

STRATÉGIE DE SYNTHÈSE ET SÉLECTIVITÉ EN CHIMIE ORGANIQUE

AGIR

Défis du XXIème siècle

En quoi la science permet-elle de répondre aux défis rencontrés par l'Homme dans sa volonté de développement tout en préservant la planète ?

Notions et contenus	Compétences exigibles
Stratégie de la synthèse organique Protocole de synthèse organique : <ul style="list-style-type: none">• identification des réactifs, du solvant, du catalyseur, des produits ;• détermination des quantités des espèces mises en jeu, du réactif limitant ;• choix des paramètres expérimentaux : température, solvant, durée de la réaction, pH ;• choix du montage, de la technique de purification, de l'analyse du produit ;• calcul d'un rendement ;• aspects liés à la sécurité ;• coûts.	Effectuer une analyse critique de protocoles expérimentaux pour identifier les espèces mises en jeu, leurs quantités et les paramètres expérimentaux. Justifier le choix des techniques de synthèse et d'analyse utilisées. Comparer les avantages et les inconvénients de deux protocoles.
Sélectivité en chimie organique Composé polyfonctionnel : réactif chimiosélectif, protection de fonctions.	Extraire et exploiter des informations : <ul style="list-style-type: none">- sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs,- sur la protection d'une fonction dans le cas de la synthèse peptidique, pour mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction. <i>Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole.</i> <i>Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis.</i>

NOTES

A reprendre car copie en grande partie du livre Bordas

STRATÉGIE DE SYNTHÈSE ET SÉLECTIVITÉ EN CHIMIE ORGANIQUE

PRÉPARATION

Lire pages 498 à 502

PLAN DU COURS

COMPÉTENCES ATTENDUES

	NA	ECA	A	AR EP
Effectuer une analyse critique de protocoles expérimentaux pour identifier les espèces mises en jeu, leurs quantités et les paramètres expérimentaux.				
Justifier le choix des techniques de synthèse et d'analyse utilisées.				
Comparer les avantages et les inconvénients de deux protocoles.				
Extraire et exploiter des informations sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs et sur la protection d'une fonction dans le cas de la synthèse peptidique pour mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction.				
<i>Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole.</i>				
<i>Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis.</i>				

NA : Non Acquis - ECA : En Cours d'Acquisition - A : Acquis - AREP : A Réviser En Priorité

EXERCICES

QCM & Exercices résolus : pp.503 et 504-505

Exercices d'entraînement : 5, 6, 7 p.506 ; 11 p.507 ; 13 p.508 ; 14 p.509

Exercices obligatoires : 15 p.510

PRÉPARATION AU BAC

S'entraîner page 513 et étudier page 514

STRATÉGIE DE SYNTHÈSE ET SÉLECTIVITÉ EN CHIMIE ORGANIQUE

I. Stratégie de la synthèse organique (voir Activité « Analyse de synthèses de la cyclohexanone »)

1. La synthèse en chimie

a. Protocole expérimental

Le protocole expérimental d'une synthèse détaille l'ensemble des étapes et des manipulations à effectuer dans l'ordre chronologique bien établi afin de « fabriquer » une molécule, puis de l'isoler.

b. Étapes d'une synthèse



c. Paramètres expérimentaux

Les paramètres expérimentaux agissent sur le déroulement de la réaction de synthèse. Ils sont généralement fixés par le chimiste et répondent à une logique d'optimisation de la synthèse.

d. Rendement d'une synthèse

Le rendement R d'une synthèse est le rapport : $R = \frac{n_p}{n_{\max}}$

avec n_p la quantité de matière de produit pur obtenu (en mol), n_{\max} la quantité de matière que l'on pourrait obtenir si la réaction était totale (en mol) et R le rendement (sans unité).

Remarque : la valeur du rendement dépend fortement des paramètres expérimentaux.

e. Rappel : quantité de matière et masse volumique

Soit un volume V (en L) d'espèce chimique de masse volumique ρ (en g.L⁻¹) et de masse molaire M (en g). La quantité de matière correspondante se calcule selon la relation suivante :

$$n = \frac{\rho \cdot V}{M}$$

2. Choix des techniques

Les techniques mises en œuvre dans une synthèse découlent essentiellement des caractéristiques physico-chimiques (température de changement d'état, solubilité, densité...) des espèces chimiques qui interviennent.

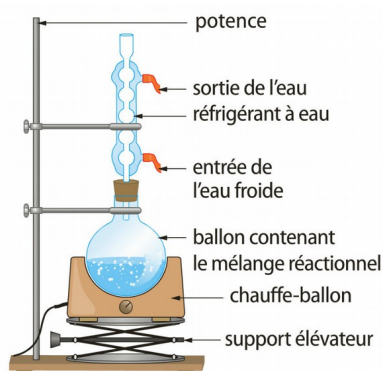
a. Dispositif de chauffage

Lors d'un chauffage, afin d'éviter les pertes de matière (réactifs, produits, solvants) par évaporation, le mélange réactionnel est surmonté d'un réfrigérant dans lequel les vapeurs se condensent pour retomber dans le mélange réactionnel. Ce montage porte le nom de chauffage à reflux.

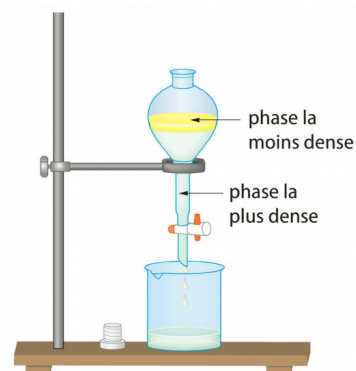
Le choix du montage à reflux (réfrigérant à air ou à eau) dépend à la fois du caractère exothermique de la réaction, des températures d'ébullition des espèces chimiques présentes dans le réacteur et de la température de chauffe.

b. Extraction

L'extraction regroupe l'ensemble des étapes consistant à isoler du mélange réactionnel le produit brut. Les techniques d'extraction d'une espèce chimique d'un mélange sont essentiellement basées sur les propriétés de solubilité.



Montage de chauffage à reflux



Extraction dans une ampoule à décanter

c. La purification

La purification consiste à éliminer les impuretés contenues dans le produit brut afin d'obtenir le produit de la synthèse à l'état pur.

Les techniques diffèrent selon l'état physique de l'espèce chimique à purifier.

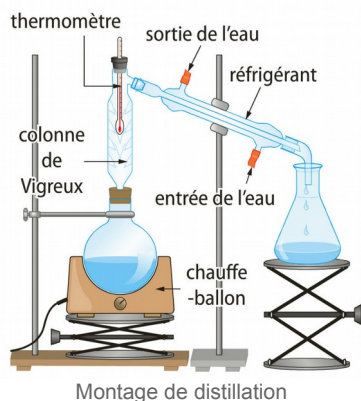
- une espèce liquide peut être extraite d'un mélange homogène par distillation (appelée aussi rectification). Cette technique est fondée sur la différence des températures d'ébullition de l'espèce chimique et des impuretés.
- une espèce solide peut être purifiée par recristallisation. Cette technique est fondée sur les différences de solubilité à chaud et à froid de l'espèce chimique et des impuretés à éliminer. Le produit brut est dissous à chaud dans un solvant bien choisi. On laisse le mélange refroidir lentement. Les impuretés restent dissoutes à froid dans le solvant, alors que le produit de la synthèse cristallise. Le produit pur est ensuite récupéré par filtration, puis séché à l'étuve (voir synthèse de l'aspirine).

d. Les méthodes d'analyse

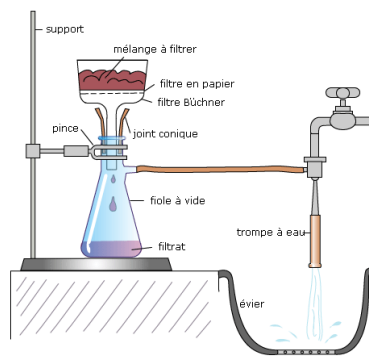
Les méthodes d'analyse permettent d'identifier l'espèce chimique synthétisée et d'en déterminer le degré de pureté.

L'identification peut être effectuée par :

- mesure de grandeurs physico-chimiques : température de fusion au banc Kofler pour les solides, densité, indice de réfraction pour les liquides
- chromatographie
- analyse spectroscopie du produit (UV, IR, RMN)



Montage de distillation



Filtration sous vide

II. Sélectivité en chimie organique (voir Activité « Synthèse d'un édulcorant »)

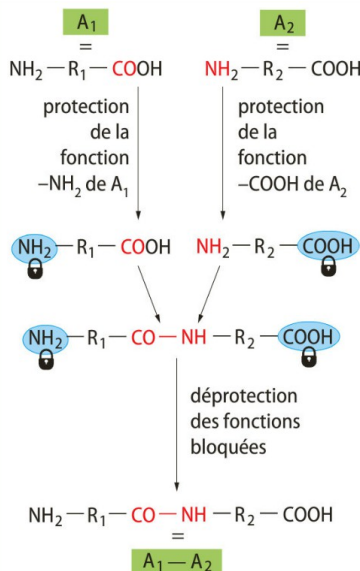
1. Réactifs chimiosélectifs

Un réactif est chimiosélectif s'il ne réagit qu'avec un groupe spécifique d'atomes caractéristique (ou une seule fonction).

2. Protection d'une fonction

Dans le cas où il n'existe pas de réactif chimiosélectif spécifique pour une modification de fonction bien précise, une autre possibilité d'orienter une réaction consiste à protéger les groupes d'atomes caractéristiques que l'on ne veut pas faire réagir. Une fois la réaction chimique terminée, une déprotection des groupes est effectuée.

