

## LC 5 - Stratégies et sélectivités en synthèse organique

Niveau : Terminale

Prérequis : Fin d'année avec tout le reste en prérequis

Bibliographie :

Plan :

### I) Optimisation d'une synthèse

- 1) Température et catalyse
- 2) Montage expérimental
- 3) Coût et environnement
- 4) Isolement/purification/analyses

### II) Sélectivité lors d'une synthèse

- 1) Molécules polyfonctionnelles, chimiosélectivité
- 2) Protection et déprotection
- 3) Application à la synthèse peptidique

## NOTES

Introduction

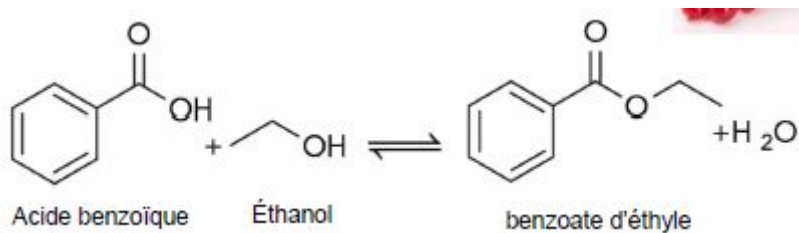
### I) Optimisation d'une synthèse

A optimiser : réactifs, solvant, (catalyseur), conditions expérimentales (température, pression), montage,...

But → optimiser le rendement et le plan environnement → chimie durable

Exemple :

Synthèse d'un ester, le benzoate d'éthyle (arôme de groseille)



### 1) Température et catalyse

Catalyseur et solvant :



On fait la réaction à 70°C ou à 25°C, avec ou sans catalyseur ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  ou APTS).

T (°C)	70	70	70	25
Catalyseur	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	APTS	X	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Rendement (%)	60	65	< 5	10

conclusion de l'analyse : Rendement augmente avec T (attendu car réaction endothermique,  $\Delta_r H^\circ = 388 \text{ kJ/mol}$ ) et catalyseur nécessaire (catalyse acide).

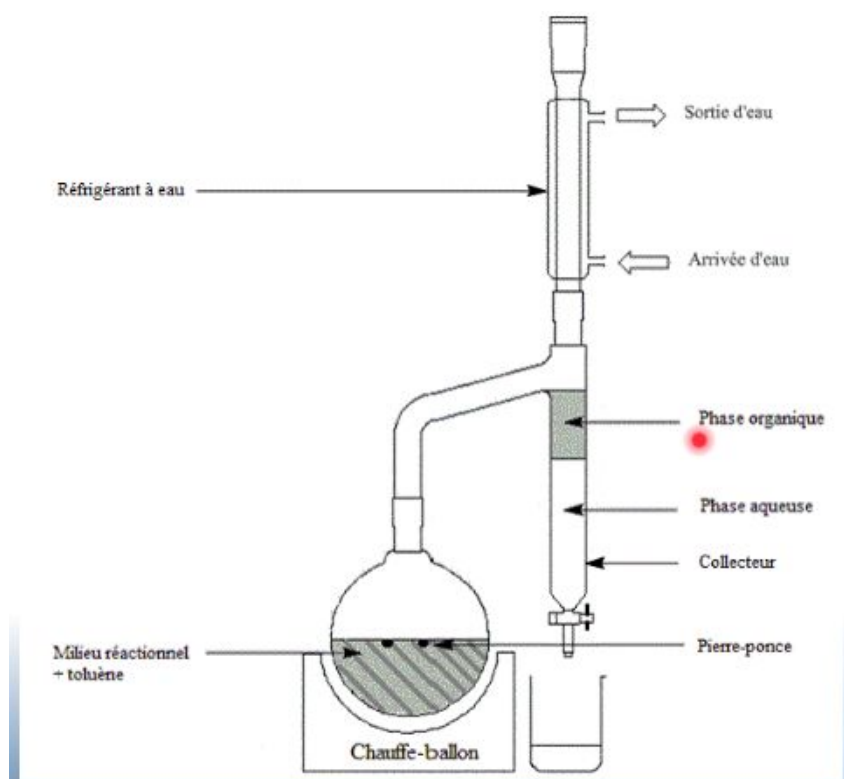
Rappel définition d'un catalyseur  
ici Montage à reflux

## 2) Montage expérimental

Version simple : montage à reflux.

