

Thème : Élaborer des stratégies en synthèse organique
 Cours 5 : Stratégie de synthèse multi-étapes
 (version professeur)

B.O. Modification de groupe caractéristique, modification de chaîne carbonée, polymérisation. Protection / déprotection.
 Modélisation microscopique.
 Mécanisme réactionnel : acte élémentaire, intermédiaire réactionnel, formalisme de la flèche courbe.

Optimisation d'une étape de synthèse
 Optimisation de la vitesse de formation d'un produit et du rendement d'une synthèse.

Synthèses écoresponsables.

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.

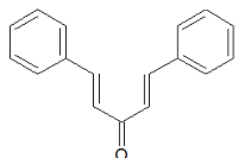
Par exemple :

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

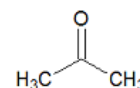
2. Exemples.

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

Cas n°1 : Synthèse de

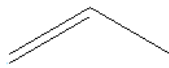
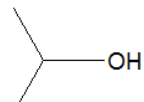


à partir de



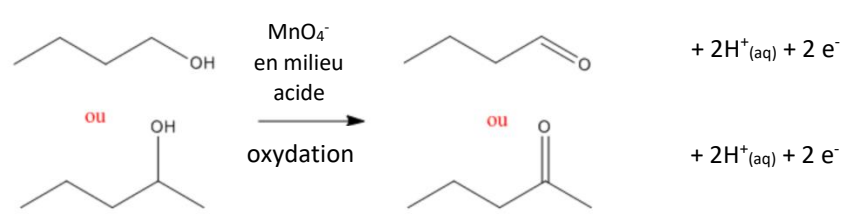
Réponses :

Réaction chimique		+		→	
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				

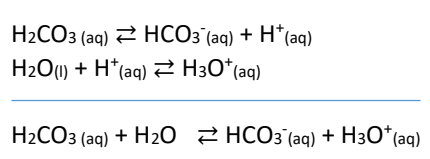
Réaction chimique		+ H ₂ O	→	
Fonctions	Alcène			Alcool secondaire
Groupes caractéristiques	Alcène			Hydroxyle
Modification de la chaîne carbonée	La chaîne carbonée n'a été modifiée en taille. Il y a toutefois la disparition de l'insaturation qui pourrait considérée comme une modification de la chaîne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

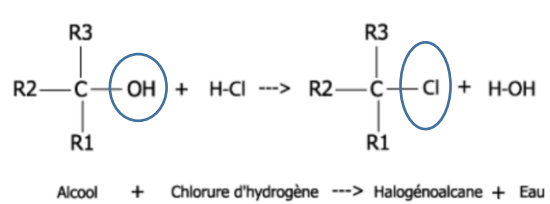
- Exemple de réactions d'oxydo-réduction : échange d'électron. Oxydant + n e⁻ ⇌ réducteur



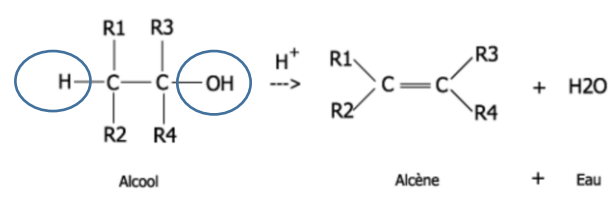
- Exemple de réactions acide-base : échange de protons H⁺. acide ⇌ base + H⁺



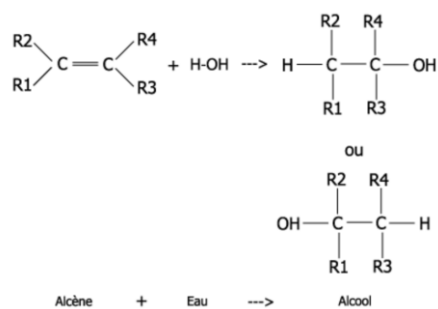
- Exemple de réaction de substitution.



- Exemple de réactions d'élimination.



