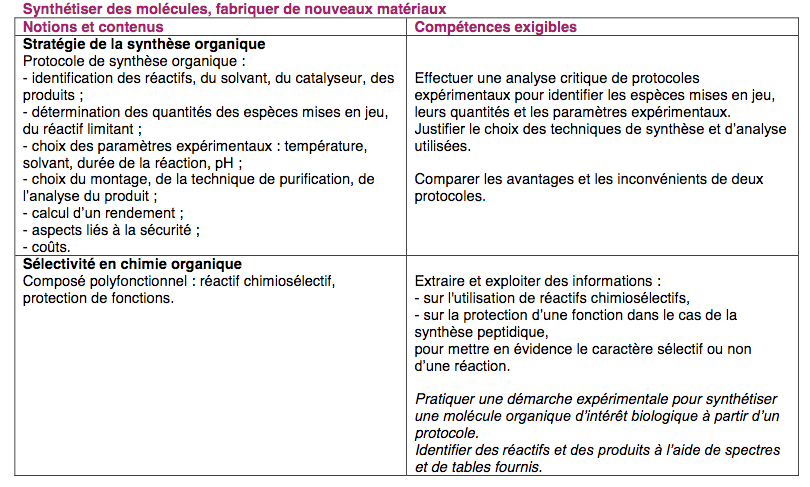
**LC 5- Stratégie et sélectivité en synthèse organique**

**Prérequis:** Nomenclature officielle, étiquettes de sécurité, montage à reflux,banc Köffler, CCM, IR, RMN, masse molaire, tableau avancement,

**Niveau:** Term S *(Peut aussi être vu en STL-SPCL mais convient mieux en TS)*

**Programme:**

En terminale S :

****

**Qqs remarques intéressantes**

Jean-François Olivieiri (2019-2020)

*"Une façon appropriée de construire votre leçon, est de commencer par donner des exemples de chimie pharmaceutiques ou autres où la sélectivité peut jouer un rôle majeur. Le programme aborde la synthèse peptidique, la sélectivité peut être aussi être abordée dans quelques réactions de biochimie vues dans le programme de SVT(exemples de collaboration avec d’autres matières , tiré du rapport jury 2019). Ceci permettra de faire le lien avec d’autres disciplines ce qui pourrait être bien vu. Quelques exemples concrets sont listés ci-dessous:*

*•médicaments: vitamine C(SS:Inactif, R:actif), Ibuprobène(S:antalgique, R:non actif), Thalidomide(S:Tératogène, R:Sédatif)*

*•matériaux: Caouchouc (Z-polyisoprene:élastique) / Gutta-Percha (E-polyisoprene: cassant),*

*•biologie: enchaînement séquence de l’ADN, ARN, protéines*

*Une synthèse ne peut être sélective que par le choix d’étapes de synthèse et de traitement permettant de garantir un rendement adéquat et une bonne pureté du produit final. Les contraintes sont dès lors économiques, sécuritaires et environnementales (cf Économiser les ressources et respecter l’environnement du BO). Ceci passe par un cahier descharges. Il ne faut donc pas hésiter à présenter un cahier factice introduisant les contraintes liées à la synthèse de votre aspirine: les réactifs, le solvant, le catalyseur, leurs coûts, leurs impacts environnementaux (origine pétrochimique, pertes d’atomes, rendement énergétique), la chimio-sélectivité.Les caractérisations doivent être présentées, si possible avec de l’infrarouge et de la RMN qui peuvent être tirés deressources bibliographiquesou de simulation. La caractérisation n’est pas une fin en soi, elle doit démontrer que vousrépondez aux contraintes de pureté imposées par votre cahier des charges. Les présenter dans la partie consacrée à lapureté est essentiel.L’objectif de votre leçon est de faire acquérir des compétences critiques des protocoles à vos élèves. Il est possiblelors de la présentation de la leçon de présenter des extraits de deux protocoles expérimentauxet de suggérerlesaméliorations qui peuvent être apportées. Ceci peut être fait par exemple pour les conditions de CCM en tentant de rationaliser le choix des conditions d’éluants. La discussion sur les critères cinétiques et thermodynamiques est à mon sens à éviter, ce sont des concepts basés surdes fondements théoriques trop éloignés des connaissances d’un élève à ce stade. Une démarche intuitive basée surun cadre expérimental semble la plus appropriée.*