L'eau (H<sub>2</sub>O) est un produit => la retirer va déplacer l'équilibre et favoriser la réaction.

On utilise pour cela on ajoute un solvant organique (toluène, cyclohexane) non miscible à l'eau et on utilise un 'Dean-Stark' :



Rmq : Ici on peut utiliser plutôt le réactif éthanol comme solvant car il est peu cher.  
Excès d'un des réactifs favorisent aussi la réaction

## 3) Coût et environnement

Produits	Prix	M (g·mol <sup>-1</sup> )	Pictogrammes de sécurité	Produits	Prix	M (g·mol <sup>-1</sup> )	Pictogrammes de sécurité
Acide benzoïque	5,2 € les 250 g	122,1		APTS	10,8 € les 100 g	172,2	
Toluène	10,8 € le litre	92,1	 				
Éthanol <i>d</i> = 0,805	5,0 € le litre	46,1	 	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> à 95 % <i>d</i> = 1,83	9,2 € le litre	98,1	



APS : nocif (irritant)

Solvant : même ordre de prix/inflammable/dangereux pour la santé (cancérigène)

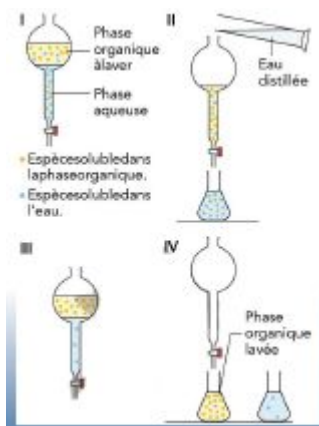
#### 4) Isolement/purification/analyses

Il faut isoler le produit du reste :

a) si solide, filtration sous pression réduite (Büchner) et évaporation du solvant.



b) si des espèces organiques et aqueuses sont présentes, extraction liquide-liquide et puis séchage avec un sel anhydre (sulfate de sodium)



De l'eau en excès, ou solution saturée en sel.'

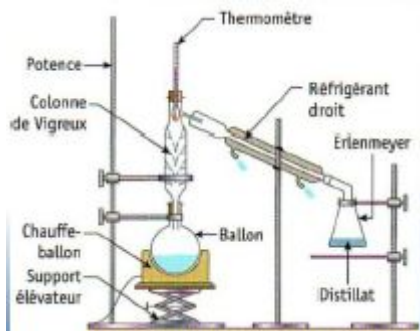
Pour purifier le produit :

a) si solide, recristallisation :



Impureté reste dans le solvant

b) si liquide, distillation :

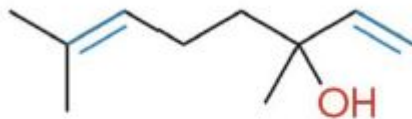
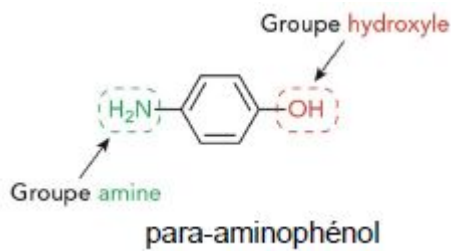


Pour caractériser le produit :