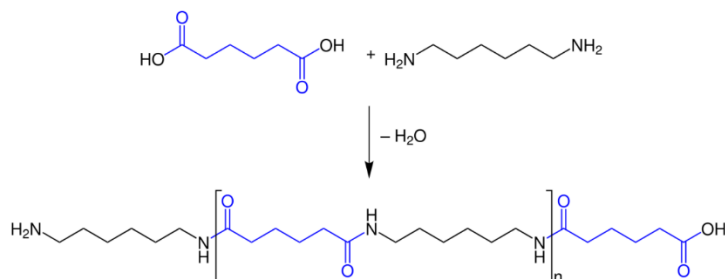
- Exemple de réaction d'addition.



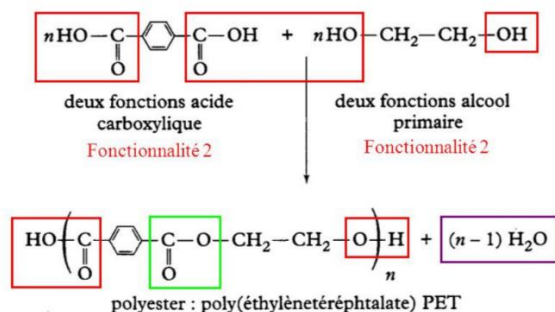
- Exemple de réaction de polymérisation.

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.

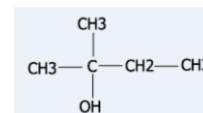


Questions :

- Quelles sont les deux molécules que l'on peut obtenir par la réaction suivante ?
- A quelle catégorie appartient cette réaction ?

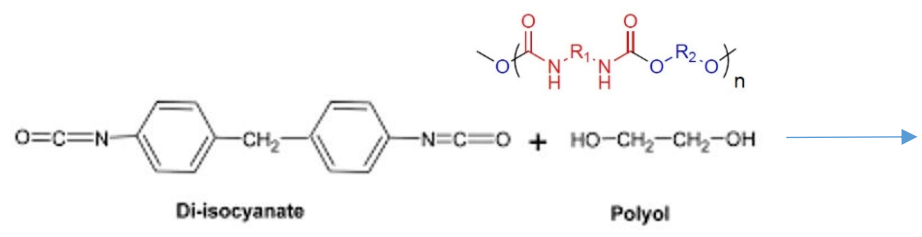


- Donner les produits obtenus lors de la déshydratation du 2-méthylbutan-2-ol en milieu acide.
- A quelle catégorie appartient cette réaction ?



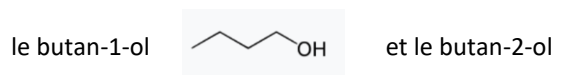
- Donner le produit obtenu par réaction de substitution de l'ion hydroxyde avec le 2-bromo-2-méthylpropane.

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

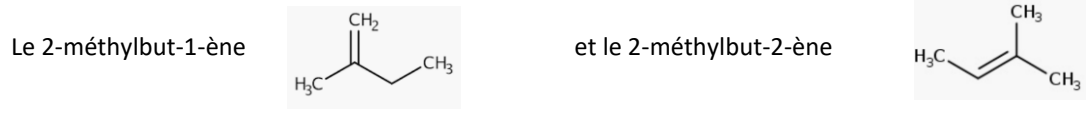


Réponses :

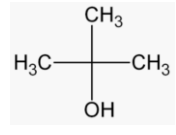
- Les molécules obtenues par cette réaction d'addition sont :



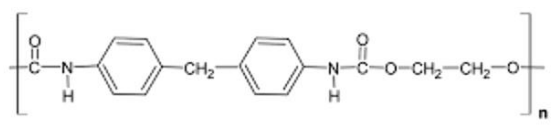
- Les produits obtenus par cette réaction d'élimination sont :



- Le produit obtenu par substitution est le 2-méthylpropan-2-ol :



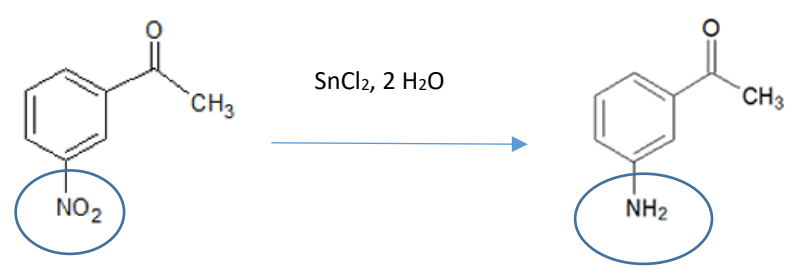
- La formule du polymère est :



III. Le mécanisme réactionnel. (voir cours 5b)

IV. Protection – Déprotection d'une fonction.

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 une fonction sur les deux possibles.