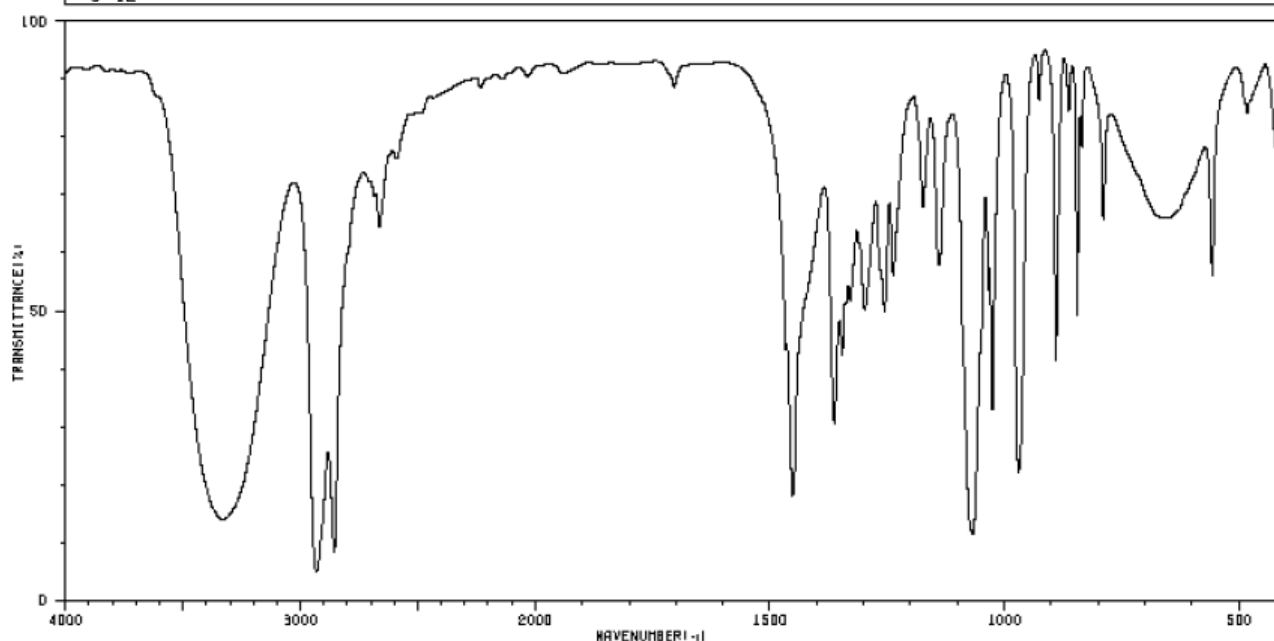
Exemple : étapes de synthèse spécifique d'un dipeptide $A_1 - A_2$



ANALYSE DE SYNTHÈSE DE LA CYCLOHEXANONE – SPECTRES IR

Liaison	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité F : fort ; m : moyen ; f : faible
O-H alcool libre	3590-3650	F (fine)
O-H alcool lié	3200-3600	F (large)
C-H	2850-2970	F
C=O aldéhyde et cétone	1700-1740	F
C-H	1430-1470	F
C-H (CH ₃)	1370-1390	F ; 2 bandes
O-H	1260-1410	F
C-OH (alcools)	1010-1200	
C-C	1000-1250	F

HIT-NO=1077	SCORE= ()	SDBS-NO=581	IR-NIDA-09018 : LIQUID FILM
CYCLOHEXANOL			
C ₆ H ₁₂ O			



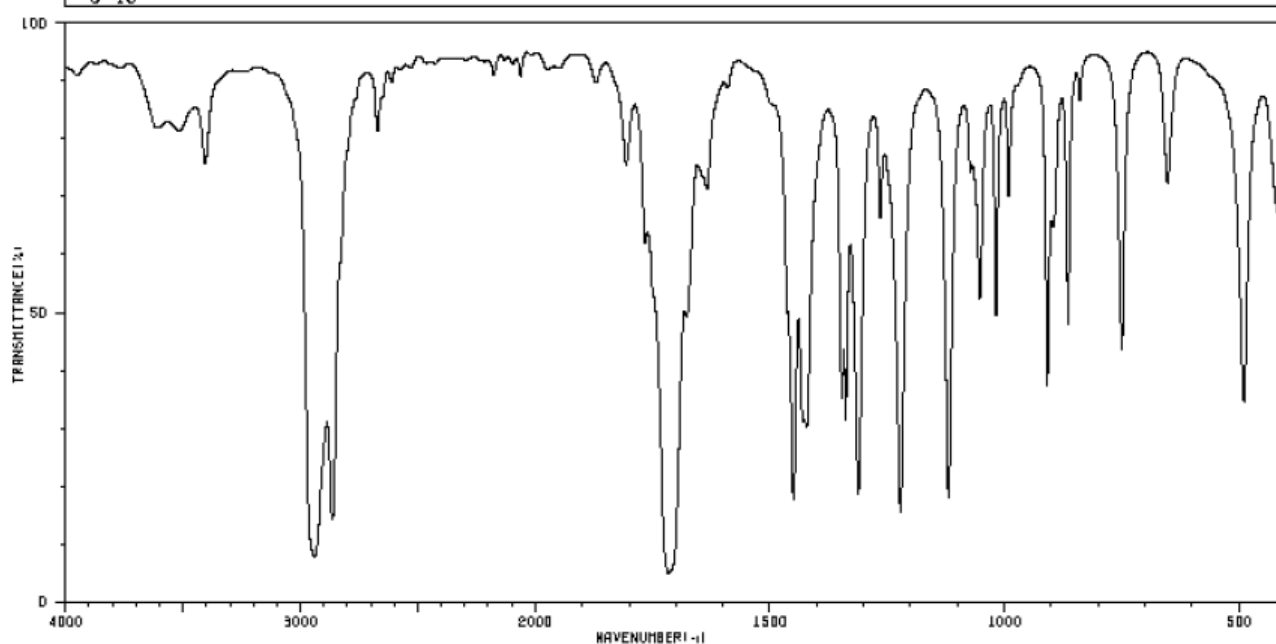
3331 13	1704 86	1266 47	970 21	667 64
2932 4	1467 42	1238 53	926 84	557 53
2855 6	1452 17	1174 86	890 39	462 61
2686 68	1363 29	1140 66	863 81	
2666 62	1346 41	1068 11	845 47	
2566 74	1329 50	1034 52	835 74	
2233 84	1298 49	1025 32	789 64	

On observe, sur le spectre IR relatif au cyclohexanol, une large bande caractéristique de l'alcool à 3331 cm⁻¹ qui correspond à la bande du groupe hydroxyle (-OH) en présence de liaisons hydrogène.

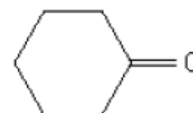
ANALYSE DE SYNTHÈSE DE LA CYCLOHEXANONE – SPECTRES IR

Liaison	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité F : fort ; m : moyen ; f : faible
O-H alcool libre	3590-3650	F (fine)
O-H alcool lié	3200-3600	F (large)
C-H	2850-2970	F
C=O aldéhyde et cétone	1700-1740	F
C-H	1430-1470	F
C-H (CH ₃)	1370-1390	F ; 2 bandes
O-H	1260-1410	F
C-OH (alcools)	1010-1200	
C-C	1000-1250	F

HIT-NO=1070	SCORE= ()	SDBS-NO=571	IR-NIDA-05262 : LIQUID FILM
CYCLOHEXANONE			
C ₆ H ₁₀ O			

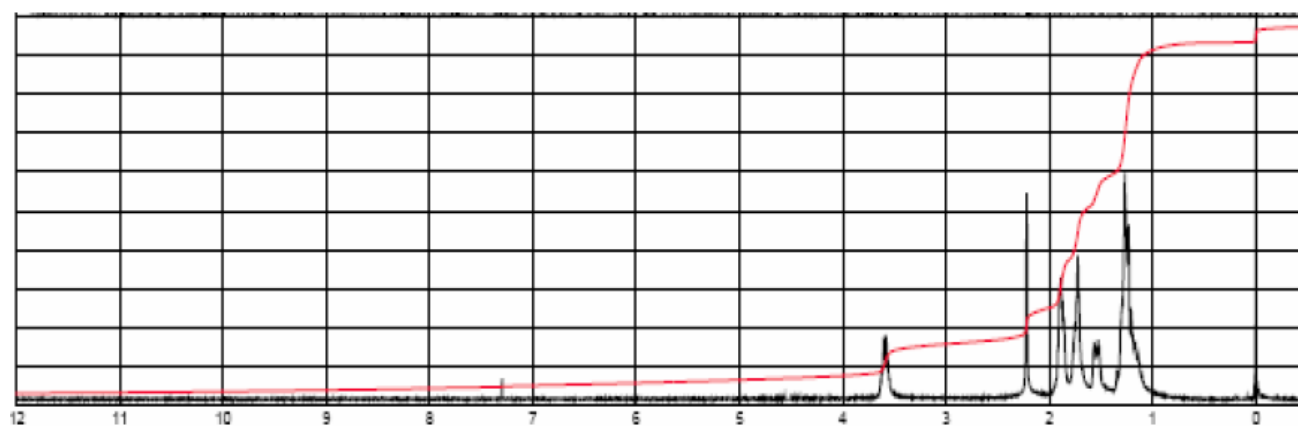
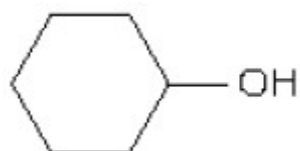


3610 79	2611 86	1460 17	1222 16	896 62
3515 79	1870 86	1429 30	1119 17	864 46
3407 72	1808 72	1422 26	1073 72	839 64
2941 7	1766 60	1347 34	1062 60	760 42
2864 13	1716 4	1338 30	1018 47	652 70
2870 79	1677 47	1311 17	991 68	490 33
2864 84	1634 68	1266 64	909 36	

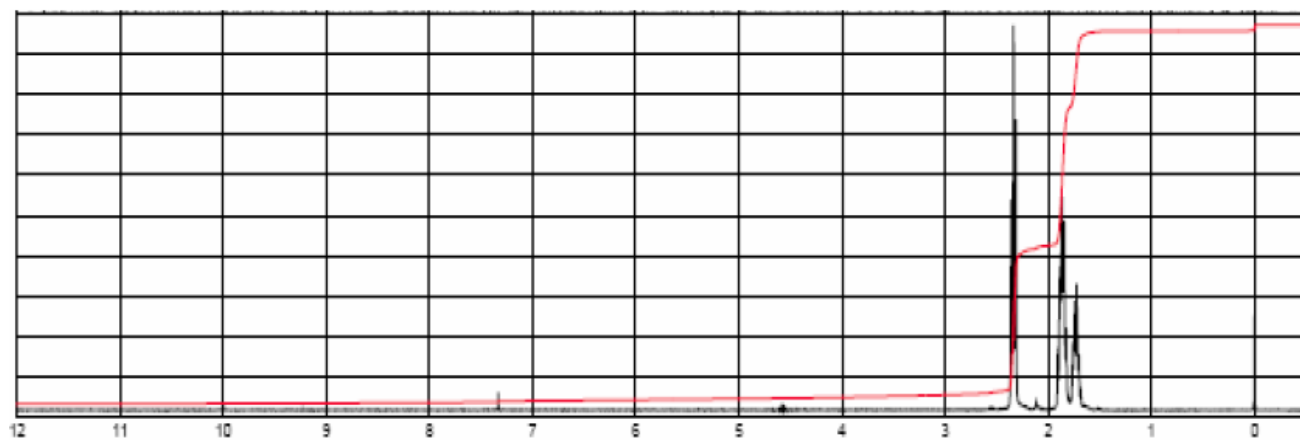
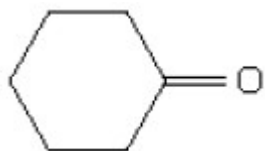


On observe, sur le spectre IR relatif à la cyclohexanone, une bande intense caractéristique de la cétone à 1716 cm⁻¹ correspondant au groupe caractéristique carbonyle, C=O.

