d'une fonction.

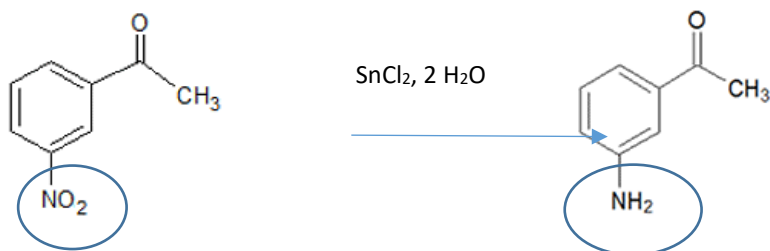
1. Réactif chimiosélectif.

Le but d'une protection est de préserver un groupe caractéristique intact.

Protéger un groupe devient nécessaire lorsque le réactif peut réagir sur deux groupes caractéristiques d'une molécule.

On dit que le réactif n'est pas chimiosélectif.

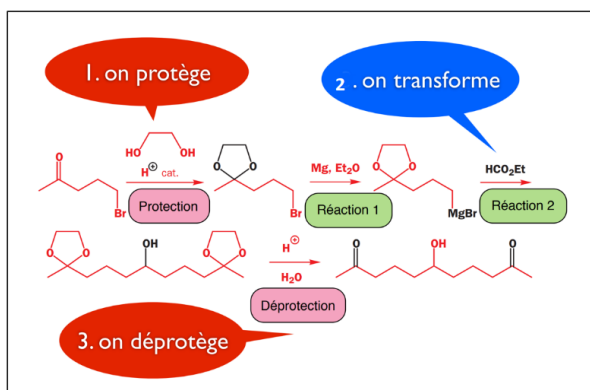
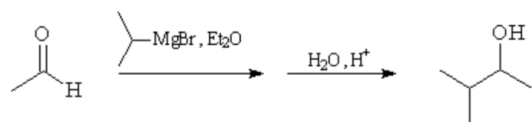
Un réactif est dit « chimiosélectif » s'il réagit seulement avec un groupement fonctionnel parmi plusieurs autres.



Le chlorure d'étain est un réactif chimiosélectif car il ne réagit qu'avec la fonction nitro et pas avec la fonction cétone.

2. Protection d'un groupement carbonyle (C=O).

La synthèse suivante utilise deux réactifs successifs dont un organomagnésien qui peut réagir avec un groupement carbonyle pour le transformer en groupement hydroxyle.



Source : cours de PCSI
D.Lecorgne

Questions :

1. Donner le nom et la formule semi-développée du groupement protecteur.
2. Quelle est la fonction protégée ?
3. A quelle famille appartient le réactif noté HCO₂Et ? Quel est son nom ?

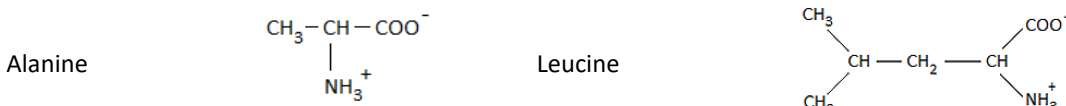
Réponses :

1. Le groupement protecteur est l'éthan-1,2-diol
2. La fonction protégée est la fonction cétone
3. Le réactif notée HCO₂Et appartient à la famille des esters. Il s'agit du méthanoate d'éthyle.

3. Protection d'une fonction dans le cas de la synthèse peptidique.

La synthèse peptidique consiste à faire réagir la fonction acide carboxylique d'un acide aminé avec la fonction amine d'un autre acide aminé.

Un problème apparaît car sur un même acide aminé coexistent une fonction acide carboxylique et une fonction amine. Observons les difficultés qui apparaissent dans la synthèse d'un simple dipeptide tel que alanine-leucine, noté Ala-Leu



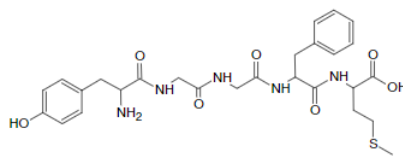
On remarquera qu'à pH 7, ces acides aminés sont sous leurs formes ioniques.

S'il on fait réagir ces deux acides aminés ensemble, il peut apparaître des dipeptides différents. Lequels.