1. 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.

1.1. Quel problème apparaît lors de la synthèse d'un dipeptide ?

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 et tripeptides différents.

Question : Quelles sont les dipeptides qui peuvent être synthétisés si on ne procède pas à des protections et déprotections de fonctions ?

Méthode : La synthèse peptidique repose sur la réaction de synthèse peptidique entre la fonction $-\text{COO}^-$ et $-\text{NH}_3^+$.

Réponse :

On peut avoir comme dipeptide Ala-Gly, Ala-Ala et Gly-Gly.

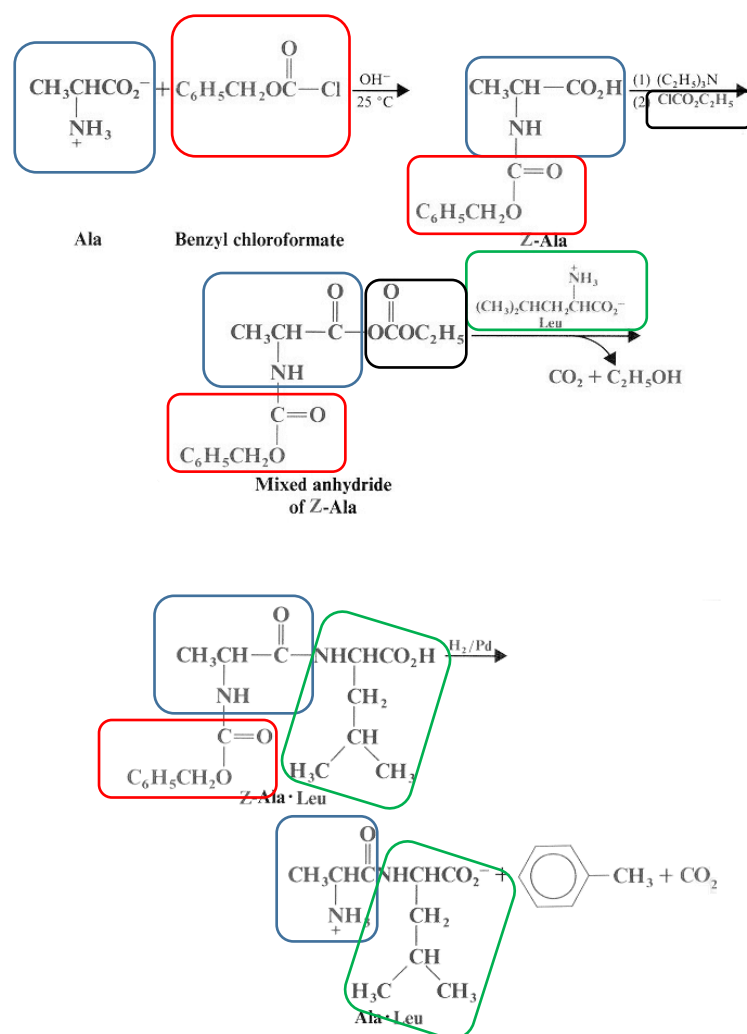
1.2. La solution à ce problème : la protection des groupes fonctionnels.

A partir document suivant extrait de « SOLOMON-ORGANIC CHEMISTRY », vous devrez extraire des informations sur la protection d'une fonction dans le cas de la synthèse du dipeptide Ala-Leu.

Questions :

Dans le schéma de réaction suivant, les acides aminés mis en jeu, un groupement protecteur et un groupement activateur ont été entourés.

1. Quel acide aminé a été entouré en bleu ? (cet acide aminé peut être libre ou lié à une autre molécules).
2. Quel acide aminé a été entouré en vert ? (cet acide aminé peut être libre ou lié à une autre molécules).
3. Identifier le groupement activateur de la fonction carboxyle.
4. Identifier le groupement protecteur de la fonction amine.
5. Rédiger un résumé décrivant les 4 étapes principales de cette synthèse peptidique.



