

## Stratégies de synthèse organique

La synthèse organique est une discipline dans laquelle de nombreux paramètres sont à prendre en compte afin d'obtenir des produits purs avec de bons rendements, en toute sécurité et à moindre coût.

### **Introduction** : sécurité et coût

Dans un laboratoire, des règles assurent la sécurité de tous :

- La tenue vestimentaire
- Les déplacements
- Les précautions à prendre selon les risques liés aux réactifs
- La sécurité des montages (température, pression, fixation)
- Le traitement des déchets

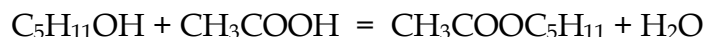
Le coût d'une synthèse s'estime à partie des prix des réactifs et des solvants. En cas de chauffage fort ou prolongé, le coût énergétique occasionné doit être pris en compte.

### 1 - Analyse de protocoles

#### 1.1 - Espèces chimiques mises en jeu

Un protocole décrit les espèces chimiques (réactifs, solvants, catalyseurs) à introduire et leurs quantités respectives (dans les proportions stœchiométriques ou non).

Prenons l'exemple de la réaction suivante.



Le protocole est le suivant : dans un ballon, on introduit 8,0 mL de 3-méthylbutan-1-ol (A) et 15 mL d'acide éthanoïque (B) ; on ajoute 0,1 mL d'acide sulfurique (C) à 5 mol.L<sup>-1</sup>.

On donne les masses molaires :  $M_A = 88,15$  et  $M_B = 60,05$  g.mol<sup>-1</sup>, ainsi que les densités  $d_A = 0,81$  et  $d_B = 1,05$ .

On peut alors

- Calculer les quantités de matière des espèces chimiques :  $n_A = 7,4 \cdot 10^{-2}$  mol ;  $n_B = 0,26$  mol et  $n_C = 5 \cdot 10^{-4}$  mol.
- Identifier le rôle de chacune : A et B sont des réactifs, C est un catalyseur (connu, d'autant la quantité utilisée)
- Identifier les réactifs limitant et en excès : ici, A est limitant et B en excès (ceci n'engage en rien le fait que la réaction soit totale ou limitée).

#### 1.2 - Choix des paramètres expérimentaux

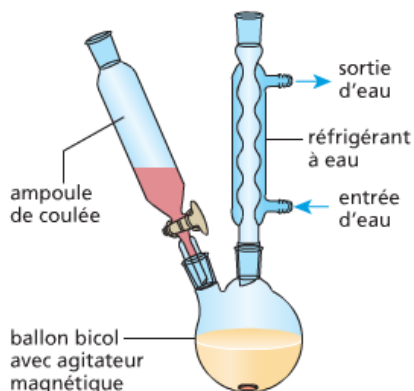
L'expérimentateur justifie le choix des paramètres expérimentaux pour des raisons simples,

- La température permet de jouer sur l'état physique des composés et est un facteur cinétique
- La durée de réaction, comme compromis entre un temps long qui permet de consommer la totalité des réactifs et une attente raisonnable
- Le solvant, qui assure la solubilisation des réactifs et qui est souvent un facteur cinétique
- Le pH, car pour les réactions en solution aqueuse, il peut jouer sur la solubilité des réactifs, être un facteur cinétique ou provoquer des réactions parasites

### 1.3 – Choix du montage

Selon les paramètres expérimentaux choisis, l'expérimentateur opte pour le montage à utiliser.

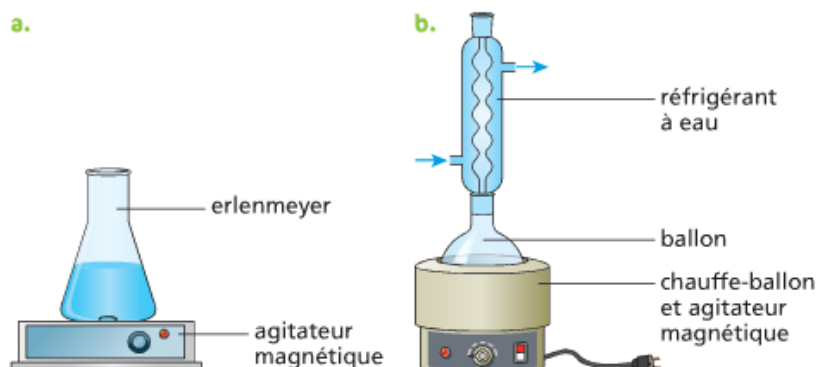
L'agitation homogénéise les concentrations et la température ; elle aide aussi à solubiliser les réactifs (a : fonds ronds, b : fonds plats).