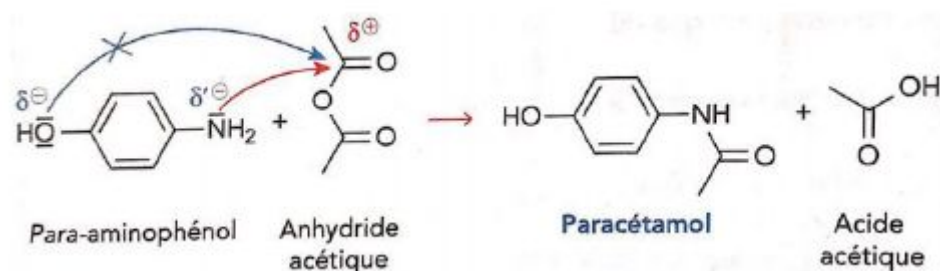
- Température de fusion (si solide)
- Chromatographie sur couche mince (CCM)
- Spectroscopie IR
- Spectroscopie UV-visible
- RMN
- Indice de réfraction (si liquide)

II) Sélectivité lors d'une synthèse

1) Molécules polyfonctionnelles, chimiosélectivité



Exemple de la synthèse du paracétamol ; plusieurs réaction sont possibles :



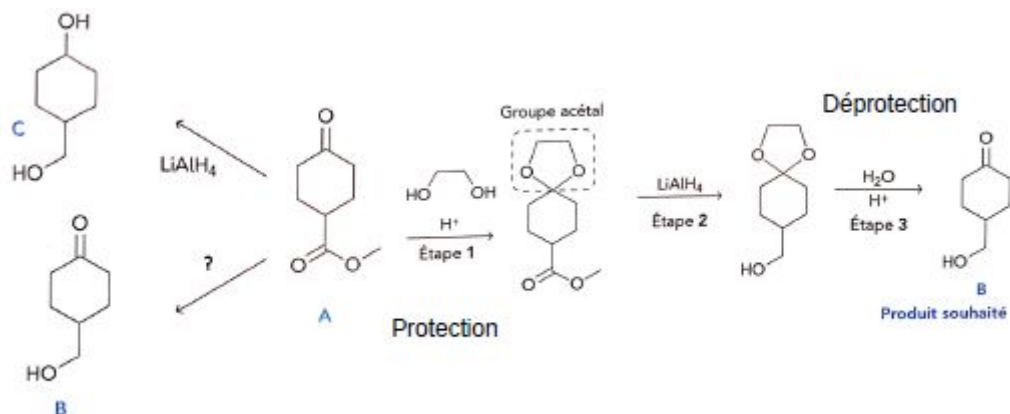
Réaction majoritaire avec l'amine : la réaction est dite sélective, le réactif est chimiosélectif.

Dépend des conditions expérimentales.

## 2) Protection et déprotection

Exemple : on veut réduire A en B, on dispose du réducteur  $\text{LiAlH}_4$ .

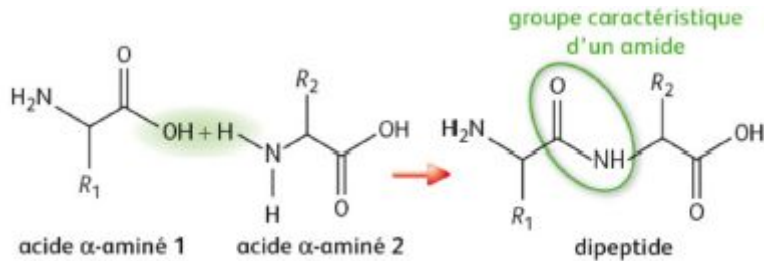
Problème : il réduit l'esther ET la cétone.



La protection doit réagir de manière sélective de façon à protéger, être stable lors des réactions suivantes, pouvoir être enlevé facilement, avec un bon rendement et de manière sélective.