Ala-Ala Ala-Leu Leu-Ala Leu-Leu

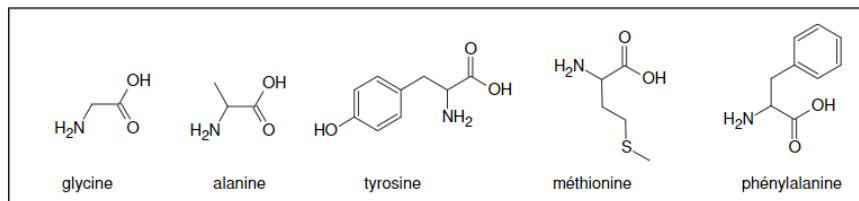
4. (Exercice de baccalauréat Nouvelle Calédonie 2013)

La Met-enképhaline (aussi appelée Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) est un petit polypeptide, c'est-à-dire une molécule construite à partir de cinq acides α-aminés. Elle appartient à la famille des enképhalines, molécules ayant une action au niveau des neurones nociceptifs. Ces neurones interviennent dans le mécanisme de déclenchement de la douleur ; la capacité des enképhalines à inhiber ces neurones, c'est-à-dire à diminuer leur activité, leur confère une activité analgésique.



Formule topologique de la Met-enképhaline

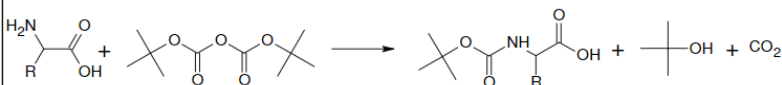
Le but de cet exercice est de montrer la complexité de la synthèse d'un polypeptide, même court, et de mettre en place une stratégie pour la dernière étape de la synthèse de la Met-enképhaline.



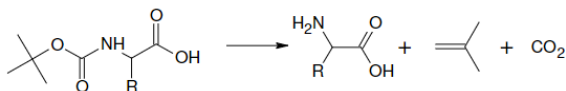
Document 1 – Exemples d'acides α-aminés présents dans l'organisme.

Document 2 – Exemple de séquence de protection/déprotection d'une fonction amine

Protection d'une fonction amine par le tert-butylcarbamate :

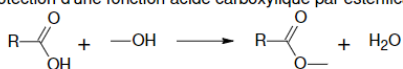


La déprotection qui permet de retrouver la fonction amine est assurée par la décomposition du produit obtenu en milieu acide à 25°C.



Document 3 – Exemple de séquence de protection/déprotection d'une fonction acide carboxylique

Protection d'une fonction acide carboxylique par estérification :

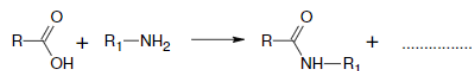


Cette réaction est équilibrée. Afin d'obtenir un bon rendement, et pour que la réaction puisse être considérée comme totale, il est nécessaire d'éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation, par exemple à l'aide d'un montage de Dean-Stark.

La déprotection de la fonction est assurée par la réaction inverse, appelée hydrolyse, à l'aide d'un catalyseur acide. Celle-ci est également équilibrée, et on utilise un grand excès d'eau afin de la réaliser avec un bon rendement.

1. Mise en évidence de la difficulté de la synthèse peptidique

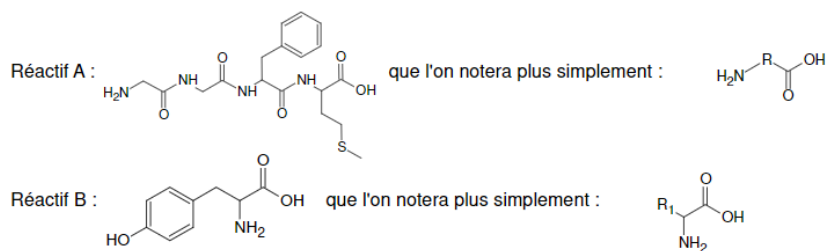
- 1.1. À quoi reconnaît-on que les molécules du document 1 sont bien des acides aminés ?
- 1.2. Identifier les 4 acides α-aminés différents nécessaires à la synthèse de la Met-enképhaline.
- 1.3. Sur la copie, recopier et compléter l'équation de réaction ci-dessous entre un acide carboxylique et une amine. Entourer et nommer le nouveau groupe fonctionnel.



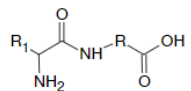
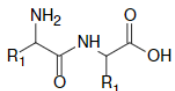
- 1.4. En déduire s'il est possible d'obtenir un seul dipeptide en faisant réagir deux acides α-aminés différents ensemble sans précaution particulière. Justifier simplement.

2. Dernière étape de synthèse de la Met-enképhaline

On envisage la dernière étape de la synthèse de la Met-enképhaline à partir des deux réactifs suivants :



- 2.1. Il est possible d'obtenir 4 polypeptides à partir de ces deux réactifs. Les formules topologiques de deux d'entre eux sont données ci-dessous. Donner celles des deux autres.

Polypeptide 1 (Met-enképhaline)	Polypeptide 2
	

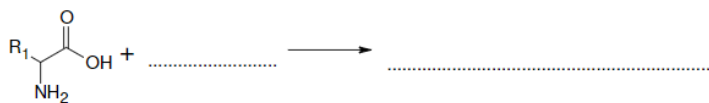
- 2.2. Déduire de la question précédente quelle fonction de chacun des réactifs A et B doit être protégée afin d'obtenir uniquement la Met-enképhaline.