L'ampoule de coulée permet d'ajouter l'un des réactifs progressivement – pour limiter un échauffement nuisible, par exemple.

Le montage à reflux permet d'augmenter la température du milieu sans perte par évaporation. La réaction se déroule alors à la température d'ébullition du solvant et les vapeurs de ce dernier se condensent dans le réfrigérant à boules ; des grains de pierre ponce régulent l'ébullition.

**Exemple :** un chimiste souhaite synthétiser un savon à partir d'huile d'olive, grâce à l'ajout de soude et d'éthanol. Il effectue pour cela deux montages en parallèle. Comment expliquer la différence de rendement calculé au bout de 30 min ?  $R_a = 5\%$ ,  $R_b = 70\%$ .

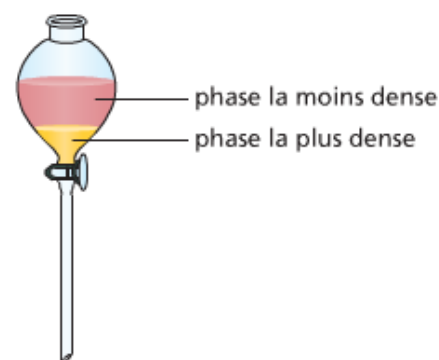


### 1.4 – Choix du traitement du milieu réactionnel

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.

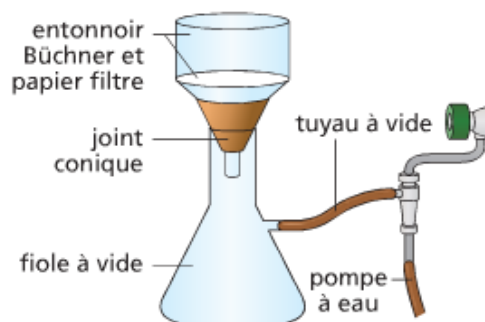
L'extraction avec une ampoule à décanter tire profit de la différence de solubilité des espèces chimiques dans deux solvants non miscibles. Elle permet soit le lavage d'une phase organique, si les impuretés sont solubles en phase aqueuse, soit l'extraction du produit cherché d'une phase aqueuse.

Le séchage de la phase organique par le sulfate de magnésium ou de sodium anhydres 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 sépare un solide d'une phase liquide ; elle peut être réalisée sous vide (Büchner) ou non.



### 1.5 – Choix de la technique de purification

Les étapes de traitement conduisent à l'obtention d'un produit dit « brut » mais ne permettent pas toujours de retirer la totalité des impuretés : il faut alors purifier le produit grâce à une technique appropriée.

La **distillation** sépare les constituants d'un mélange liquide dont les températures d'ébullition sont différentes.

La **recristallisation** élimine des impuretés présentes dans un solide en jouant sur les différences de solubilité du produit et des impuretés dans un solvant en fonction de la température.

#### Exemple

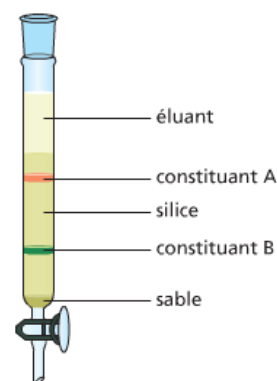
On peut justifier l'utilisation de la recristallisation dans l'éthanol d'un produit P contenant des impuretés à l'aide des données adéquates.

A chaud, les impuretés se dissolvent dans l'éthanol.

En refroidissant la solution, seul P cristallise puisque les impuretés sont solubles à froid ; P est alors récupéré par filtration.

	Solubilité dans l'éthanol
Produit	- Elevée à chaud - Faible à froid
Impuretés	bonne

La chromatographie sur colonne sépare les constituants d'un mélange comme le permet une CCM. L'avantage de la colonne est de pouvoir récupérer les produits en bas de colonne. Si les conditions (éluant et support) de la colonne et de la CCM sont les mêmes, l'ordre de descente des produits dans la colonne est le même que celui de la migration en CCM. Le support est souvent constitué de silice, mais peut aussi être de nature différente (alumine, etc.).



### 1.6 – Choix de la technique d'analyse

Différents types d'analyses permettent d'identifier et de contrôler la pureté du produit synthétisé : CCM, spectre IR, spectres RMN du proton, spectres UV-visible, température de fusion (banc Kofler).