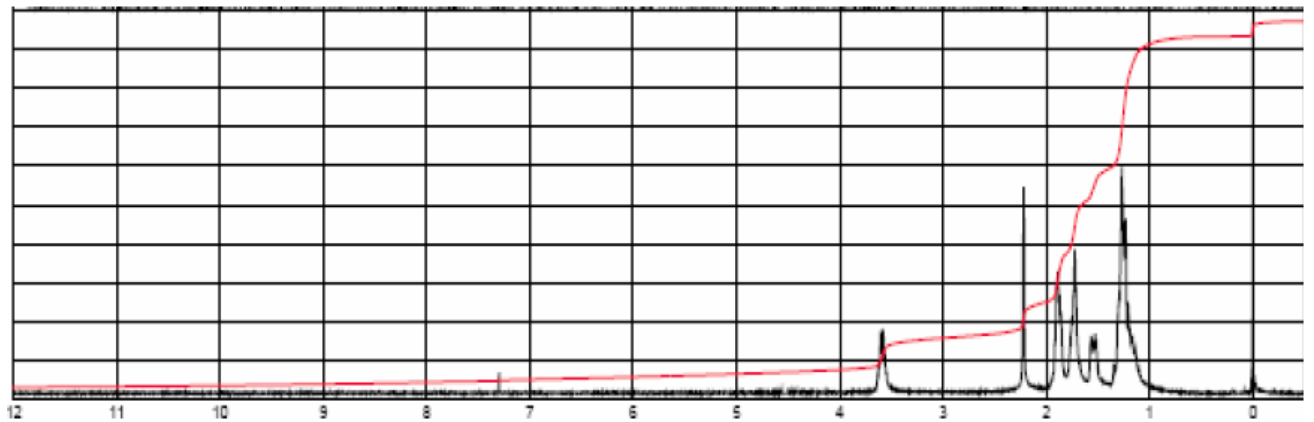
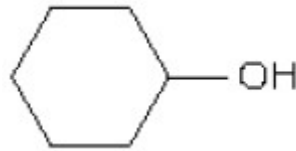
SPECTRES RMN DU CYCLOHEXANOL



SPECTRE RMN DE LA CYCLOHEXANONE

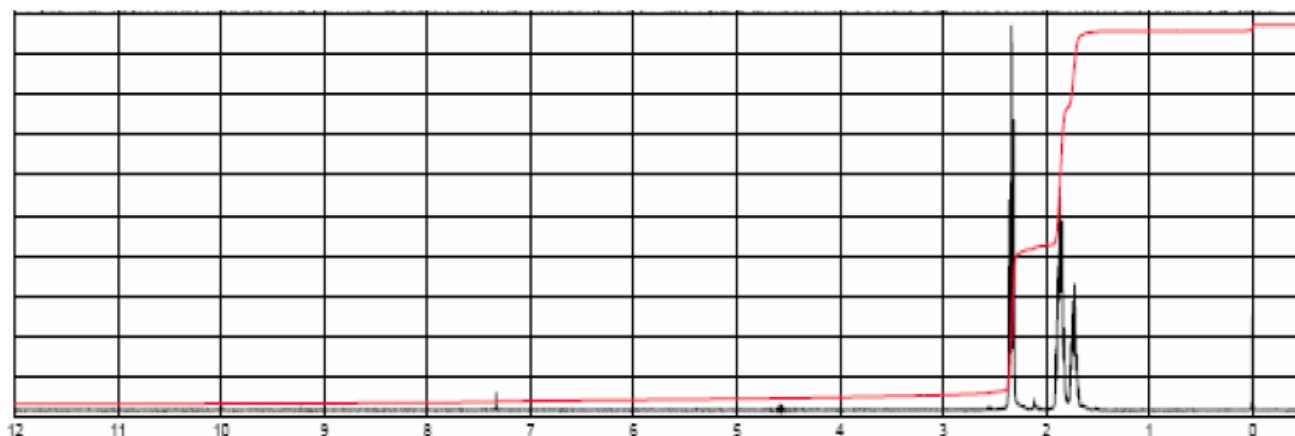
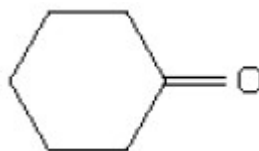


SPECTRES RMN DU CYCLOHEXANOL



On observe, sur le spectre RMN relatif au cyclohexanol, un singulet à 3,6 ppm, associé à 1H sur la courbe d'intégration, correspondant au proton du groupe CH. Le singulet à 2,2 ppm, associé à 1H sur la courbe d'intégration, correspond au proton du groupe OH. Enfin, le massif compris entre 1,2 et 1,9 ppm, associé à 10 H sur la courbe d'intégration, correspond aux protons des groupes CH₂.

SPECTRE RMN DE LA CYCLOHEXANONE



On observe, sur le spectre RMN relatif à la cyclohexanone, comporte un singulet apparent à 2,3 ppm associé à 4 H et qui correspond aux deux groupes CH_2 à proximité du groupe carbonyle $\text{C}=\text{O}$. Le massif compris entre 1,7 et 1,9 ppm, associé à 6 H, correspond aux autres groupes CH_2 .

Travail à effectuer

1. Comparer les deux protocoles de synthèse de la cyclohexanone selon les critères suivant. :

A l'aide du dichromate de sodium dihydraté	A l'aide de l'eau de Javel
Identification des réactifs, du solvant, du catalyseur, des produits	
<p>L'équation qui modélise la réaction d'oxydoréduction est :</p> $3 \text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}_{(\text{aq})} + \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}_{(\text{aq})} + 8 \text{CH}_3\text{COOH}_{(\text{aq})} \rightarrow 3 \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_{(\text{aq})} + 2\text{Cr}^{3+}_{(\text{aq})} + 7 \text{H}_2\text{O}_{(\text{l})} + 8 \text{CH}_3\text{COO}^{-}_{(\text{aq})}$	<p>L'équation de la réaction est :</p> $\text{ClO}^{-}_{(\text{aq})} + \text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}_{(\text{aq})} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_{(\text{aq})} + \text{H}_2\text{O}_{(\text{l})} + \text{Cl}^{-}_{(\text{aq})}$
Détermination des quantités des espèces mises en jeu, du réactif limitant	
<p>Il est possible de déterminer la quantité de matière de chaque réactif afin de trouver le réactif limitant. La quantité de matière d'acide éthanóïque est approximative car le protocole utilisé préconise de rincer l'un des erlenmeyer avec un peu de cet acide.</p> <p>• $n_{\text{cyclohexanol}} = \frac{m_{\text{cyclohexanol}}}{M_{\text{cyclohexanol}}} = \frac{15,0}{100,2} = 1,50 \cdot 10^{-1} \text{ mol}$</p> <p>• $n_{\text{dichromate}} = \frac{m_{\text{dichromate}}}{M_{\text{dichromate}}} = \frac{15,0}{298,0} = 5,03 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$</p> <p>• $n_{\text{acide}} = \frac{\rho_{\text{acide}} \times V_{\text{acide}}}{M_{\text{acide}}} = \frac{1,0491 \times 35}{60,1} = 6,1 \cdot 10^{-1} \text{ mol}$</p> <p>• $n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}} = \frac{m_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}}}{M_{\text{cyclohexanone}}} = \frac{8,8}{98,1} = 9,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$</p>	<p>La quantité de matière de chaque réactif est :</p> <p>• $n_{\text{cyclohexanol}} = \frac{m_{\text{cyclohexanol}}}{M_{\text{cyclohexanol}}} = \frac{10,0}{100,2} = 9,98 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$</p> <p>1 L de solution à 1° chlorométrique libère 1 L de dichlore gazeux dans les conditions normales de température et de pression. Dans ces conditions le volume molaire du gaz est de $V_m = 22,4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$.</p> <p>Une eau de Javel (mélange stœchiométrique d'ions hypochlorite et d'ions chlorure) concentrée commerciale à 36° chlorométrique a donc une concentration de :</p> $C_{\text{eau de Javel}} = \frac{36}{22,4} = 1,6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <p>La quantité de matière d'ions $\text{ClO}^{-}_{(\text{aq})}$ est donc de :</p> <p>• $n_{\text{ClO}^{-}} = C_{\text{eau de Javel}} \times V_{\text{eau de Javel}} = 1,6 \times 0,100 = 1,6 \cdot 10^{-1} \text{ mol}$</p> <p>• $n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}} = \frac{m_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}}}{M_{\text{cyclohexanone}}} = \frac{5,9}{98,1} = 6,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$</p>
Choix des paramètres expérimentaux : température, solvant, durée de la réaction, pH	
Choix du montage, de la technique de purification, de l'analyse du produit	
Calcul de rendement	
<p>Dans des conditions stœchiométriques, on a :</p> $\frac{n_{\text{cyclohexanol}}}{3} = n_{\text{dichromate}} = \frac{n_{\text{acide}}}{8}$ <p>On s'aperçoit que le cyclohexanol joue le rôle de réactif limitant. L'acide éthanóïque est introduit en excès et il joue aussi le rôle de solvant de réaction car il sert à dissoudre les deux réactifs.</p> <p>La quantité maximale de cyclohexanone formée est de :</p> $n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{maximale}} = n_{\text{cyclohexanol}}^{\text{initiale}} = 1,50 \cdot 10^{-1} \text{ mol}$ <p>Le rendement est donc de :</p> $\eta = 100 \times \frac{n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}}}{n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{maximale}}} = 100 \times \frac{9,0 \cdot 10^{-2}}{1,50 \cdot 10^{-1}} = 60 \%$	<p>Dans des conditions stœchiométriques on a : $n_{\text{cyclohexanol}} = n_{\text{ClO}^{-}}$</p> <p>Le cyclohexanol est donc le réactif limitant. L'acide éthanóïque sert de solvant ainsi que l'eau issue de la solution d'eau de Javel.</p> <p>La quantité maximale de cyclohexanone formée est de :</p> $n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{maximale}} = n_{\text{cyclohexanol}}^{\text{initiale}} = 9,98 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$ <p>Le rendement est donc de :</p> $\eta = 100 \times \frac{n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}}}{n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{maximale}}} = 100 \times \frac{6,0 \cdot 10^{-2}}{9,98 \cdot 10^{-2}} = 60 \%$
<p><u>Compléments :</u></p> <p>L'ion hydrogénosulfite $\text{HSO}_3^{-}_{(\text{aq})}$ réagit avec l'excès d'ions hypochlorite $\text{ClO}^{-}_{(\text{aq})}$. L'équation associée à cette réaction est : $\text{ClO}^{-}_{(\text{aq})} + \text{HSO}_3^{-}_{(\text{aq})} \rightarrow \text{HSO}_4^{-}_{(\text{aq})} + \text{Cl}^{-}_{(\text{aq})}$</p> <p>Le papier iodoamidoné contient de l'iodure de potassium qui peut être oxydé en diiode s'il reste des traces d'ions hypochlorite. Le diiode forme ensuite un complexe bleu - violet en présence de l'amidon présent sur le papier.</p>	
Aspects liés à la sécurité	
Coûts	