**Autres définitions abordables ou à connaître** :

*La protection des fonctions n’est pas évidente à introduire pour les synthèses classiques comme l’aspirine ou le paracétamol. Elles nécessitent d’être introduites de manière plus rigoureuses. Un processus en trois étapes:protection, étapes d’intérêts, déprotection. Ceci impose de présenter les conditions opératoires pour lesquelles legroupe protégé est inerte. Il semble plus approprié de l’aborder comme ouverture à la leçon.Les concepts présentés ci-dessous sont un compendium des directions que peuvent prendre les questions du jury, ellesdoivent vous permettre de répondre aux questions. Tout n’est pas à connaître mais savoir que ça existe peut vous être utile car cette leçon reste un « fourre tout » regroupant de nombreuses problématiques. Les concepts de régiosélectivité et stéréosélectivité sont à connaître, ainsi que la manière de les quantifier et desexemples typiques de niveau classe préparatoire (plutôt BCPST) sont à avoir en tête :*

*•chimiosélectivité: oxydation au chrome (conditions Collins-Sarett), réduction au NaBH4, hydrogénation par le nickel desabatier et le palladium de Lindlar*

*•régiosélectivité:hydrobromation et hydratations des alcènes (Markonikov), élimination (Saïtsev)*

*•stéréosélectivité: hydrogénation des alcènes, époxydation des alcènes (syn-additions), hydrobromation des alcènes, inversionde Walden (SN2)*

*Vous devez être capable de restituer proprement ces quelques exemples de niveau L1/L2.*

*La catalyse se prête particulièrement bien à cette leçon. Le programme de BCPST vous permet d’aborder différents type de catalyse (hétérogène & homogène) qu’il est important d’avoir en tête:*

*•Hydrogénation des alcènes;*

*•Tétraoxyde d’osmium pour l’époxydation des alcènes, catalyse acide/basique.*

**Références:**

[1]  Stanislas ANTCZAK, Jean-François Le MARÉCHAL et al. *Physique Chimie, Terminale S enseignement spécifique*. Hatier, 2012.

[2]  Florence DAUMARIE, Pascal GRIESMAR et Solange SALZARD. *Florilège de chimie pratique, deuxième édition*. Hermann, 2002.

[3]  André DURUPTHY, Thierry DULAURANS et al. *Physique Chimie, Terminale S enseignement spécifique*. Hachette Education, 2012. ISBN : 2011355745.

[4]  Valéry PRÉVOST, Bernard RICHOUX et al. *Physique Chimie, Terminale S enseignement spécifique*. Nathan, 2012.

[5] <https://cache.media.eduscol.education.fr/file/SPC/96/4/Agir_Activite-experimentale-chimioselectivite_TP_222964.pdf>

Se rafraichir les idées sur sélectivité et spécificité : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Spécificité\_et\_sélectivité](https://fr.wikipedia.org/wiki/Sp%C3%A9cificit%C3%A9_et_s%C3%A9lectivit%C3%A9)

* **Table des matières :**

Introduction: 4

I.Elaboration d’une stratégie de synthèse 5

1. Analyse rétrosynthétique // Choix d'une stratégie de synthèse 5

2.Réalisation du protocole modèle 6

II/ Adéquation de la synthèse au cahier des charges : 7

1.Caractérisation du produit 7

a) Adéquation de la synthèse en terme de sélectivité 7

b) Adéquation de la synthèse en terme de pureté 9

2. Purification du produit obtenu: 9

3. En terme de quantité de matière 10

III / Outils du chimiste en synthèse 11

1. Protection de fonction 11

2.Apllication à la synthèse peptidique 11



# Introduction:

*Nous avons pour l'instant vu d'un point de vue théorique les transformations en chimie organique càd comment les molécules réagissent entre elles.*

*Plaçons-nous désormais à une échelle plus expérimentale, à l'échelle d'un industriel voulant synthétiser un produit donné.*

*Quelle stratégie adopter ? Quels réactifs choisir, quel protocole expérimental ?*

*Rq: A noter que ce n'est pas la première fois qu'ils feront une synthèse en TP. En 1ère S, synthèse acide carboxylique, oxydation d'un alcool en aldéhyde.*

*Pour faire ces choix on réalise un cahier des charges :*

Diapositive : Cahier des charges

*Plusieurs points sont à considérer :*

*-Coût financier*

*-Respect de l'environnement (perte d'atomes, pertes énergétiques, perte d'atomes)*

*-Santé et Sécurité*

*Rq: Eventuellement parler de la chimie verte qui prone le respect de ces 3 derniers points.*

Rq: la chimie verte a pour but de concervoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éiminier l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses.