### 2.7 - 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  $n_{\text{exp}}$  et la quantité de matière maximale qui pourrait théoriquement se former  $n_{\text{th}}$ .

$$\eta = \frac{n_{\text{exp}}}{n_{\text{th}}} \times 100$$

$n_{\text{exp}}$  est obtenue après purification, et  $n_{\text{th}}$  est calculée pour un avancement maximal.

## 2 - Sélectivité en chimie organique

De nombreuses molécules organiques présentent plusieurs groupes caractéristiques différents : elles sont dites polyfonctionnelles.

Plusieurs de ces groupes sont susceptibles d'être transformés au cours d'une même réaction. L'enjeu est donc 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.

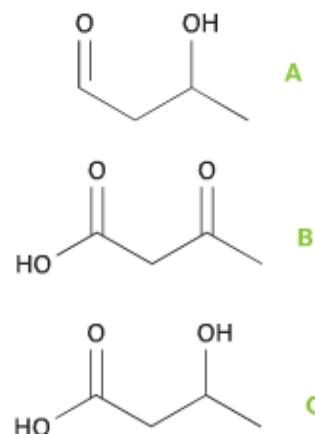
Dans la suite, nous considérons l'oxydation d'un aldéhyde sans oxydation de l'alcool.

### 2.1 - Réactifs chimiosélectifs

Un réactif est chimiosélectif si, en 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  $\text{KMnO}_4$  en présence de la molécule A conduit à B, où les deux groupes sont oxydés :  $\text{KMnO}_4$  n'est pas chimiosélectif.

Cas d'un réactif chimiosélectif : un réactif chimiosélectif, comme les ions  $\text{Ag}^+$ , quand il existe, permet d'oxyder le groupe CHO sans transformer le groupe OH. Le produit C est alors obtenu à partir du réactif A.



### 2.2 - Protection de fonctions

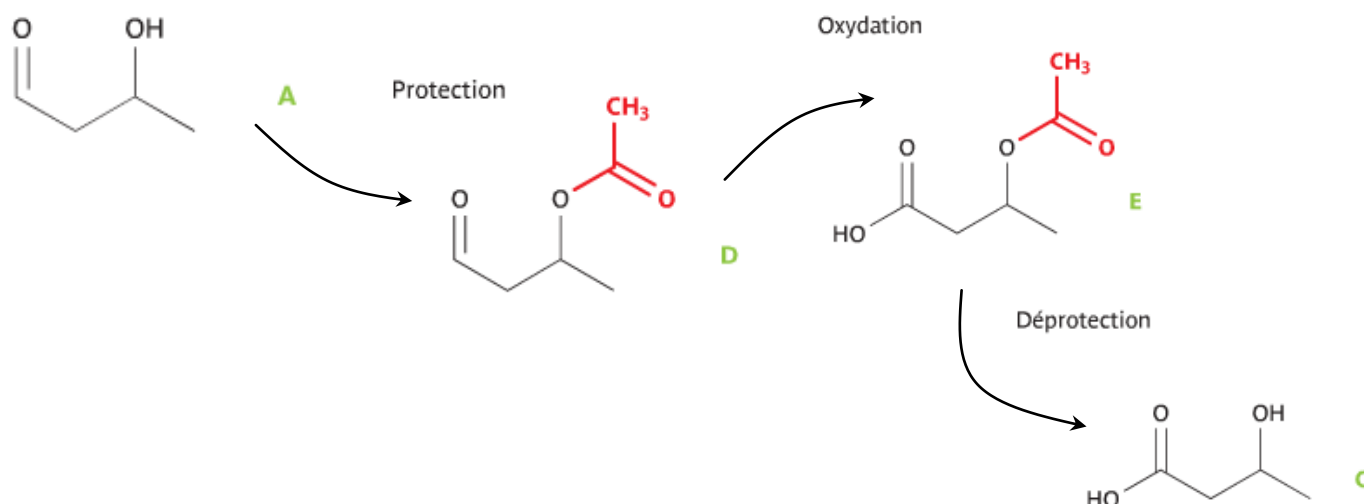
Lorsqu'aucun réactif chimiosélectif n'est disponible, une stratégie de protection doit être mise en place ; celle-ci fait appel aux groupements protecteurs.

Pour oxyder le groupe CHO de A sans modifier son groupe OH, il faut

1. Transformer le groupe OH de A en un groupe  $\text{OCOCH}_3$  appelé groupement protecteur. Cette étape, nommée protection, conduit à D : ainsi protégé, le groupe OH n'est plus sensible à l'oxydation.
2. Oxyder le groupe CHO de D pour obtenir E.
3. 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.