Réponses :

1. Les représentations de l'alanine libre ou incluse dans les molécules sont entourées en bleu.
2. Les représentations de la leucine libre ou incluse dans les molécules sont entourées en vert.
3. Le groupement protecteur de la fonction amine est entouré en rouge.
4. Le groupement activateur de la fonction acide carboxylique est entouré en noir.
5. Rédiger un résumé décrivant les 4 étapes principales de cette synthèse peptidique.

Etape 1 : Protection de la fonction amine de l'alanine.

Etape 2 : Activation de la fonction acide carboxylique de l'alanine.

Etape 3 : Synthèse de la liaison peptidique entre l'alanine et la leucine avec départ du groupement activateur.

Etape 4 : Déprotection de la fonction amine de l'alanine.

1.3. Une autre stratégie de synthèse sans activateur.

Dans l'exemple précédent, l'utilisation d'un activateur du groupement $-CO_2^-$ du premier acide aminé (Ala), entraîne la fixation privilégiée entre de ce groupement avec le $-NH_3^+$ du deuxième acide aminé (Leu).

Le groupement $-CO_2^-$ du deuxième acide aminé (Leu) ne réagira pas car il est trop peu réactif par rapport au $-CO_2^-$ activé du premier acide aminé (Ala).

Vous disposez de groupements protecteurs de fonctions amine et de fonctions acide carboxylique, ainsi que les moyens de déprotection de ces fonctions.

Question : Proposer une suite d'étape permettant la synthèse du dipeptide Ala-Leu avec ces conditions expérimentales.

Réponses :

Etape 1 : Protection de la fonction amine de l'alanine.

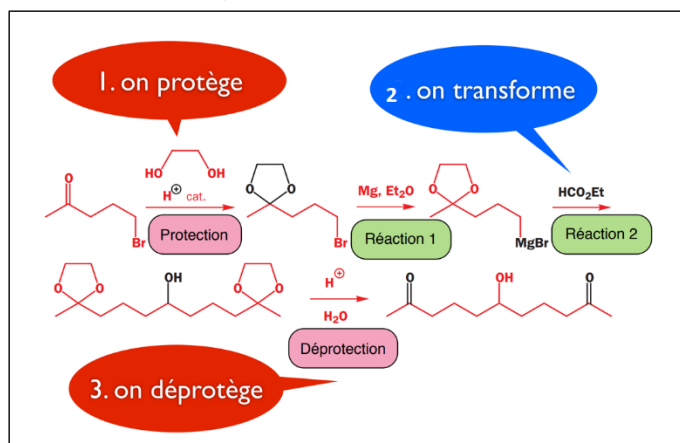
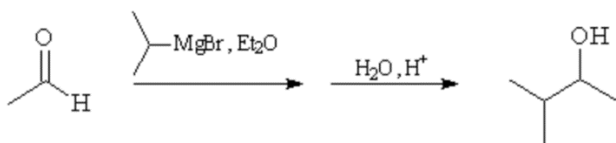
Etape 2 : Protection de la fonction acide carboxylique de la leucine

Etape 3 : Synthèse de la liaison peptidique entre l'alanine et la leucine avec départ du groupement activateur.

Etape 4 : Déprotection de la fonction amine de l'alanine et le fonction acide carboxylique de la leucine.

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 :

- Donner le nom et la formule semi-développée du groupement protecteur.
- Quelle est la fonction protégée ?
- A quelle famille appartient le réactif noté HCO_2Et ? Quel est son nom ?

Réponses :

- Le groupe protecteur a pour formule semi-développée HO – CH₂ – CH₂ – OH . Il s'agit de l'éthane-1,2-diol.
- La fonction protégée est une cétone.
- Le réactif noté HCO₂Et (H – CO – O – CH₂ – CH₃) appartient à la famille des esters. Il s'agit du méthanoate d'éthyle.

V. Optimisation d'une étape de synthèse.

L'objectif de la synthèse organique est de produire de nouvelles molécules ayant un intérêt biologique.