--	--

Quel protocole vous paraît le plus approprié dans le cadre d'un établissement scolaire ? Donner vos arguments.

2. Pour chacun des spectres IR et RMN, identifier la structure moléculaire du cyclohexanol et de la cyclohexanone.

Les spectres IR

On observe, sur le spectre IR du **document 8** relatif au cyclohexanol, une large bande caractéristique de l'alcool à 3331 cm^{-1} qui correspond à la bande du groupe hydroxyle (-OH) en présence de liaisons hydrogène. Le spectre IR du **document 9**, relatif à la cyclohexanone, comporte une bande intense caractéristique de la cétone à 1716 cm^{-1} correspondant au groupe caractéristique carbonyle, C=O.

Les spectres RMN du proton

On observe, sur le spectre RMN du proton du **document 10** relatif au cyclohexanol, un singulet à 3,6 ppm, associé à 1H sur la courbe d'intégration, correspondant au proton du groupe CH. Le singulet à 2,2 ppm, associé à 1H sur la courbe d'intégration, correspond au proton du groupe OH. Enfin, le massif compris entre 1,2 et 1,9 ppm, associé à 10 H sur la courbe d'intégration, correspond aux protons des groupes CH₂.

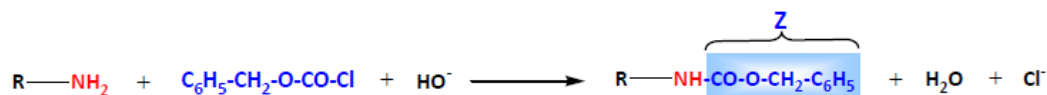
Le spectre RMN du proton du **document 11**, relatif à la cyclohexanone, comporte un singulet apparent à 2,3 ppm associé à 4 H et qui correspond aux deux groupes CH₂ à proximité du groupe carbonyle C=O. Le massif compris entre 1,7 et 1,9 ppm, associé à 6 H, correspond aux autres groupes CH₂.

3. Pour chacun des montages du **document 12**, compléter le nom du montage et les légendes du matériel.

- Montage à reflux
- Hydrodistillation
- Décantation
- Distillation fractionnée

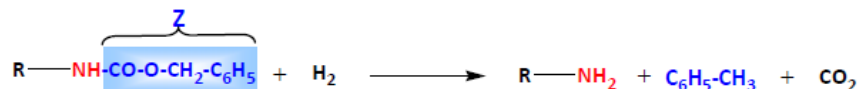
Document 2 : Quelques réactions chimiques et leurs caractéristiques

Réaction 1 :



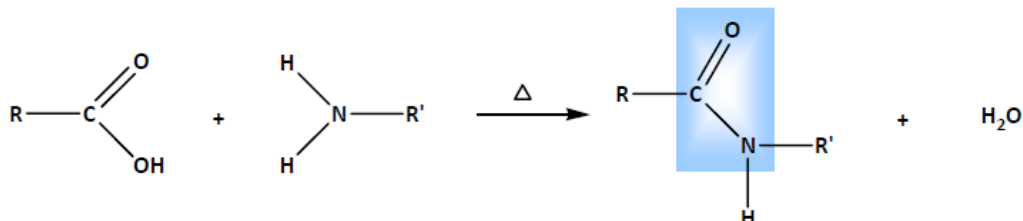
Le groupement NH_2 (l'atome d'azote est un site donneur d'un doublet d'électrons, appelé aussi site nucléophile) peut réagir avec un accepteur d'un doublet d'électrons (site électrophile). Par contre, l'espèce formée au cours de cette réaction ($\text{R}-\text{NH}-\text{Z}$) n'est plus nucléophile ! Cette transformation peut être considérée comme totale. Le rendement est supérieur à 90%.

Réaction 2 :



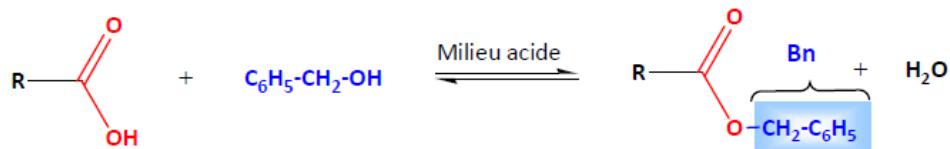
Cette réaction a lieu sous catalyse hétérogène en utilisant du palladium déposé sur du carbone. La transformation est totale et s'accompagne de la libération d'un gaz et de toluène. Le rendement est proche de 100%.

Réaction 3 :



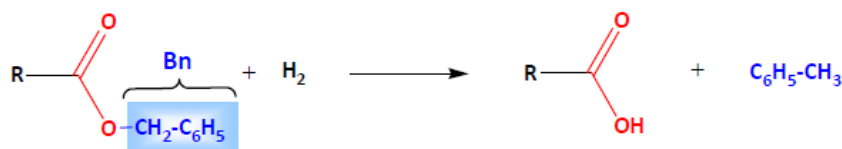
La **zone** encadrée dans la molécule ci-dessus, est un exemple de groupe caractéristique amide formé entre le groupe caractéristique carboxyle d'une molécule et le groupe amino d'une autre molécule. Lorsque les deux molécules qui interagissent sont des acides aminés, on forme un dipeptide.

Réaction 4 :



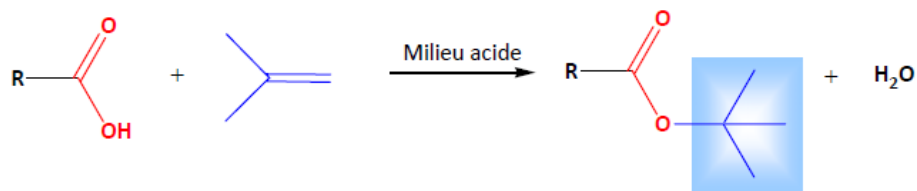
C'est une réaction d'estérification. L'eau est éliminée au fur et à mesure de sa formation ce qui déplace l'équilibre dans le sens de la formation de l'ester benzylique ($\text{RCOO}-\text{Bn}$). Dans ce cas là, le rendement est élevé. La substitution de l'hydrogène par le groupement nommé Bn rend l'ester benzylique peu réactif vis à vis des nucléophiles.

Réaction 5 :



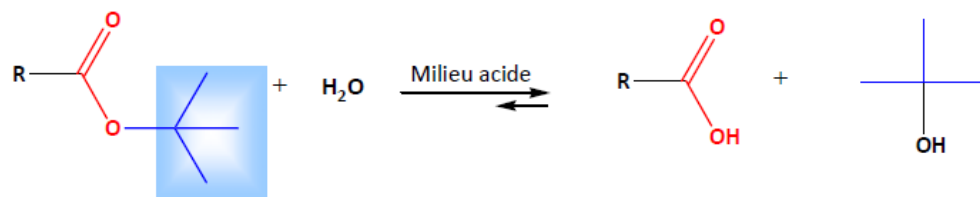
Cette réaction a lieu sous catalyse hétérogène en utilisant du palladium déposé sur du carbone. La transformation est totale et s'accompagne de la libération d'un gaz et de toluène. Le rendement est proche de 100%.