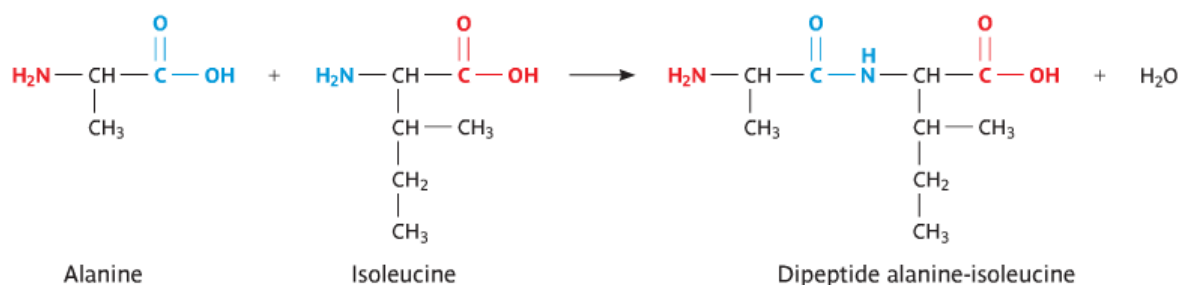
Afin que la déprotection puisse s'effectuer, la réaction de protection est souvent une réaction qui peut se faire dans les deux sens, comme ici la réaction d'estérification.



### 2.3 – Application de la protection à la synthèse peptidique

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

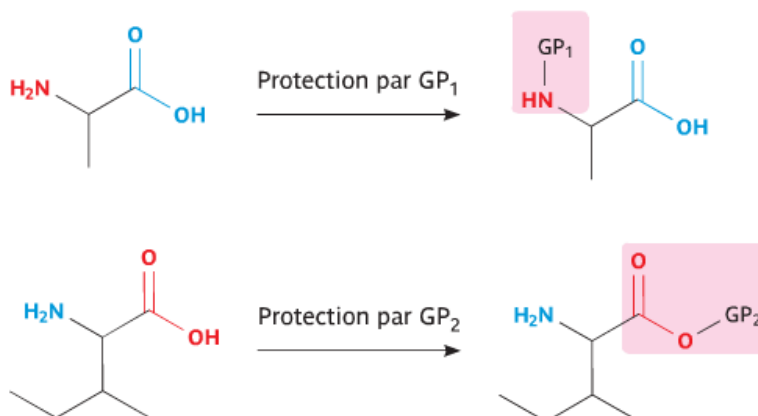
Dans ce cas, les composés polyfonctionnels sont les acides  $\alpha$ -aminés qui possèdent des groupes  $\text{NH}_2$  et  $\text{COOH}$ . Deux acides aminés peuvent réagir ensemble par la réaction indiquée ci-dessous.



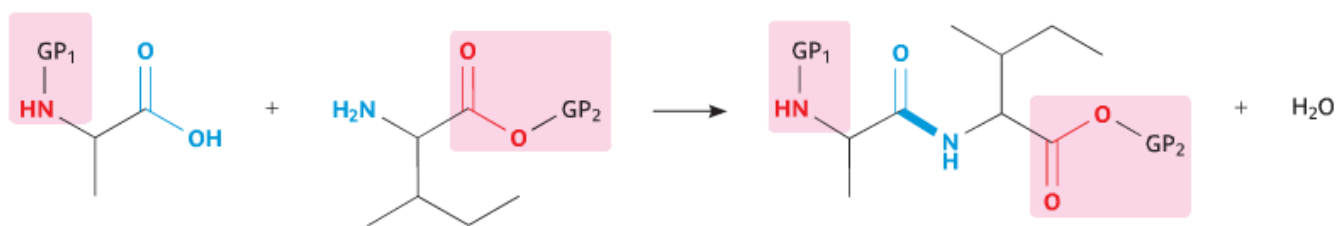
En l'absence de protection des groupes en rouge, ceux-ci réagissent également, ce qui mène à un mélange de produits.

La stratégie est donc de protéger le groupe qui ne doit pas réagir dans chacun des acides  $\alpha$ -aminés. Les acides  $\alpha$ -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 le suivant.