Afin d'obtenir une molécule organique particulière, il faut mettre en œuvre une stratégie de synthèse qui consistera à choisir judicieusement :

- les quantités des espèces chimiques mises en jeu,
- la température et la pression,
- le pH,
- le montage expérimental.

1. Les quantités de matière mises en jeu.

Le choix des quantités de matières mises en jeu permettra de définir quel sera le réactif limitant de la transformation chimique.

On souhaite synthétiser 0,134 mol d'éthanoate d'éthyle à partir d'éthanol et d'acide éthanoïque.

Le taux d'avancement final $\frac{x_f}{x_{max}} = 0,67$

Question : Quel protocole permettra d'obtenir cette quantité de matière le plus rapidement possible ?

Protocole 1 : 0,100 mol d'éthanol et 0,200 mol d'acide éthanoïque.

Protocole 2 : 0,200 mol d'éthanol et 0,200 mol d'acide éthanoïque.

Protocole 3 : 0,200 mol d'éthanol et 0,300 mol d'acide éthanoïque.

Réponse : Protocole 3, car non seulement les réactifs ont été introduits dans les proportions stœchiométriques, mais en plus, le fait de prendre un excès de l'un d'entre-eux, va augmenter la vitesse de réaction.

2. La température et la pression.

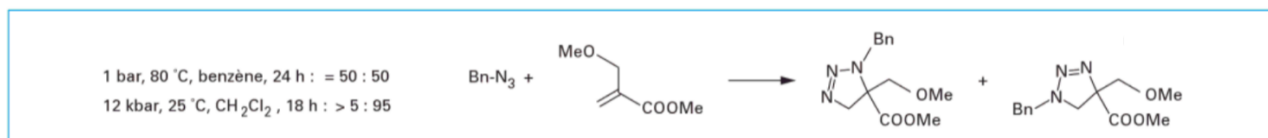
2.1. La température.

Nous avons dans le cours de cinétique chimique qu'une élévation de la température permettrait d'accélérer la transformation chimique.

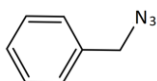
2.2. La pression.

Les réactions de cycloaddition sont très employées pour la construction de cycles.

Le document suivant indique comment des conditions expérimentales différentes, influencent les produits de réaction d'une cycloaddition.



Remarque : Bn-N₃ a pour formule



Questions :

- Quelles ont été les conditions expérimentales modifiées lors de ces deux conditions de synthèse ?

- Pourquoi parle-t-on de synthèse hyperbare ?
- Quelle a été l'influence, sur la nature du produit de synthèse, de cette synthèse hyperbare ?

Réponses :

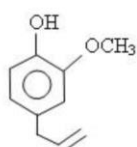
- La pression a été multipliée par 12 000, ce qui a permis de réduire la température de 80°C à 20°C et d'éviter d'utiliser le benzène particulièrement dangereux (cancérogène).
- Hyperbare : pression très supérieure à la pression atmosphérique.
- La modification de la pression a permis de favoriser la synthèse d'une molécule par rapport à l'autre.

3. Le pH.

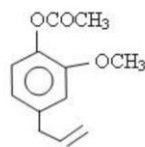
Influer sur le pH du milieu réactionnel revient essentiellement à modifier la **solubilité** des espèces chimiques mises en jeu et donc à pouvoir séparer les produits formés.

En général, la forme ionique d'une molécule organique est soluble en phase aqueuse, tandis sa forme neutre, elle, est plus soluble dans la phase organique.

On souhaite séparer dans deux phases différentes, l'eugénol et l'acétylégénol obtenue par hydrodistillation.