Réaction 6 :



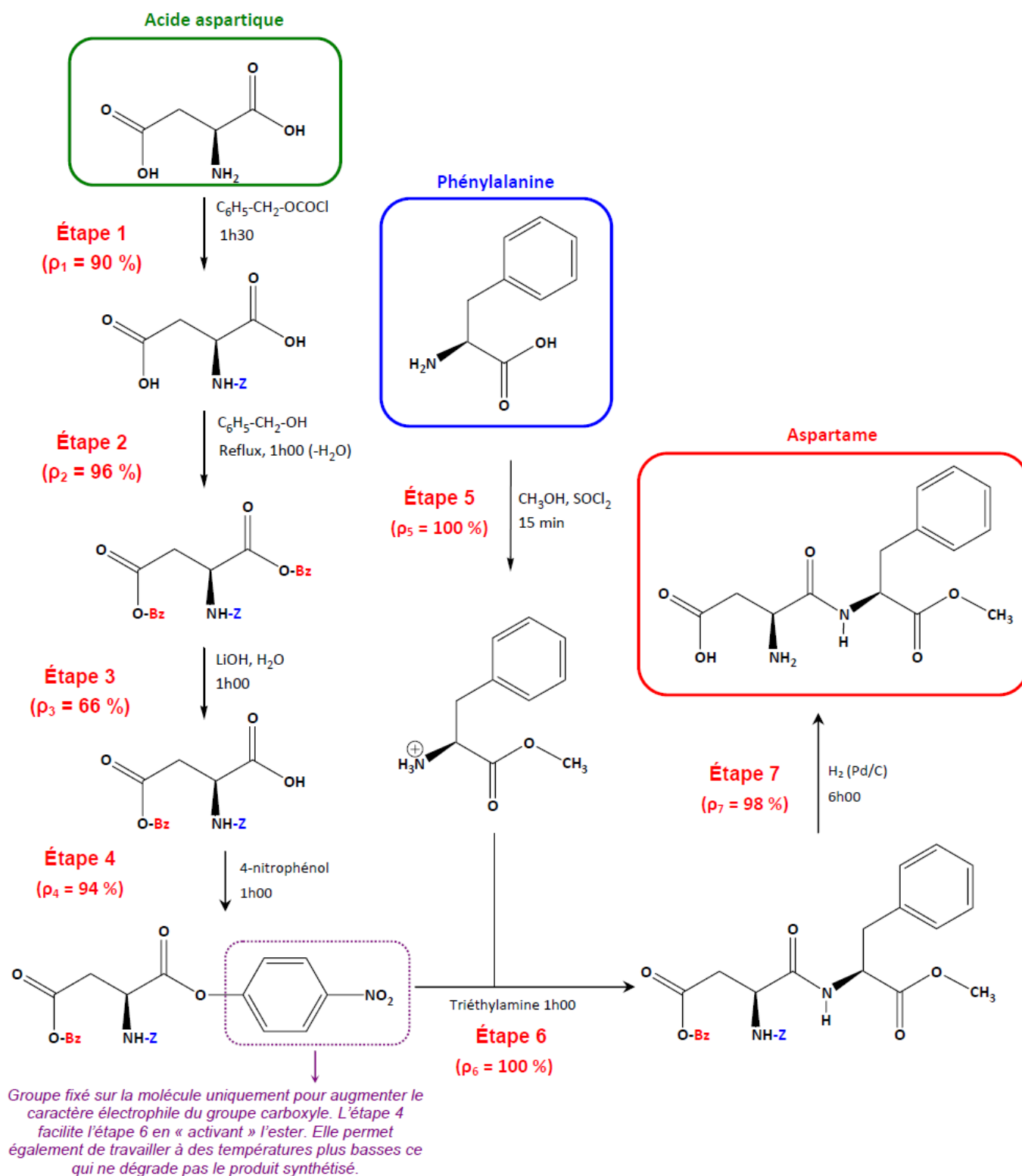
Le rendement d'une telle réaction est généralement supérieur à 90%. Le groupement encadré est très volumineux et ne permet pas l'attaque du carbonyle par les nucléophiles et les bases.

Réaction 7 :



Cette réaction a un très bon rendement lorsqu'on utilise un excès d'eau.

Document 3 : Un schéma de synthèse (en laboratoire de chimie) de l'aspartame



Étapes 1 et 2 : étape de protection des groupes -NH_2 et -COOH . Dans l'étape 2, il n'est pas possible expérimentalement de protéger sélectivement une fonction ester et pas l'autre. Les deux groupements sont donc transformés et protégés.

Étape 3 : Étape de déprotection sélective d'une fonction ester en jouant sur la température.

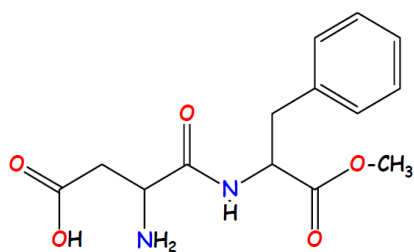
Étape 4 : augmentation du caractère électrophile de l'ester en prévision du couplage de l'étape 6 : on dit que l'ester est « activé ».

Étape 5 : méthylation de la phénylalanine

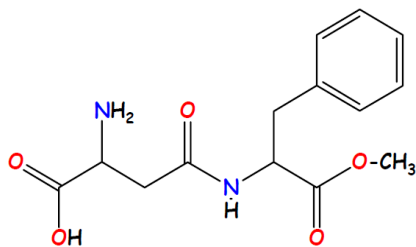
Étape 6 : couplage peptidique des deux fragments protégés.

Étape 7 : déprotection des fonctions -COOH et -NH_2 par une méthode commune (hydrogénation sur palladium).

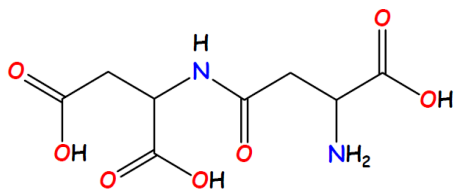
Molécule 1



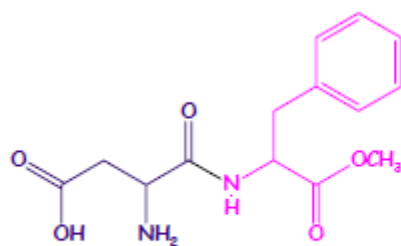
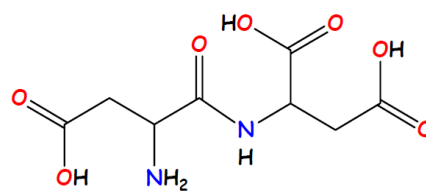
Molécule 2



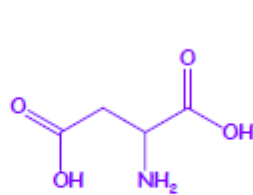
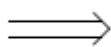
Molécule 3