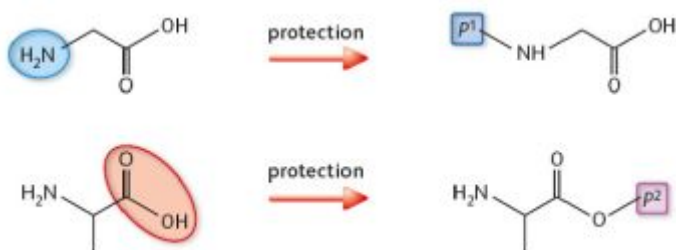
### 3) Application à la synthèse peptidique

Des acides aminés s'associent pour former des peptides et protéines.

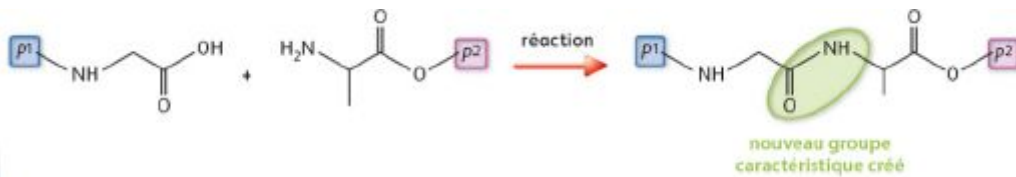


Problème : plusieurs réactions et donc produits possibles (selon  $R_1$  et  $R_2$ )

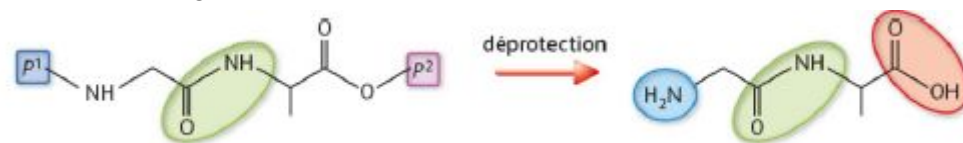
Il faut donc protéger :



Puis on fait la réaction (nécessite une activation) :



Puis on déprotège :



Emil fischer -> Nobel en 1902

### Conclusion

Plusieurs aspect à prendre en compte quand on fait une synthèse organique.

Faire attention aux molécules polyfonctionnelles pour obtenir le produit souhaité nécessite de faire une protection.

Questions :

- Durée de la réaction ?

En 1h =

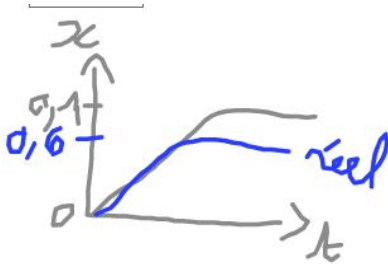
Avancement est de moins de 5%

Si catalyseur  $\rightarrow$  10 %

Pendant une semaine en présence du catalyseur  $\rightarrow$  on atteint l'équilibre.

Attention le tableau est fait uniquement pour la même durée et quand on a atteint l'équilibre.

- Si on prend les expériences avec l'acide benzoïque ou APS, tracer l'avancement de la réaction en fonction du temps ?



Acide + alcool  $\rightarrow$  ester + eau

0,1 mol et 0,1 mol

0,1-x	0,1-x	x	x
0,06	0,06	0,04	0,04

Mélange stoechiométrique d'acide et d'alcool.

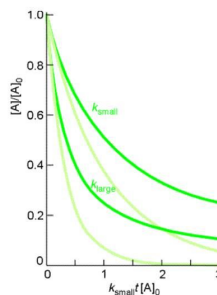
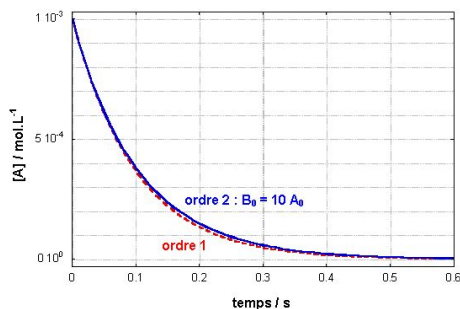
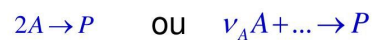
On chauffe à 70°C .