Eugénol



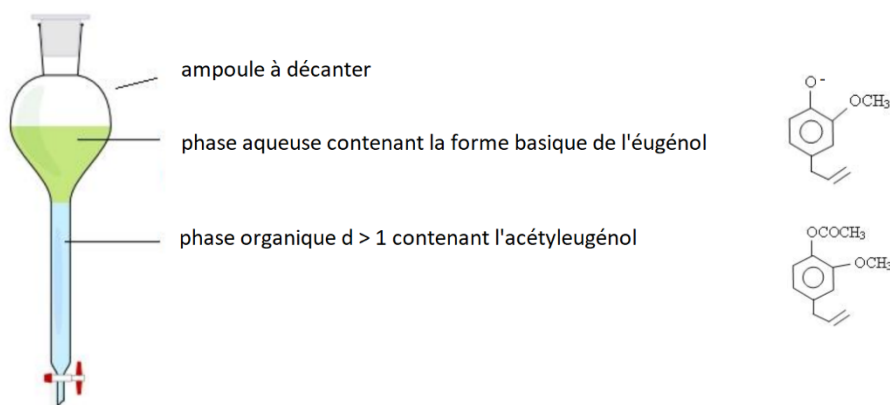
Acétylégénol

Le mélange d'eugénol / acétylégénol est placé dans une ampoule à décanter contenant du dichlorométhane (solvant organique de densité $d = 1,33$).

On ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (solution basique capable de capter un proton H^+ - $d \approx 1$)

Question : Dessiner l'ampoule à décanter en indiquant la position respective des deux phases organique et aqueuse, ainsi que les noms et les formules des molécules qu'elles contiennent.

Réponse :



Seule, l'eugénol possède les propriétés d'un acide (espèce chimique susceptible de libérer un proton).

En milieu basique, l'eugénol perd un proton H^+ capté par l'hydroxyde de sodium.

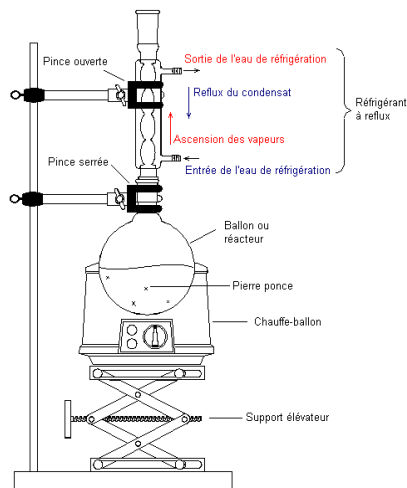
La forme ionique ainsi formée est soluble en milieu aqueux.

La phase aqueuse ($d \approx 1$) est située dans la phase supérieure et le dichlorométhane ($d < 1$) dans la phase inférieure.

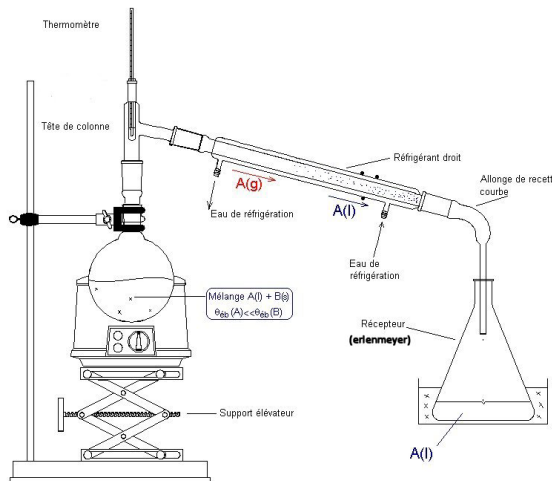
4. Le montage expérimental.

Les montages de synthèse organique sont conçus pour accélérer la transformation chimique par chauffage. Toutefois, on peut distinguer différents dispositifs :

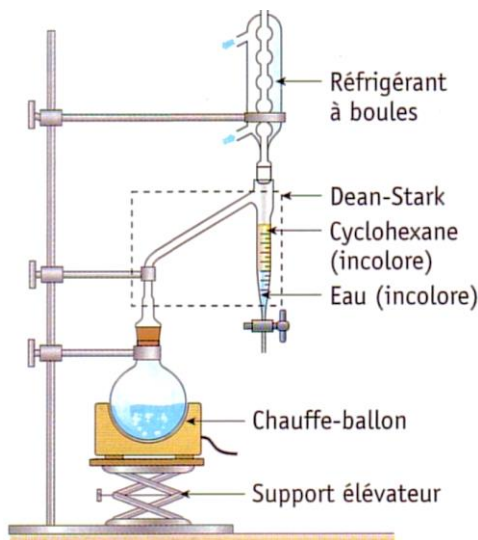
Chauffage à reflux



Montage de distillation simple



Le montage de Dean-Stark utilisé lors de la synthèse d'un ester : **alcool + acide carboxylique** \rightleftharpoons **ester + eau**



Protocole expérimental

Dans le mélange réactionnel initial, introduire en plus des réactifs (acide carboxylique et alcool) un solvant organique (le cyclohexane par exemple) et quelques grains de pierre ponce pour réguler l'ébullition.