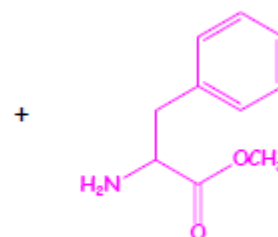
Molécule 4



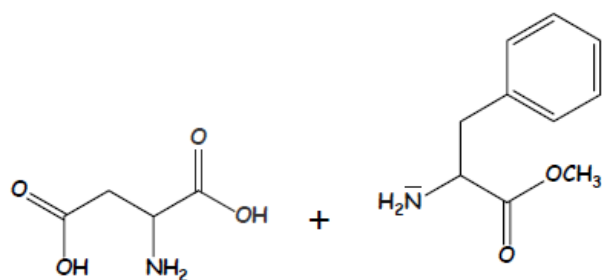
Aspartame



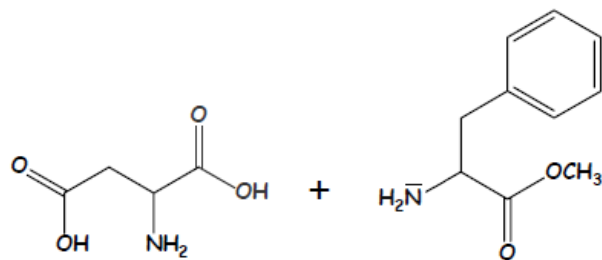
Acide aspartique



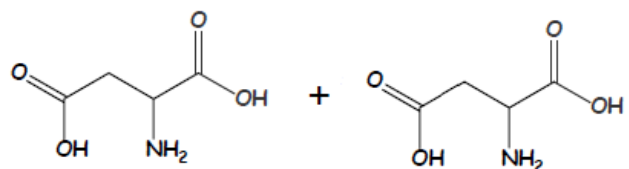
Phénylalanine méthylée



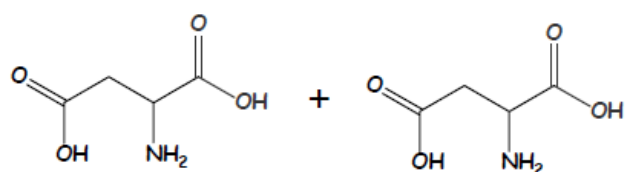
Molécule 1



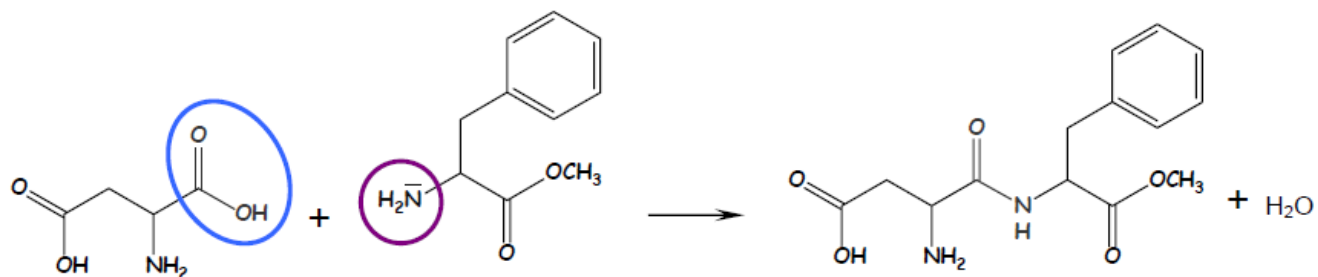
Molécule 2



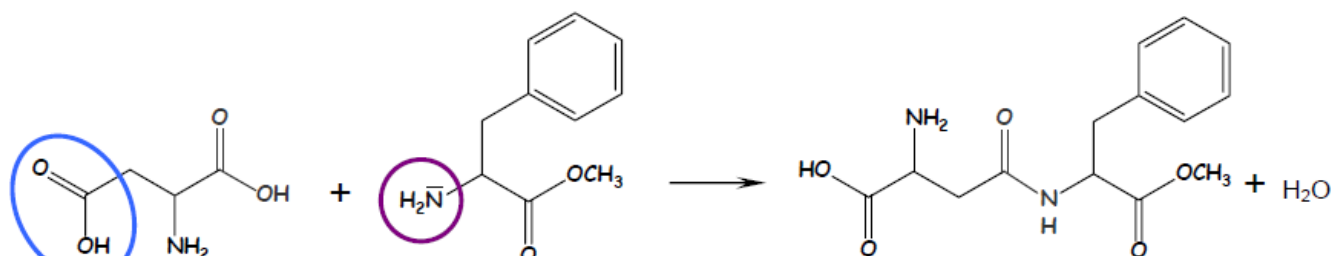
Molécule 3



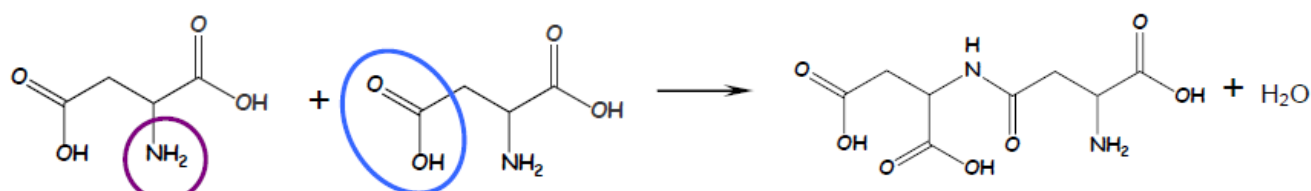
Molécule 4



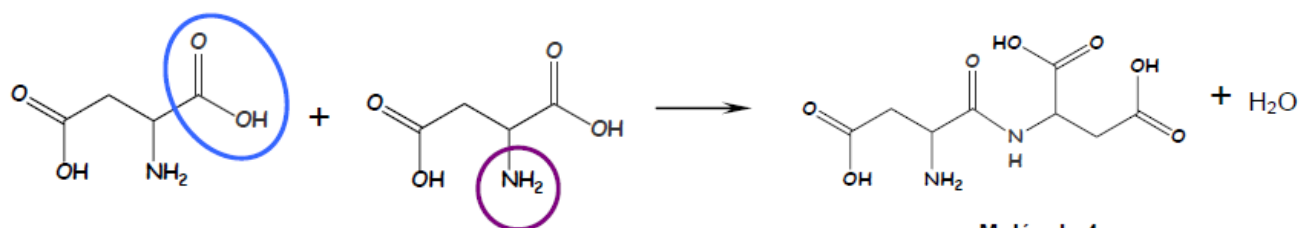
Molécule 1



Molécule 2



Molécule 3

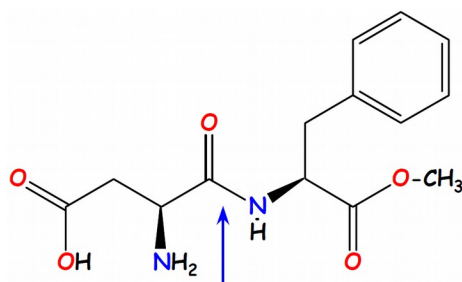


Molécule 4

Travail à effectuer

Erreur et réussite : la réalité du travail en laboratoire

Deux étudiants en chimie, tentent de réaliser, au laboratoire, la synthèse d'un dipeptide composé de deux acides α -aminés naturels: l'aspartame.

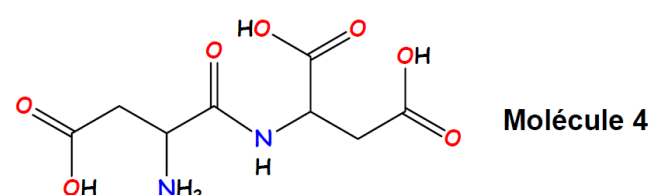
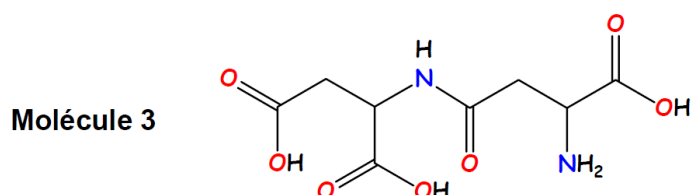
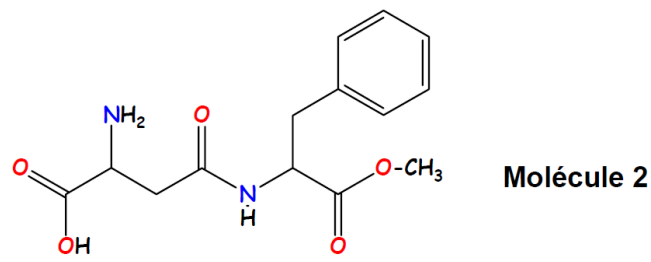
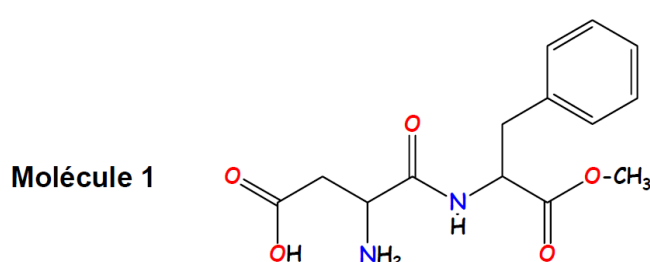


Liaison
peptidique

Formule de la molécule
d'aspartame 1

L'analyse du brut réactionnel, obtenu par le binôme, suite à un chauffage à reflux prolongé des deux acides α -aminés révèle la présence d'un grand nombre d'espèces chimiques contenant une ou des liaisons peptidiques (un des réactifs a été préalablement modifié par l'un des étudiants son unique groupement acide carboxylique $-\text{COOH}$ a été méthylé pour former le groupement ester $-\text{COOCH}_3$).

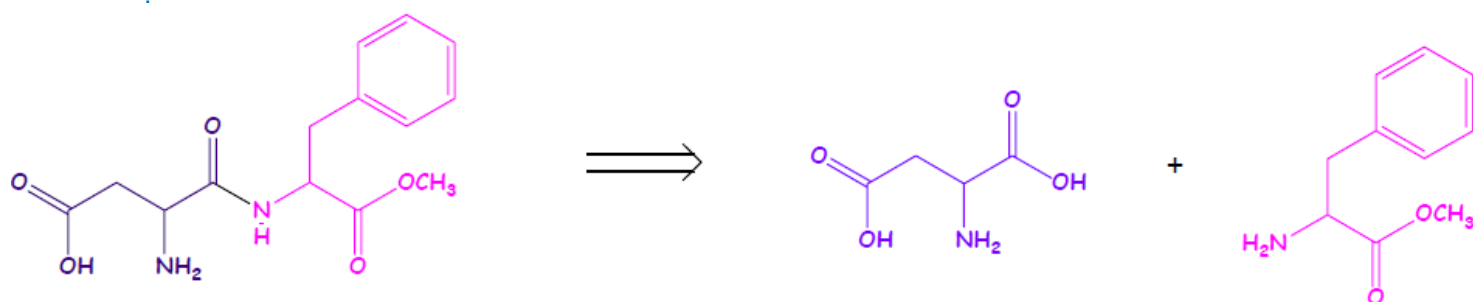
Quelques structures parmi celles obtenues lors de la synthèse ont été identifiées et reproduites ci-dessous :



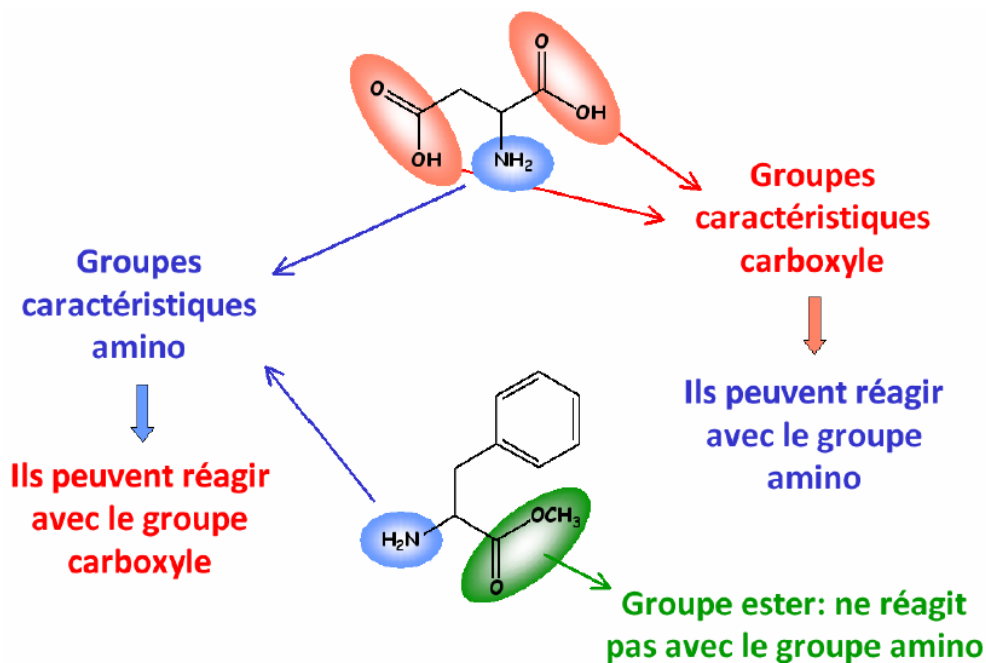
Très déçus par de tels résultats, ils poussent leurs recherches en modifiant le protocole. En effet, la banque de réactions du **document 2** permet de les remotiver temporairement en leur offrant de nouvelles pistes de réflexion et d'investigation...