<http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/la-chimie-verte-1055>

*-Quantité de produit*

*-Qualité du produit obtenu (pureté)*

*-Réaction sélective*

Qu'est ce que la sélectivité et pourquoi on veut que ce soit sélectif ?

*Nous allons revenir sur cette notion de sélectivité plus tard, être très bref, c'est juste pour ne pas perdre les élèves :* une réaction est **sélective** s'il y a prépondérance d'un seul produit entre plusieurs produits rendus possibles par un même mécanisme. On veut cibler la réaction sur le produit désiré.

Diapositive : Molécule cible

*Considérons dans un premier temps que nous sommes un laboratoire et que nous avons obtenu l'accord pour concevoir un générique de l'aspirine, dont le principe actif est l'acide acétylsalicylique. Avant de lancer sa synthèse en quantité industrielle, nous devons* ***définir un protocole modèle****,* ***le tester expérimentalement*** *et* ***le valider*** *ou non selon sa pertinence par rapport au cahier des charges.*

Rq: Etre calé sur la notion de générique

**Expérience :**

[2] p.147-148

Synthèse du paracétamol

—  Le brut réactionnel est initialement en train de refroidir, dans un bain d'eau de glace (avant que le jury arrive). Il doit être prêt pour faire la filtration Büchner

—  Lancer la CCM. Éluant : 40 cyclo/60 acétone + qq gouttes acide éthanoique pur.

—  Avoir déjà prêt : le brut, le produit recristallisé, le 4-aminophénol, le paracétamol commercial.

# I. Elaboration d'une stratégie de synthèse.

*On connaît la réactivité des molécules, on peut proposer des réactions entre elles pour former une molécule cible. C'est ce que font les chimistes. Je vais vous présenter 2 voies réactionnels possibles pour synthétiser le paracétamol, nous allons choisir la plus pertinente au regard du cahier des charges et réaliser ensuite sa synthèse.*

## 1. Choix d'une voie réacionnelle

* *Nous voulons synthétiser la molécule cible, quels réactifs faire réagir, c'est la démarche du chimiste.*

Diapo : Voies réactionnelles

* *Premièrement, nous décrivons les deux voies réactionnelles : Les réactifs, les produits.*
* *On ne parle pas de solvant/catalyseur à ce stade là. Ce n'est pas encore un protocole. Voyons le plutot comme des réactions envisagée. On n'a pas de protocoles pour le chlorure d'acétyle... C'est envisageable d'un point de vue réactionnel mais je ne trouve pas de protocole (Anne-Sophie validée)  
  Au vu du cahier des chages choisissons la voie réactionnelle qui semble la mieux convenir :*
* *En premier nous allons regarder, les dangers liés à la santé/sécurité/environnement:*
* *Les deux voies réactionnelles utilisent du paraminophénol qui est CMR et dangereux pour l'environnement.**Il y a formation d'un produit, le chlorure d'hydrogène, pour la deuxième voie réactionnelle, qui a une toxicité aigue. On préfèrera donc la première voie réactionnel.*

*Regardons les considérations financières afin d'avoir une comparaison supplémentaire.*

*J'ai indiqué le prix par mole. Le chlorure d'acétyle est un peu plus cher que l'anhydride acétique. Pareil pour ce critère-ci, la voie réactionnelle n°1 est à privilégier.*

*Eventuellement préciser, qu'ici on nous précise pas les conditions opératoires, mais que cela a son importance (utilisation du solvant, catalyseur, chauffage) et qu'il faut en tenir compte lorsqu'on a ces données.*

*Rq: Être calé sur les pictogrammes, voici un lien pour se les remémorer:* <https://www.centreantipoisons.be/autre/tiquettes/tiquettes-nouvelle-l-gislation/la-signification-des-nouveaux-pictogrammes-de-danger>

On a donc choisi une voie réactionnelle. Je vous propose donc un protocole, avec des conditions opératoires, on va synthétiser le paracétamol et on validera par la suite le protocole+ la voie réactionnelle choisie.