Le chauffage du milieu réactionnel entraîne la formation d'un composé mixte (cyclohexane + eau), de température d'ébullition inférieure à celles de tous les autres constituants du mélange.

Ce composé monte dans le Dean-Stark puis dans le réfrigérant, il se liquéfie et se retrouve dans le tube vertical gradué préalablement rempli aux trois quarts avec du cyclohexane.

La séparation eau-cyclohexane se produit : l'eau est plus dense que le cyclohexane, elle tombe au fond du tube. Le cyclohexane retourne dans le ballon lorsque le tube vertical est rempli. On peut éliminer l'eau à l'aide du robinet.

Questions :

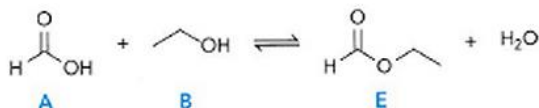
- Quels sont les deux avantages du montage à reflux ?
- Lors de la distillation, dans quelles conditions de températures d'ébullition des réactifs et du produit peut-on utiliser ce montage afin de séparer le produit des réactifs en cours de synthèse ?
- Dans le montage avec Dean-Stark, quel est l'intérêt d'éliminer l'eau au fur et à mesure de la synthèse de l'ester ?

Réponses :

- Le montage à reflux permet d'accélérer la réaction sans perte de matière.
- Lors d'une distillation, il faut que $T_{\text{ébullition}}(\text{produit}) < T_{\text{ébullition}}(\text{réactifs})$ afin que le produit se volatilise en premier et puisse être isolé et récupérer.
- La réaction d'estérification est une réaction qui peut aller dans les deux sens (\rightleftharpoons), c'est-à-dire que l'eau formée peut hydrolyser l'ester venant d'être formé. Grâce au Dean-Stark, on évite cette réaction d'hydrolyse. Le rendement est considérablement augmenté (100 %).

VI. Détermination du rendement d'une transformation chimique.

Question : Comment déterminer le rendement de la transformation suivante ?



Espèce chimique	Risques	M (g·mol ⁻¹)	θ _{eb} (°C)
Acide méthanoïque A	Corrosif	46,0	100,7
Éthanol B	Nocifs et inflammables	46,0	78,5
Ester E		74,0	54,3
Eau	-	18,0	100,0

On dispose de 9,2 g d'acide et de 11,5 g d'alcool.
On obtient à la fin de 6,95 g d'ester.

Le rendement est le quotient de la quantité de matière du produit P obtenu expérimentalement sur la quantité de matière attendu théoriquement.

$$\tau = \frac{n_{\text{exp}}}{n_{\text{théor}}}$$

Le rendement peut être calculé à partir des masses à la condition d'avoir obtenue ces masses à partir des quantités de matières. $\rho = \frac{m_{\text{exp}}}{m_{\text{théor}}}$

Dans tous les cas, il faut faire un bilan de matière avec ou sans tableau d'avancement.

Etape 1 : Détermination des quantités de matière.

- Quantité de matière d'acide méthanoïque introduit
- Quantité de matière d'éthanol introduit
- Quantité de matière de méthanoate d'éthyle obtenue

Etape 2 : Identification du réactif limitant.

Le réactif limitant est l'acide méthanoïque car il est ici en plus faible quantité à coefficients stœchiométriques équivalents.

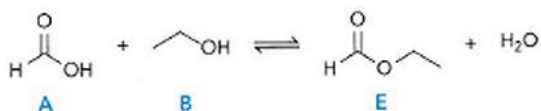
$x_{\text{max}} = \dots\dots\dots$

Etape 3 : Calcul du rendement.

$$\tau = \frac{n_{\text{exp}}}{n_{\text{théor}}} \times 100 = \frac{\dots\dots\dots}{\dots\dots\dots} \times 100 = \dots\dots\dots$$

Etape 4 : Discussion sur le résultat.