- 2.3. À l'aide des documents, compléter l'ANNEXE II À RENDRE AVEC LA COPIE présentant la suite de transformations chimiques à mettre en place afin de réaliser la dernière étape de la synthèse de la Met-enképhaline.

ANNEXE DE L'EXERCICE III :

Suite de transformations chimiques de la dernière étape de la synthèse de la Met-enképhaline

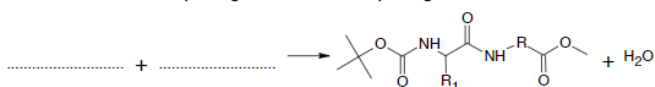
1- Protection du réactif B :



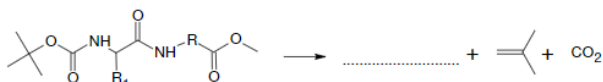
2- Protection du réactif A :



3- Réaction entre le réactif A protégé et le réactif B protégé :



4- Déprotection de la fonction amine :



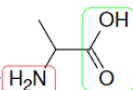
5- Déprotection de la fonction acide carboxylique :



Réponses :

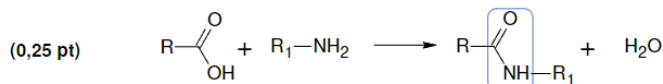
1. Mise en évidence de la difficulté de la synthèse peptidique

1.1. (0,25 pt) Ces molécules sont des acides aminés car elles possèdent toutes une fonction acide carboxylique et une fonction amine (par exemple pour l'alanine ci-contre).



1.2. (0,5 pt) L'autre nom de la met-enképhaline, à savoir Tyr-Gly-Gly-Phe-Met et le document 1 permettent de reconnaître les 4 acides aminés nécessaires à sa synthèse qui sont la tyrosine, la glycine (2 motifs), la phénylalanine et la méthionine.

1.3. (0,25 pt) Le produit obtenu est un amide puisqu'il contient le groupe caractéristique de cette famille (entouré ci-dessous).

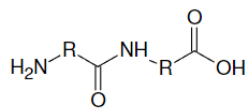
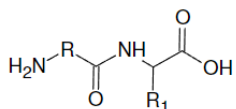


1.4. (0,5 pt) Pour obtenir un seul produit il faudrait une seule fonction amine et une seule fonction acide carboxylique. En faisant réagir deux acides aminés, il y a deux fonctions amines et deux fonctions acide carboxylique, le nombre de produits potentiels est plus élevé (4).

Exemple : Avec deux acides α-aminés particuliers (glycine Gly et alanine Ala), on obtient les enchaînements possibles : Gly-Gly, Ala-Ala, Gly-Ala et Ala-Gly.

2. Dernière étape de synthèse de la Met-enképhaline

2.1. (0,5+0,5 pt) Les deux autres polypeptides que l'on peut former à partir de ces deux réactifs sont :



« AB » obtenu avec 1 molécule de réactif A et 1 molécule de B

« AA » obtenu avec 2 molécules de réactif A

Le polypeptide 1 serait noté « BA », le polypeptide 2 « BB ».

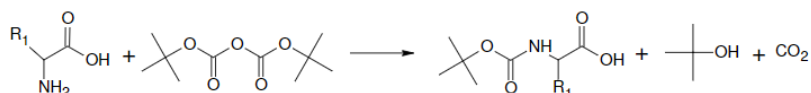
2.2. (0,5 pt) Il faut protéger le groupement acide carboxylique du réactif A et le groupement amine du réactif B.

2.3. (voir annexe ci-après)

ANNEXE DE L'EXERCICE III :

Suite de transformations chimiques de la dernière étape de la synthèse de la Met-enképhaline

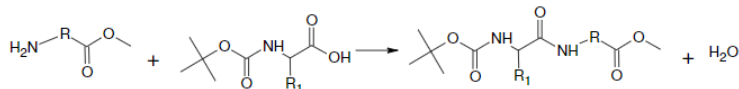
1- (0,25 pt) Protection du réactif B :



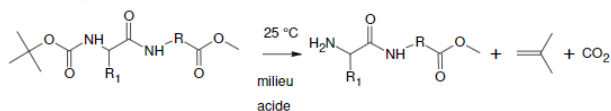
2- (0,25 pt) Protection du réactif A :



3- (0,25 pt) Réaction entre le réactif A protégé et le réactif B protégé :



4- (0,5 pt) Déprotection de la fonction amine :



5- (0,5 pt) Déprotection de la fonction acide carboxylique :