À partir de la situation concrète qui vous est présentée ci-dessus et suite à l'analyse des **documents 1** et **2** mis à votre disposition, proposer dans l'ordre :

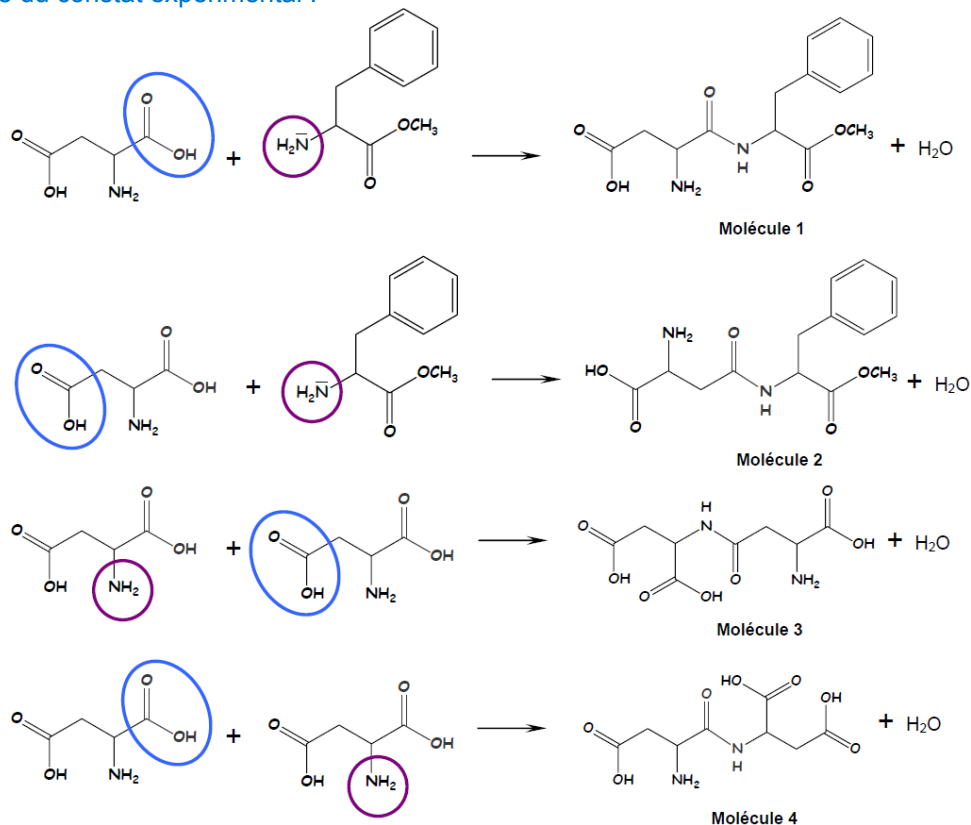
1. Le motif de leur déception et une explication argumentée expliquant l'existence de ces molécules à la fin de la première synthèse.
 - À partir des **documents 1 et 2** (réaction 3), l'élève peut facilement procéder à une analyse rétrosynthétique de la molécule d'aspartame pour trouver les acides α -aminés initialement utilisés pour la formation de l'aspartame (sachant que l'un des acides aminés a été préalablement méthylé par l'étudiant) :



- L'analyse du brut réactionnel et du **document 2**, permet à l'élève de se confronter à la réactivité des différents groupes caractéristiques et au problème lié à l'usage des composés polyfonctionnels.

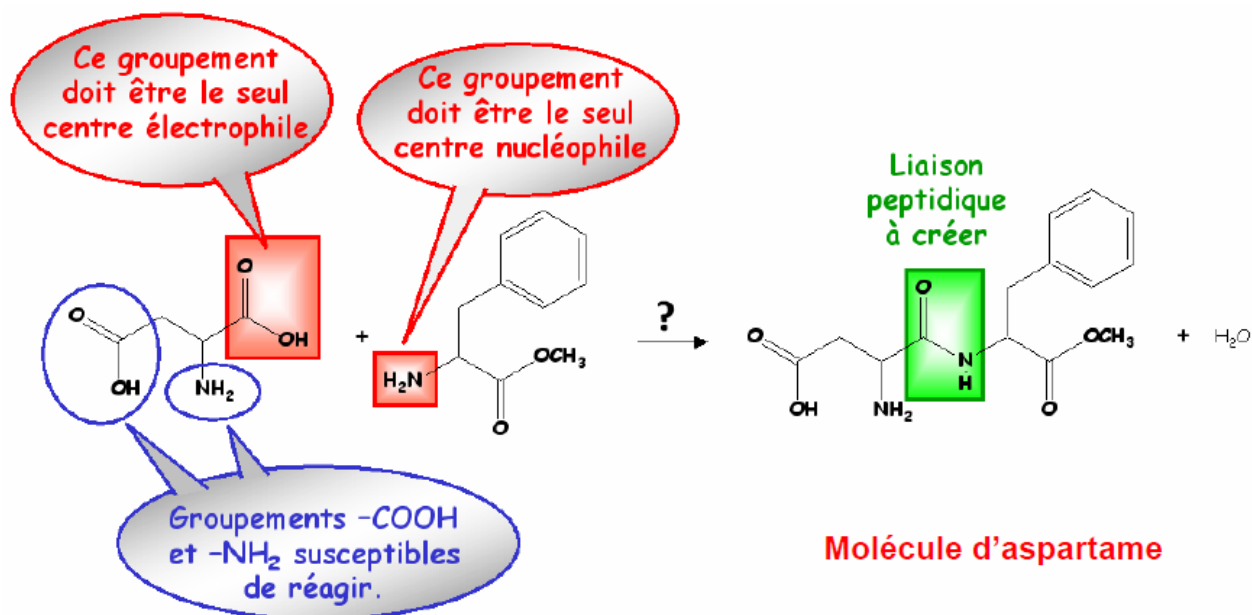


À l'échelle microscopique, le hasard des chocs efficaces conduit à un mélange complexe de dipeptides dans des séquences variées ce qui permet de justifier l'existence des 4 molécules proposées. Le professeur peut demander aux élèves d'écrire les équations associées à ces couplages afin de rendre compte du constat expérimental :

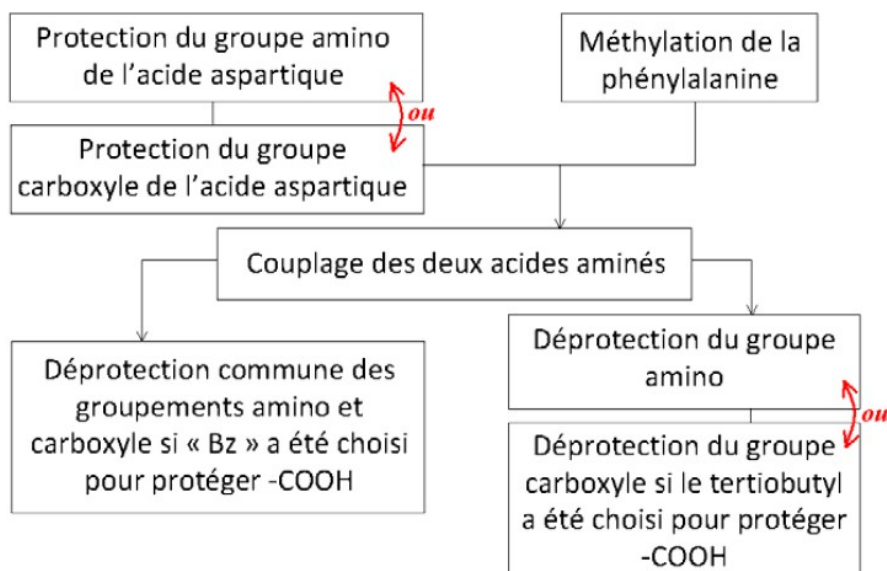


2. Une formulation claire de la problématique à laquelle Line et Maxime doivent faire face et qui a motivé l'adaptation du protocole pour y répondre.

- Problématique possible que peuvent énoncer les élèves :

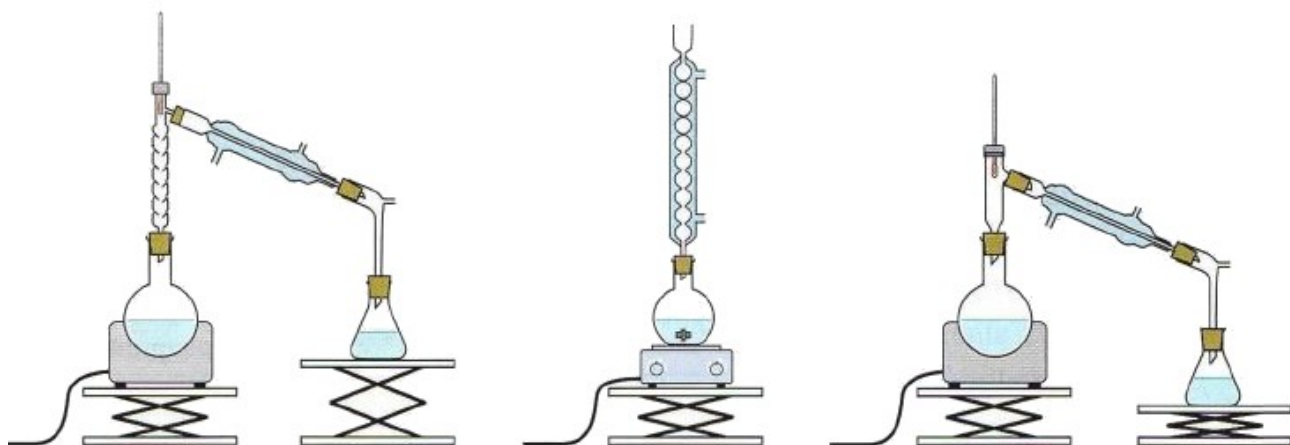
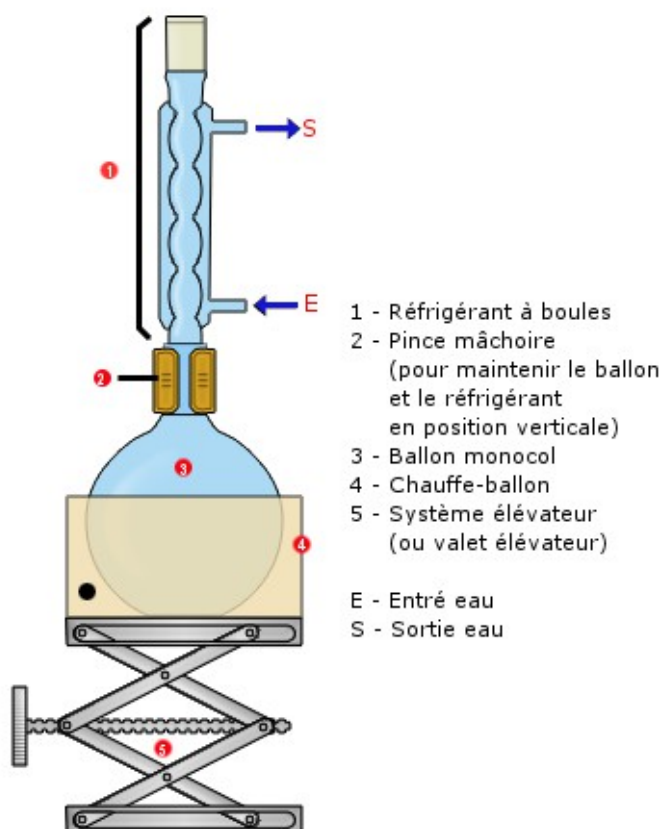


Lorsque la molécule est polyfonctionnelle et que plusieurs réactions sont en compétition, comment le chimiste arrive-t-il à privilégier un site spécifique de la molécule plutôt qu'un autre ? Le schéma de synthèse attendu par les élèves est donné ci-dessous. Il tient compte uniquement de leurs connaissances et des informations qu'ils peuvent extraire du document 2.