Réponses :



Espèce chimique	Risques	M (g·mol ⁻¹)	θ _{éb} (°C)
Acide méthanoïque A	Corrosif	46,0	100,7
Éthanol B	Nocifs et inflammables	46,0	78,5
Ester E		74,0	54,3
Eau	-	18,0	100,0

On dispose de 9,2 g d'acide et de 11,5 g d'alcool.
On obtient à la fin de 6,95 g d'ester.

Le rendement est le quotient de la quantité de matière du produit P obtenu expérimentalement sur la quantité de matière attendu théoriquement.

$$\rho = \frac{n_{exp}}{n_{theor}}$$

Le rendement peut être calculé à partir des masses à la condition d'avoir obtenue ces masses à partir des quantités de matières. $\rho = \frac{m_{exp}}{m_{theor}}$

Dans tous les cas, il faut faire un bilan de matière avec ou sans tableau d'avancement.

Etape 1 : Détermination des quantités de matière.

Quantité de matière d'acide méthanoïque introduit

$$n_{AM} = \frac{m_{MA}}{M_{MA}} = \frac{9,2}{46} = 0,20 \text{ mol}$$

Quantité de matière d'éthanol introduit

$$n_E = \frac{m_E}{M_E} = \frac{11,5}{46} = 0,25 \text{ mol}$$

Quantité de matière de méthanoate d'éthyle obtenue

$$n_{Ester} = \frac{m_{Ester}}{M_{Ester}} = \frac{6,95}{74} = 0,094 \text{ mol}$$

Etape 2 : Identification du réactif limitant.

Le réactif limitant est l'acide méthanoïque car il est ici en plus faible quantité à coefficients stœchiométriques équivalents.
 $x_{max} = 0,20 \text{ mol}$

Etape 3 : Calcul du rendement.

$$\rho = \frac{n_{exp}}{n_{theor}} \times 100 = \frac{0,094}{0,20} \times 100 = 47$$

Etape 4 : Discussion sur le résultat.

Le rendement est égal à 47 %

Plusieurs facteurs interviennent pour expliquer ce faible résultat.

- Le taux d'avancement final de cette réaction équilibrée d'estérification-hydrolyse est égal à 67%
- La réaction n'a pas atteint son état d'équilibre car elle a été arrêtée avant.
- Il peut y avoir eu des pertes lors de la purification de l'ester.

VII. Synthèses écoresponsables.

Classe inversée

Donner un exemple simple de produits ou de méthodes, illustrant les principes 1, 2, 3, 5, et 11 de la Chimie Verte.



Réponses : <http://www.unesco.org/new/fr/natural-sciences/science-technology/basic-sciences/chemistry/green-chemistry-for-life/twelve-principles-of-green-chemistry/>

1. Prévention : Mieux vaut éviter de produire des déchets que d'avoir ensuite à les traiter ou s'en débarrasser.
Exemple : éviter d'utiliser des solvants dangereux pour l'environnement (benzène, toluène, hydrocarbures cholés...)
2. Economies d'atomes : Mise en œuvre de méthodes de synthèse qui incorporent dans le produit final tous les matériaux entrant dans le processus.
Exemple : Travailler dans les proportions stœchiométriques.
3. Catalyse : L'utilisation d'agents catalytiques (aussi sélectifs que possible) est préférable à celle de procédés stœchiométriques.
Exemple : un catalyseur sélectif va favoriser la production du produit désiré par rapport aux produits secondaires.
5. Produits chimiques plus sûrs : Remplacer ce qui est dangereux par ce qui ne l'est pas ou ce qui ne l'est pas ou ce qui l'est moins.
Exemple : remplacement du colorant industriel Pigment Red 104 également appelé Rouge de chromate, de molybdate et de sulfate de plomb par le produit HEUCOFIT LR Red non toxique.
11. Produits biodégradables : Les produits chimiques doivent être conçus de telle sorte qu'en fin d'utilisation ils se décomposent en déchets inoffensifs biodégradables.
Exemple : Synthèse d'un polymère, fabriqué à partir d'acide lactique (oxydation du lactose présent dans le lait) le polylactate. Ce polymère est biodégradable : L'action de l'eau peut détruire ce polymère et régénérer l'acide lactique.