## 2. Synthèse du paracétamol à partir du protocole modèle

*Protocole n°1 : Tenir compte des dangers, nous manipulons sous hotte, avec des gants et des lunettes*

**Ecrire les étapes au tableau: *a, b, c***

***a) Réaction de synthèse***

Diapo : Montage à reflux

*La réaction a déjà eu lieu pendant la préparation, présenter le montage ainsi que le brut réactionnel.*

*Il est très important de préciser pourquoi on chauffe et pourquoi un montage à reflux:*

*-On chauffe car les produits se dissolvent mieux + accélère réaction.*

[3] p.498

*-On utilise un reflux pour éviter les pertes par évaporation. Danger + perte de produit*

*Rq: Température ébulluition : anhydride acétique =140°C // paraminophénol= 284°C*

***b) Extraction du produit d'intérêt***

***Définition: L'extraction consiste à séparer au mieux le produit des réactifs n'ayant pas réagi, des produits secondaires, du catalyseur, du solvant et des sous produits du à des réactions parasites. L'extraction conduit au produit brut.***

[3] p.498

* ***Cristallisation***

*En général la cristallisation se fait en trois étapes de refroidissement, à l’air, dans un bain d'eau et ensuite dans un bain d'eau glacée.*

[3] p.498

*Il est très important de préciser pourquoi on a besoin de baisser la température :   
La solubilité du paracétamol dans l'eau augmente avec la température. En baissant la température on le fait précipiter. Les autres produits étant très solubles, baisse de la température a peu de conséquence, ils ne précipitent pas. A vérifier avec ELO et LOL*

L'étape visant à faire cristaliser le paractamol a déjà été faite en préparation (Un peu long). Monter sur la paillasse comment on a fait, le ballon dans le bain de glace.

* **Essorage : Filtration Büchner // On parle en réalité d'essorage sous pression réduite**

Diapo: Essorage sous pression réduite

Réaliser la filtration Bücher devant le jury:

1-Mouillage et mise en place du vide

2-Dépot

3-Titruration et lavage à froid des cristaux en ayant coupé la pompe avant !

4-Récupération du produit puis fin de l’aspiration (Sinon Lolita pas contente !!)

*Il est très important de préciser pourquoi on utilise de l'eau froide :*

*-On utilise de l'eau froide car on ne veut pas perdre du paracétamol lors du lavage, le paracétamol n'étant pas totalement insoluble dans l'eau, si on prenait de l'eau plus chaude, on perdrait du produit.*

*A noter que si le produit synthétisé n'avait pas été solide, mais liquides les techniques expérimentales auraient été différentes.*

Rq : On le dira plus tard en conclusion

Transition : Nous avons donc choisi au regard de considérations présentées dans le cahier des charges une voie de synthèse du paracétamol. Nous l'avons réalisée, nous allons donc nous demander si la synthèse réalisée correspond bien aux exigences définies par le cahier des charges.

# II/ Adéquation de la synthèse au cahier des charges :

*Nous allons d'abord caractériser le produit, il s'agit d'une succession de techniques expérimentales à connaître. Caractériser le produit va nous permettre de confirmer deux points du cahier des charges, la* ***sélectivité*** *de la réaction et la* ***pureté*** *du produit obtenu.*

## 1.Caractérisation du produit

Diapo: Techniques de caractérisation, le commenter très brièvement, nous allons utiliser ces techniques par la suite.

### a) Adéquation de la synthèse en terme de sélectivité

*Nous en avons parlé rapidement en intro. On va reprendre cela plus calmement avec l'exemple du paracétamol*

Donnons une défition:

[5] p.9

**Définition : si une réaction de chimie organique donne exclusivement ou préférentiellement un produit parmi tous les produits réactionnels imaginables « sur le papier », elle est qualifiée de sélective.** *La sélectivité peut dépendre des conditions expérimentales, notamment de la température*

*Nous allons nous intéresser en particulier à la chimiosélectivité:*

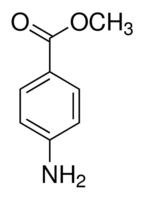
DIAPO: Sélectivité de la réaction étudiée : Chimiosélectivité  
ATTENTION : Ce diapo est là au cas où, si on a le temps je pense qu'il est bénéfique de fire tout cela au tableau. Le sauter dans ce cas.

**Chimiosélectivité :**

* Montrer que le 4-aminophénol est un composé fonctionnel : repérer avec deux couleur: Groupe hydroxyle + Groupe amine.
* DESSINER au tableau les deux molécules qui peuvent se former si l'anhydride [ELECTROPHILE] réagit avec le groupe hydroxyle ou l'amine. Leurs noms respectifs sont

le 4-aminobenzoate de méthyle et le paracétamol (nom en nomenclature IUPAC: N- (4-hydroxyphényl)acétamide OU N-(4-hydroxyphényl)éthanamide).