$d(\text{avancement})/dt = v = k [\text{Acide}] \cdot [\text{Alcool}] = k [\text{Acide}]^2$

mais comme les deux sont stoechiométrique, concentrations sont égales.

Donc réaction d'ordre 2. Donc c'est de l'inverse de la concentration initiale.

### Réactions d'ordre 2



temps de demi-réaction

$$\frac{1}{[A]_0/2} - \frac{1}{[A]_0} = \nu_A k t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{\nu_A k [A]_0}$$

$$t_{1/2} \propto 1/[A]_0$$

- Pourquoi x n'atteint pas  $x_{\text{max}}$  au bout d'un temps infinie ?

On atteint un équilibre la réaction n'est pas totale.

enfin presque car on atteint pas zéro dans les deux cas.

- Calculer la constante d'équilibre de la réaction ?

$$K^\circ = Q_{r,\text{eq}} = x^2 / (0,1-x)^2 = 0,06^2 / 0,03^2 = 4$$

- Réaction endothermique, pourquoi ?

Conclusion de l'expérience  $\rightarrow$  favorisée à haute température

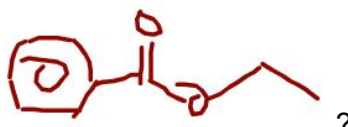
calcul du Delta H standard

NON C'EST UNE REACTION ATHERMIQUE !  $\rightarrow$  Delta H est très très petit !

- Est-ce que cela a une conséquence sur la constante d'équilibre en fonction de la température ?

Oui elle ne dépend donc plus de la température.

Van't Hoff :  $d(\ln K) / d(T) = \Delta H / RT^2$ , si  $\Delta H$  nul alors la dérivée est constante par rapport à la température.

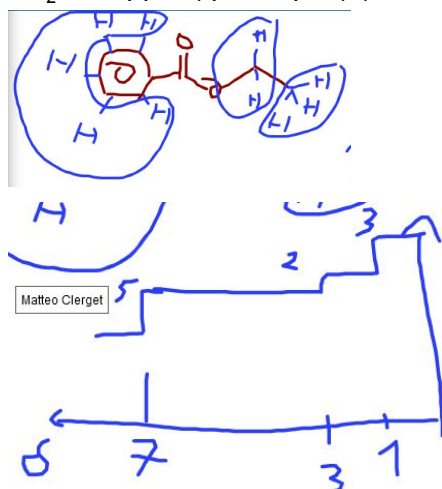


- RMN du proton de

H d'un noyau aromatique  $\rightarrow$  7 ppm (singlet mais dépend des H individuels, couplage J3)

$\text{CH}_3 \rightarrow$  1 ppm (triplet) (1-2-1)

$\text{CH}_2 \rightarrow$  3 ppm (quadruplet) (1-3-3-1)



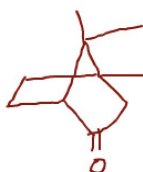
Hauteur des pics selon le triangle de Pascal.

- Est ce que vous connaissez d'autres sélectivités en chimie organique ?

Régiosélectivité : si on a deux fois la même fonction, ou alors avec un seul alcène.

- Stéréosélectivité entre le camphre et  $\text{LiAlH}_4$  ?

Stéréosélectivité :  $\text{SN}_1$ ,  $\text{SN}_2$ , selon le nombre d'étapes dans la réaction on va avoir une sélectivité.



$\text{LiAlH}_4$  est un réducteur

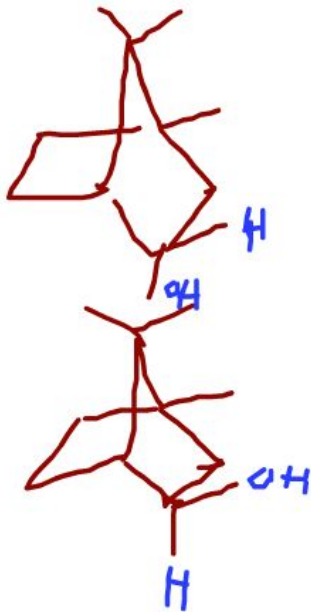
Donc on va obtenir un alcool.