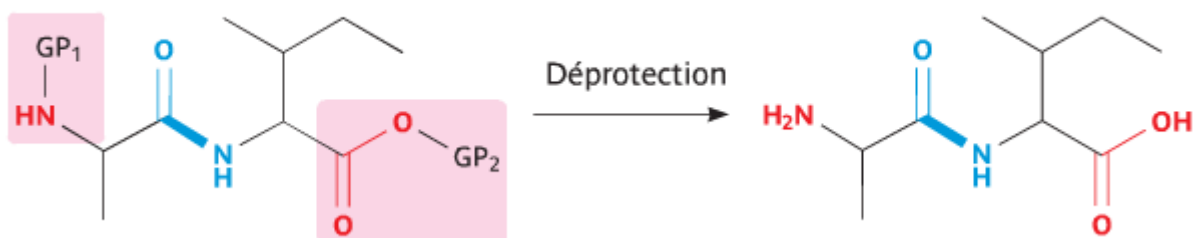
■ Protection de chaque acide  $\alpha$ -aminé



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

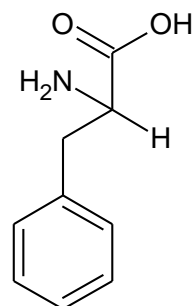


■ Réaction de déprotection

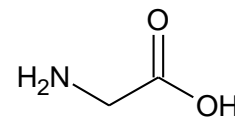


### Exemple de synthèse sélective d'un dipeptide protection/déprotection de fonctions

Considérons deux acides aminés, la phénylalanine et la glycine.

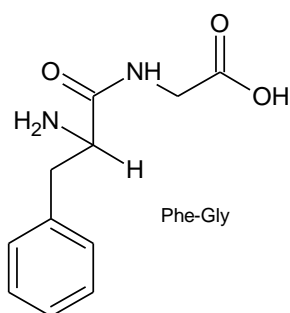


phénylalanine (Phe)

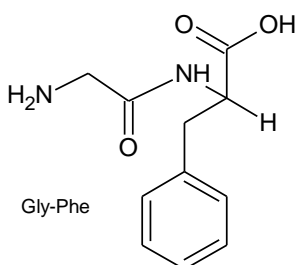


glycine (Gly)

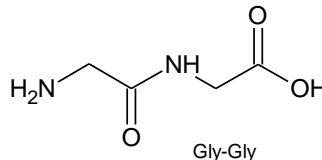
Par liaison peptidique, quatre associations peuvent être réalisées.



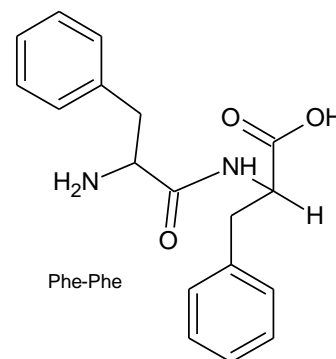
Phe-Gly



Gly-Phe



Gly-Gly

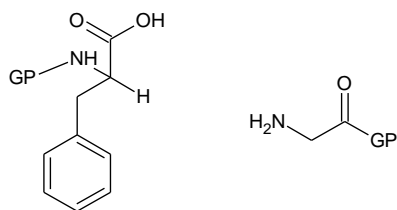


Phe-Phe

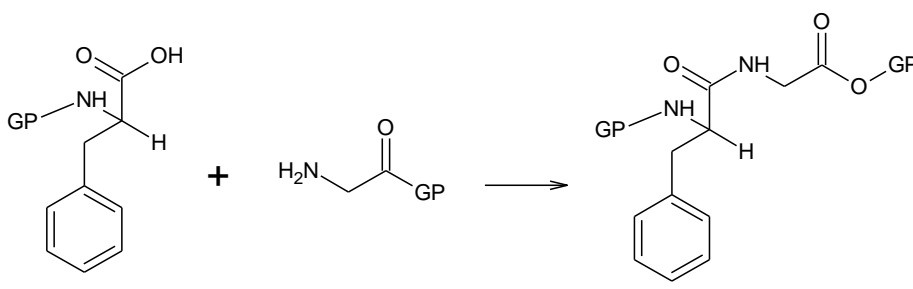
Si l'on souhaite synthétiser un seul de ces quatre dipeptides, il faut agir sélectivement avec l'idée de laisser libres les seuls sites que l'on veut voir réagir.

La première étape est donc de faire réagir les sites que l'on ne souhaite pas modifier afin qu'ils ne soient pas touchés par la réaction principale : c'est le principe de la **protection de fonction**. Si l'on appelle GP le groupe protecteur :

1<sup>ère</sup> étape : protection de fonctions



2<sup>ème</sup> étape : réaction principale - ici, la synthèse peptidique



3<sup>ème</sup> étape : déprotection des fonctions initiales