Formule semi-développé du 4-aminobenzoate de méthyle:



Nous allons donc vérifier expérimentalement que l'anhydride acétique réagit préférentiellement avec l'amine pour former le paracétamol :

Prouvons le expérimentalement à travers des caractérisations :

Diapo CCM

1. *Assurons nous que nous avons bien synthétisé du paracétamol :*

*Révélation de la CCM lancée au début de l'exposé (L'avoir enlevée avant si besoin ....)*

*L'idéal serait d'avoir l'autre l'autre produit (*le 4-aminobenzoate de méthyle) on pourrait alors conclure directement mais on ne l'a pas.

Bilan de la CCM: *On a synthétisé du paracétamol, mais on ne peut dire à priori si il n'y a pas le produit, on n'a pas le produit commercial au laboratoire. Ce n'est pas un problème, on a déjà une info, on continue la caractérisation*

**Rq 1**: Selon le correcteur de cette année, il faut calculer les rapports frontaux. Moi je trouve que ça sert à rien, en tout cas c'est galère, à voir.

**Rq** **1**: Occulter pour l'instant la présence du dépôt "produit recristalisé".

**Rq 2:** Polarité du solvant : 40 cyclo (apolaire) /60 acétone (polaire). Solvant polaire mais moins que la silice ...

**Rq 3**: A savoir :

**Interprétation des résultats:**

* Une espèce qui migre haut interagit peu avec la silice, elle est donc peu polaire
* Si les taches restent trop en bas : Elles interagissent trop avec la plaque. On utilise alors un solvant encore plus polaire, ce solvant interagira donc bcp avec la phase stationnaire, ce qui limitera l'interaction entre le produit et la phase stationnaire: le produit migrera alors plus haut.
* Si les taches restent trop en haut: on utilise un éluant apolaire qui n'interagira pas avec la phase stationnaire, favorisant l'interaction entre la phase stationnaire et le produit.

**Ce qu'il faut retenir : les interactions phase stationnaire/produits et phase stationnaire/éluant sont en compétition. Si tu augmentes une interaction, l'autre diminue et inversement.**

Très bien, nous avons en effet synthétisé du paracétamol, mais rien ne nous affirme qu'il n'y a pas la présence de cette deuxième molécule ?

1. Une analyse plus fine, via la spectroscopie, va nous permettre d'analyser le produit obtenu.

Diapo: Spectre IR du produit.

Rq: Je ne montre pas le spectre IR du réactif, je trouve que ça sert à rien ici, voir diapo de Roussille vous le souhaitez.

Rq: A noter qu'il serait intéressant de comparer au spectre IR du 4-aminobenzoate de méthyle, mais on ne l'a pas.

Rq : Si besoin des valeurs des élongations :

<https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/tableIR.html>

Le spectre IR est déjà dans le diaporama, si on le souhaite et si on a le temps, on peut réaliser les spectres IR le jour J.

*Le discours est un peu délicat :*

*Il faut absolument avoir les deux molécules dessinées au tableau.*

*i. Sur le scpectre on voit un pic caractéristique d'une liaison C=C. Ok ça ne nous donne pas d'argument pour conclure.*

*ii. Sur le spectre on voit le pic caractériqtique d'une liaison C=O. Dans les tables on ne peut distinguer si c'est C=O amide ou acide carboxylique.*

*ii. On voit un pic large et fort caratérisituqe d'une liaison O-H. Ceci correspondrait donc au groupe hydroxyle du* ***paracétamol.***

*iv. Enfin on voit un pic très fort en intensité à 3300-3500 cm-1. Ceci est caractéristique des amides. Si ça avait été amine ça aurait été un pic plus faible en intensité à un nombre d'onde aproximativement semblable. Si il y avait eu du 4-aminobenzoate de méthyle dans notre produit synthétisé,on verrait un pic d'intensité moyenne à côté de ce pic.*

*On confirme bien qu'on a synthétisé du paracétamol. On peut rayer l'autre au tableau pour être catégorique.  
C'est donc le groupe amine du 4-aminophénol qui a réagi. Le 4-aminophénol est dit chimiosélectif, il a réagi préférentiellement avec le groupe amine. La réaction est sélective.*

Nous aurions pu aussi utiliser une autre technique de spectroscopie : la RMN du proton.

On aurait vu une diff pq on a un NH2 d'un côté et de l'autre OH + NH   
Un groupe de proton équivalent en plus et nombre d'intégration différent (NH vs NH2)

3. *Autre moyen de conclure, faire une mesure de la température de fusion :*

*La tempérarature de fusion du paraétamol est 169°C.*

et celle du 4-aminobenzoate de méthyle: 110-111°[*http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.11585.html*](http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.11585.html)

*Tfus de l’aspirine non recristallisée, on utilise celle synthétisée en préparation !*

*Présenter le matériel, ne pas oublier de nettoyer le banc Kofler à la fin, du chaud vers le froid pour ne pas étaler le produit partout.*

*Bilan : La température de fusion mésurée est très proche de celle du paracétamol.*

Spectre IR et Température de fusion nous permettent de conclure qu'on a formé du paracétamol et non pas du 4-aminobenzoate de méthyle

Cependant on voit que la température de fusion mesurée n'est pas exactement celle du paracétamol, cela peut être du à des impuretés (réactifs, catalyseur, réactions non prévues).   
Voyons maintenant ...