Attaque régiosélective  $\rightarrow$   $\text{H}^-$  attaque la cétone sur le dessous ou le dessus du plan.

par dessus, on a le pont qui va gêner mais le plus groupement le plus massif est le OH.

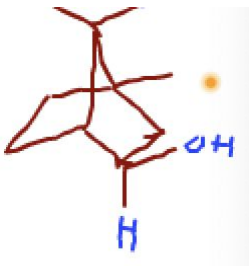
identifier le produit obtenu lorsque le produit a lieu au dessus et au dessous





Ce sont des diastéréoisomères.

A cause de l'encombrement, y'en a-t-il un qui est majoritaire par rapport à l'autre ?



Majoritaire parce que le produit est sous contrôle cinétique, mais non favorisé

Liaison H, va être empêchée par l'encombrement stérique. la silice ne pourra pas l'approcher

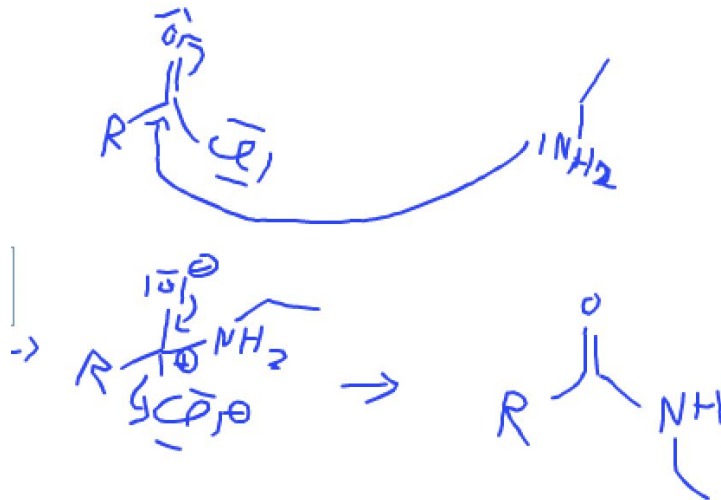
attaque du nucléophile sur la face la moins encombrée:  $\text{LiAlH}_4$  préfère attaquer en bas et du coup le OH se retrouve en haut?

Expérience qui le dit. On ne peut pas le deviner avec l'encombrement.

Temps de rétention différents car propriétés physiques différentes (diast)

- Décrire le mécanisme de la réaction d'un chlorure d'acide avec amine ?

Addition/ Elimination



$\text{Cl}^-$  est une mauvaise base faible quasiment inerte (pas capable de capter  $\text{H}^+$  dans l'eau, pour observer sa basicité il faut être dans un solvant non aqueux) donc bon groupe partant.  
 $\text{OH}^-$  est un mauvais groupe partant.

- Intérêt de la stratégie de synthèse dans l'industrie?

Ocytocine : hormone composée de 9 aa (nonapeptide) → déclencher la lactation chez les mamifères et l'accouchement

Prix nobel de chimie dans les années 50

Pour pas que le vété se lève la nuit

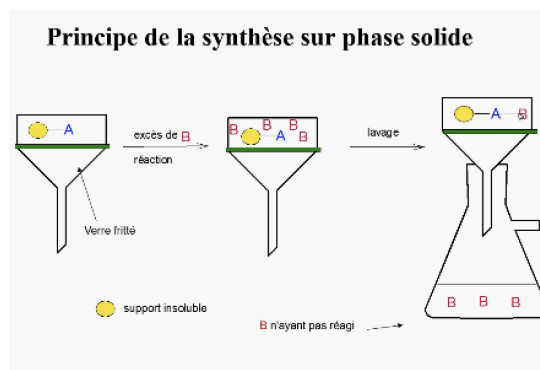
On protège les fonctions sur les aa en croissance.