### b) Adéquation de la synthèse en terme de pureté

*Pour vérifier la pureté, on a  plusieurs techniques de caractérisation :*

*- Pour un solide, la mesure de Tfus*

*- Pour un liquide, la mesure de son indice optique n.*

*-CCM*

* *On peut dans un premier temps utiliser la CCM*

*Voir si le brut réacitf a formé deux dépôts ou non. Si il reste du réactif : 2 taches. Le vérifier, le montrer.*

* Température de fusion :

***Réutiliser*** *la mesure de la température de fusion faite dans la partie précédente.  
Comparer la valeur expérimentale à la valeur théorique (169 °C pour le paracétamol)*

-**Rq:** Savoir que si Tfus,exp>Tfus,théorique alors il reste du solvant dans le produit et que si Tfus,exp < Tfus,théorique alors il y a des impuretés, on parle d'abaissement cryoscopique

Conclure quant à la présence éventuelles d’impuretés, et la nécessité d'une purification du produit obtenu.

Transition : il y a des impuretés nous ne vérifions pas le cahier des charges. Il est donc nécessaire de purifier le produit obtenu.

## 2. Purification du produit obtenu:

Il y a une autre étape lors d'une synthèse qui vise à purifier le produit obtenu pour éliminer les impuretés.

*Pour un solide : Recristallisation*

*Pour un liquide : Distillation*

Diapo: Recristallisation (premier diapo)

*Principe:Au cours d’une recristallisation, on choisit un solvant dans lequel les cristaux sont solubles à chaud mais non à froid alors que les impuretés y sont solubles pour toute température.*

Lancer une recristallisation du paracétamol. On utilise le brut réactionnel qu'on vient d'extraire devant le jury.

[2] p 54

—  Lancer la recristallisation, avec un minimum de solvant [ici de l'eau] (seulement afin de montrer le  geste expérimental)

—  Mesurer la température de fusion du produit recristallisé (celui obtenu en préparation). Comparer avec la précédente ! Si pb dire qu'il reste de l'eau ...

—  Reprendre la CCM et analyser cette fois-ci en tenant compte du produit recristallisé.

*Bilan: Le produit recristallisé est davantage pur, s'il n'est pas suffisamment pur, on réitère le processus. On confronte les données au cahier des charges.*

[3] p.499

* Rq: Lors d'une recristallisation on introduit un minimum de solvant afin de limiter les pertes de solide contenu dans le solvant saturé. En effet l'aspirine n'est pas totalement insoluble dans le solvant.

Le produit synthétisé étant pur nous allons maintenant nous intéresser à l'adéquation de la synthèse avec le cahier des charges en terme de quantité de matière.

## 3. En terme de quantité de matière

**Définition rendement:**

[3] p.499

**On appelle rendement ρ de la synthèse le quotient de la quantité de matière de produit P effictivement obtenu, np, par la quantité maximale attendue.**

Diapo: tableau d'avancement

Exp : calcul du rendement avant et après recristallisation. Le commenter.

Préciser que seul le rendement après recristallisation a vraiment du sens (sauf si le produit était extrêmement pur dès le début !)

On peut d'ailleurs à ce stade faire un bilan des étapes qu'on a faites lors de la synthèse et les commenter au regard de l'optimisation du rendement:

-montage à reflux pour ne pas perdre de réactif

- température élevée pour accélérer la réaction mais pas trop (dénaturation des réactifs ou produits)

-durée de la réaction (compromis entre un meilleur avancement et le temps que peut allouer un industriel à la synthèse)

Diapo : Processus de synthèse d’un produit chimique

Conclure cette partie :

Commenter toutes les étapes, en précisant la distinction solide/liquide. La nécessité de comparer les résutats de la caractérisation avec le cahier des charges. Noter qu'il faut faire un compromis entre rendement et pureté.

Commentaire en plus : Ici on a cherché à prouver que la réaction était sélective, ce ne sera pas toujours le cas. La plupart du temps, on nous donne une réaction et on sait déjà qu'elle est sélective, il faut alors uniquement valider pureté et rendement.

Transition: On a un produit pur avec un bon rendement mais comment faire lorsqu'il n'y a pas de réactif chimiosélectif ?

# III / Outils du chimiste en synthèse

## 1. Protection de fonction

Diapo : Proteciton de fonction

*On souhaite synthétiser une molécule B à partir d'une molécule A.  
Décrire les groupes fonctionnels.  
Molécule A : Cétone et Ester*

[1] p.501

*Molécule B : Toujours la cétone mais alcool à la place de l'ester.*

***Première idée****: utiliser un réducteur NaBH4 ou LiAlH4, ni l’un ni l’autre ne fonctionne:*

*-LiAlH4 réduit la cétone et l'ester en alcool  
-NaBH4 réduit la cétone plutôt que l'ester ...*

***Deuxième idée****: On pourrait utiliser LiAlH4 si on avait auparavant protéger la cétone. Pour cela on va protéger la fonction en créant un groupe protecteur.*

**Définition groupe protecteur : Un groupe protecteur est un groupe caractéristique volontairement créé dans la molécule d'un composé polyfonctionnel pour bloquer la réactivité de l'une de ses fonctions. Cette fonction étant temporairement transformée en une autre**. *Pas obligé de l'érire, dépend du temps restant*

[1] p.501

*On réalise donc la protection par acétalisation, l'acétal ne réagissant pas avec LiAlH4*

*Rq: Préciser que le groupe acétal n’est pas à connaître.*

[1] p.501

*Caractéristiques attendues d’un groupe protecteur :*

*-réagi de manière sélective*

*-résiste aux réactions suivantes*

*-facilement éliminé→****déprotection***

Rq: Il y a donc deux étapes supplémentaires: protection et déprotection. Ceci peut diminuer le rendement et donc ne pas valider un cahier des charges.

Exemple avec deux acides aminés : alanine et glycine.Au tableau :les représenter, parler des dif-férents produits possibles : Ala-Gly, Gly-Ala, Gly-Gly et Ala-Ala.[1] p 501:protection, déprotection pour obtenir le dipeptide souhaité

## 2.Apllication à la synthèse peptidique

Rq: Fischer : Prix Nobel en 1902, parvint à lier 18 acides aminés ensemble en 1907

[4] p.528

**Les acides-aminés sont des composés polyfonctionnels : chaque acide aminé possède un groupe amino et un groupe carboxyle.**

[1] p.501

Voici deux acides aminés : L'Alanine et la Glycine. Les représenter.

[4] p.529

ppt il sagit de Ala et Gly

La synthèse d'un dipeptide résulte de la transformation entre le groupe -COOH (carboxyle) d'un acide aminé et le groupe -NH2 (amino) d'un autre acide aminé.

Lors de la synthèse du dipeptide Ala-Gly, plusieurs dipeptides sont obtenus si aucune précaution n'est prise: Ala-Ala, Ala-Gly, Gly-Gly, Ala-Ala.  
Les représenter. Utiliser [4] p.528

Diapositive : Application à la synthèse péptidique

Enfin sur le diapo, présenter la réaction avec la protection et la déprotection.

# Conclusion :

Plusieurs pistes :

* *Nous avons mis au point un protocole de synthèse au regard d'un cahier des charges. Plusieurs points sont à considérer. Il faut parfois trouver des compromis, notamment entre la pureté du produit et le rendement de la synthèse.*
* *Nous avons vu les techniques expérimentales permettant de synthétiser, caractériser et purifier un produit, il est à noter que les techniques expérimentales pour un produit liquide ne sont pas les mêmes.*
* *Enfin une molécule cible ne peut toujours être synthétisé à partir d'un réactif chimiosélectif, il faut alors utiliser des étapes supplémentaires de protection et de déprotection.*
* ***Ouvrir sur la stéréosélectivité*** *: On a vu l'exemple de réaction sélective, où un réactif chimiosélectif [ici l''anhydride acétique] permettait d'obtenir un produit en majorité [paracétamol]. On obtient un isomère de position et non l'autre.*

*Il y a d'autres types de sélectivité. On a vu dans les cours précédents le concept d'énantiomère.*

*Prenons l'exemple de l'Ibuprofène, l'énantiomère S est un anthalgique et l'autre, R, est non actif, l'industriel voudra donc synthétiser uniquement l'énantiomère S. Il souhaite une* ***réaction stéréosélective.***