Enzyme → Il faut des très petites quantités, les échelles de productions, pas en tonne mais en kilogramme.

En utilisant la technique de la synthèse sur phase solide, on peut robotiser cette réaction en utilisant des résines. Une fois que la synthèse du peptide sur la résine est terminée, on coupe le peptide.

Prix nobel de 1984.

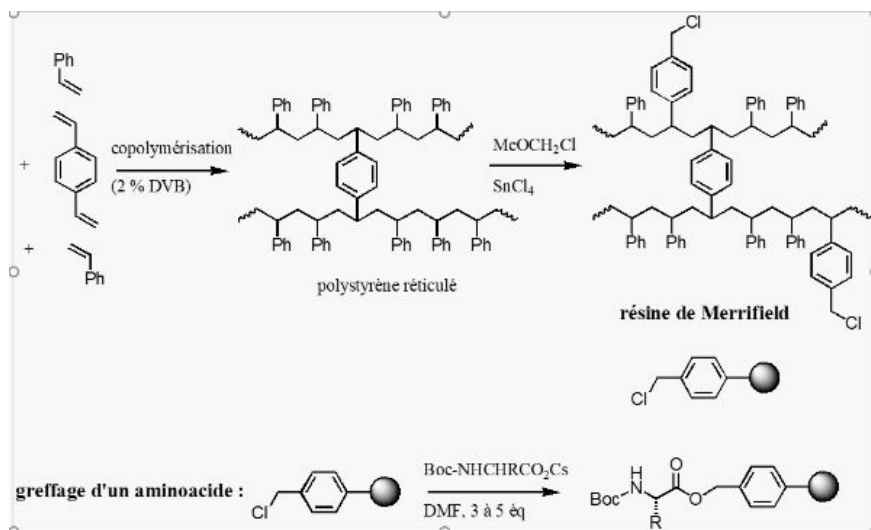
Robotiser :



Synthèse des peptides notamment

Nature du support solide/insoluble : résine de Merrifield

Après on greffe un aminoacide.



## Synthétiseur de peptides



PS3  
Protein Technologies Inc.

**Synthesis Scale:** 0.25 - 0.50 mmol (two-fold excess) or 0.05 - 0.25 mmol (four-fold excess)

**Unattended 45  
Couplings:**

**Reaction Vessels:** Three, glass (2 x 40 mL; 1 x 75 mL)

**Reagents/Solvents:** Amino acids & activators:  
Prepackaged vials (0.4 mmol and 1.0 mmol)

**for F-MOC:** 20% Piperidine/DMF: Prepackaged bottles (1L)  
0.4M N-Methylmorpholine/DMF:  
Prepackaged bottles (1L)  
Dimethylformamide or NMP: Bottles (2 x 4L)

**for t-BOC:** 50% TFA in methylene chloride (1L)  
10% diisopropylethylamine in DMF (1L)  
Methylene chloride (2 x 4L)

**Fluid Transfer:** Nitrogen or Argon pressure

**Solution Removal:** Filtration

**Instrument Display:** LCD

**Printer:** Panasonic Model KX-P023

**Printer Interface:** RS232

**Power:** 105-125/210-250 volts, 50/60 Hz

**Dimensions:** 32 inch Wide x 30 inch Height x 29 inch Depth  
(81.3 cm W x 49 cm H x 51 cm D)

**Weight:** Approximately 50 lbs (23 kg)

Remarques :

Pré-requis : leçon conclusive, donc tous les pré-requis.

Intérêt de la synthèse dans l'industrie.

Synthèse du benzoate d'éthyle est intéressant à faire en présentation.

Synthèse du paracétamol à faire.

Trouver les points de fusion → Banc Kofler

→ permet de conclure sur le fait que l'on a bien eut la réaction voulu.