*Rq : Synthèse de l'Ibuprofène, procédé de Boots. [1] p.428*

***Questions de Anne-Sophie:***  *1) Catalyseur dans la réaction de synthèse de l'aspirine ? Acide sulfurique  
2) Est ce qu'on aurait pu prenre un autre acide ?*

*Un acide fort*

*3) Est-ce que je peux utiliser de l'acide chloydrique ?*

*Non, le chlorure aurait pu réagir en tant que nucléophile   
4) Pourquoi SO42- serait moins nucléophile que Cl-*

*5) Comment on définit un bon nucléophile ?*

*Polarisabilité // encombrement pourrait jouer // mésomère (délocalisation de la charge baisse nucléophilie)*

*6) H2O et HO- qui est le meilleur nucléophile ?  
HO- car il est chargé   
7) On peut utiliser aussi de l'APTS, c'est quoi la différence ac H2SO4 ?*

*Acide paratoluène sulfurique. Paratoluène*

*8) Solvant eau quel aurait été le problème ?*

*Solubilité et le fait que l'anhydride acétique aurait pu réagir avec l'eau. Hydrolyse dérivé d'acide = acide carbox*

*9) Tu nous as dit qu'il fallait respecter des contraintes de sécurité / coût / environnementales ?   
10) Qu'est-ce qu'on aurait pu utiliser comme molécule à la place de l'anhydride et qui aurait réagi avec l'alcool ? Un chlorure d'acyle // très réactifs*

*Toxicité accrue par rapport à l'anhydride*

*11) Et pq pas alcool + acide carboxylique ? Ca a un mauvais rendemdent (Dean-Stark)*

*12) Pourquoi un liquide froid ç alimite la solubilité ?   
C'est lié au fait que les réactions de dissolution sont endothermiques*

*13) Quand tu dis qu'on fait un lavage, on veux quoi comme étape ?  
14) CCM dans quel éluant ?  
15) Comment on voit ces tâches ? Révélation lampe UV, la plaque de Silice a un agent fluorescent, les molécules des taches interposent la lumière UV, elles absorbent les UV et masquent la fluorescence.  
16) Est ce qu'on peut tjs faire révélation UV ? Seulement celles qui absorbent dans l'UV  
17) Tu as parlé de la purification par recri. Tu as dit qu’il fallait que les impuretés soient solubles dans le solvant à froid et que le produit soit peu soluble.*

*Cela ne dépend que des interractions entre les impuretés et le solvant ?*

*Remarque : Les impuretés à priori on les connait pas. Mais ce qu’on sait c’est que les impuretés sont en petit nombre. Donc en fait elles seront solubles probablement à cette concentration*

*18) Tu as défini le rendement comme un rapport en quantité de matière, or en TP on va utilsier des masses, comment est ce qu'on calcul le rendement ?*

*à partie de la masse on détermine une quantité de matière avec la masse molaire*

*19) Sur la sélectivité, exemple de réactions régiosélective ?   
Alcène + eau => alcool*

*20) LiAlH4 est un réducteur*

*21) Différence entre le Lycée sur ce type de chapitre et dans le supérieur ?   
Beaucoup plus d'autonomie dans le supérieur, choix du matériel, proposer des parties de protocole.*

*22) Les difficultés pour les étudiants que tu identifies dans ce chapitre ?   
Les techniques expérimentales. Bien comprendre toutes les étapes  
23) Comment motiver un élève à faire de la chimie, alors qu'il estime qu'il en aura pas besoin dans son futur métier ?   
-> Formation citoyen*

*->Permet d'avoir une pensée critique*

*Si on met ça en // ac l'actualité sur le coronavirus, quel intérêt ça a de faire de la chimie au lycée ?  
Chloroquine, démarche scientifique : contrôle, vérification ( // théorie du complot)*

**Liste de matériels :**

1 ballon bicol rodé 250 mL

1 réfrigérant à eau + tuyaux

1 chauffe-ballon

1 élévateur

3 éprouvette graduée 10 mL

1 éprouvette 50mL

1 thermomètre à insérer dans le ballon

2 cristallisoirs

1 baguettes à verre

1 entonnoir solide

Pierre ponce

2 agitateurs magnétiques chauffants + barreaux aimantés

1 filtre Büchner avec filtres papiers correspondants

1 fiole à vide 250 mL

1 cuve à CCM

Cristallisoir

Spatule

Glace

Qq béchers

**Produits:**

acide salicylique

anhydride éthanoïque

éthanol à 95 \*

Acide sulfurique

Eau permutée glacée

Eau permutée

Acétate d’éthyle

Cyclohexane

Acide méthanoïque

1 pâque CCM de silice