Seule la démarche de « protection-déprotection » est attendue ici.

3. Une suite de réactions possibles « sur le papier » permettant d'obtenir uniquement la molécule d'aspartame.
 - Dans la deuxième partie, l'élève analyse la voie de synthèse réellement réalisable au laboratoire. Il est pour cela amené à effectuer une analyse critique de l'enchaînement des différentes étapes et du choix des groupes protecteurs. A ce sujet, on notera que :
 - le groupe protecteur « $-Bn$ » a le mérite, contrairement au groupement tertibutyle, d'être enlevé de la molécule dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour déprotéger le groupe amino (*dihydrogénation*) : on économise ainsi une étape de synthèse ce qui ne fait pas baisser le rendement global ;
 - la méthylation après le couplage aurait rajouté deux étapes supplémentaires : une protection suivie d'une déprotection du groupe carboxyle de la phénylalanine (baisse du rendement). La fin de la partie 2 de l'activité permet à l'élève de représenter les quatre stéréoisomères et de mettre en avant la haute sélectivité de l'enzyme utilisée (1 seul est effectivement obtenu). Il réinvestit ainsi ses connaissances sur la catalyse enzymatique et illustre son principal intérêt dans le domaine industriel.



SYNTHÉTISER DES MOLÉCULES, FABRIQUER DE NOUVEAUX MATÉRIAUX

I. Stratégie de la synthèse organique

TD : Analyse de synthèses de la cyclohexanone

Compétences exigibles :

Effectuer une analyse critique de protocoles expérimentaux pour identifier les espèces mises en jeu, leurs quantités et les paramètres expérimentaux. Justifier le choix des techniques de synthèse et d'analyse utilisées.

Comparer les avantages et les inconvénients de deux protocoles.

Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis.

Principe

Le but de cette activité est d'étudier deux protocoles de synthèse de la cyclohexanone (**document 1** et **document 2**) et d'en faire une analyse critique.

Document 1 : Synthèse de la cyclohexanone à l'aide du dichromate de sodium dihydraté

Dissoudre 15,0 g de dichromate de sodium dihydraté dans 25 mL d'acide éthanoïque à chaud dans un erlenmeyer.

Dissoudre 15,0 g de cyclohexanol dans 10 mL d'acide éthanoïque dans un erlenmeyer de 250 mL.

Refroidir les deux erlenmeyers à 15°C puis mélanger les deux solutions, en rinçant avec un peu d'acide éthanoïque.

Laisser le mélange se réchauffer pour que la réaction démarre.

Maintenir la température à 60°C pendant 15 minutes, puis à 65°C pendant 20 minutes.

Lorsque la température baisse, attendre encore 5 minutes puis verser le mélange dans un ballon de 500 ml que l'on installera pour une hydrodistillation. Rincer l'erlenmeyer avec 100 mL d'eau puis les ajouter dans le ballon.

Poursuivre l'hydrodistillation 10 minutes après la disparition des gouttes huileuses.

Ajouter au distillat 0,2 g de chlorure de sodium par millilitre d'eau. Dissoudre en remuant.

Ajouter 25 mL d'éther, décantier.

Laver la phase organique avec 25 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10 %.

~~Laver avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre.~~

~~Distiller l'éther puis la cyclohexanone.~~

On obtient 8,8 g de cyclohexanone.

Document 2 : Synthèse de la cyclohexanone à l'aide de l'eau de Javel

Dans un tricol de 500 mL équipé d'une agitation, d'un réfrigérant surmonté d'un piège à vapeurs de dichlore, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, dissoudre 10,0 g de cyclohexanol dans 25 mL d'acide acétique.

Refroidir à 15 °C.

Placer dans l'ampoule de coulée 100 mL d'eau de Javel concentrée commerciale à 36° chlorométrique.

Ajouter goutte à goutte l'eau de Javel en surveillant la température du mélange réactionnel, qui doit être maintenue entre 40 °C et 45 °C, sur une durée de 20 minutes.

Quand l'addition est terminée le mélange réactionnel est jaune-verdâtre, sinon rajouter de l'eau de Javel.

Agiter pendant 10 minutes à température ambiante. Faire un test au papier iodoamidonné.

Ajouter une solution saturée d'hydrogénosulfite de sodium jusqu'à ce que le mélange devienne juste incolore et donne un test négatif au papier iodoamidonné.

Ajouter une solution concentrée d'hydroxyde de sodium. Vérifier que le pH soit voisin de 6.

Ajouter 100 mL d'eau dans le tricol puis transvaser le mélange dans un ballon de 500 mL que l'on installera pour une hydrodistillation. Poursuivre l'hydrodistillation 10 minutes après la disparition des gouttes huileuses

Saturer le distillat à l'aide de chlorure de sodium. Agiter pendant 5 minutes.













Transférer dans une ampoule à décanter (en filtrant si nécessaire).


Extraire la phase aqueuse avec au total 60 mL d'éther diéthylique. Regrouper les phases organiques.

Sécher la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre. Distiller l'éther puis la cyclohexanone.

On obtient 5,9 g de cyclohexanone.

Document 3 : Données sur les espèces chimiques utilisées

Produit, prix indicatif	Données physico-chimiques	Sécurité
Cyclohexanol 37 € pour 1 L	$M = 100,2 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_f = 23 \text{ °C}$ $T_{eb} = 161 \text{ °C}$ $d = 0,9624$ insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther	 Attention H302 ; H315 ; H332 ; H335 P261
Eau de Javel à 36° chlorométrique (mélange de chlorure et d'hypochlorite de sodium en milieu basique) 1 € pour 1 L	$M = 74,4 \text{ g.mol}^{-1}$	  Danger H314 ; H400 P273 ; P280 ; P305 + P351 + P338 ; P310
Acide éthanoïque (Acide acétique) 42 € pour 1 L	$M = 60,1 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_f = 17 \text{ °C}$ $T_{eb} = 118 \text{ °C}$ $d = 1,0491$ très soluble dans l'eau	  Danger H226 ; H314 P280 ; P305 + P351 + P338 ; P310
Éther diéthylique (éthoxyéthane) 65 € pour 1 L	$M = 74,1 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_f = -116 \text{ °C}$ $T_{eb} = 35 \text{ °C}$ $d = 0,7000$	  Danger H224 ; H302 ; H336 P210 ; P261
Sulfate de sodium anhydre 31 € pour 1 kg		
Hydrogénosulfite de sodium (solide) 150 € pour 1 kg	$M = 104,1 \text{ g.mol}^{-1}$	  Danger H302 ; H318 P280 ; P305 + P351 + P338
Hydroxyde de sodium 30% 69 € pour 2,5 kg de pastilles d'hydroxyde de sodium avec une pureté de 97 %	$M = 40,0 \text{ g.mol}^{-1}$ $d = 1,33$	 Danger H314 P280 ; P305 + P351 + P338 ; P310
Cyclohexanone 31 € pour 500 mL	$M = 98,1 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_f = -16 \text{ °C}$ $T_{eb} = 155 \text{ °C}$ $d = 0,9460$ peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éther	  Attention H226 ; H332

Produit, prix indicatif	Données physico-chimiques	Sécurité
Dichromate de sodium dihydraté 52 € pour 1 kg	$M = 298,0 \text{ g.mol}^{-1}$	 <p>Danger H272 ; H301 ; H312 ; H314 ; H317 ; H330 ; H334 ; H340 ; H350 ; H360 ; H372 ; H410 P201 ; P220 ; P260 ; P273 ; P280 ; P284</p>

Document 4 : Mentions de danger

Code	Explications
H224	Liquide et vapeurs extrêmement inflammables
H226	Liquide et vapeurs inflammables
H272	Peut aggraver un incendie ; comburant
H301	Toxique en cas d'ingestion
H302	Nocif en cas d'ingestion
H312	Nocif par contact cutané
H314	Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves
H315	Provoque une irritation cutanée
H317	Peut provoquer une allergie cutanée
H318	Provoque des lésions oculaires graves
H330	Mortel par inhalation
H332	Nocif par inhalation
H334	Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation
H335	Peut irriter les voies respiratoires
H336	Peut provoquer somnolence ou vertiges
H340	Peut induire des anomalies génétiques
H350	Peut provoquer le cancer
H360	Peut nuire à la fertilité ou au fœtus
H372	Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
H400	Très toxique pour les organismes aquatiques
H410	Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Document 5 : Conseils de prudence

Code	Explications
P201	Se procurer les instructions avant utilisation
P210	Tenir à l'écart de la chaleur/des étincelles/des flammes nues/des surfaces chaudes. Ne pas fumer
P220	Tenir/stocker à l'écart des vêtements/.../matières combustibles
P260	Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols
P261	Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols
P273	Éviter le rejet dans l'environnement
P280	Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage
P284	Porter un équipement de protection respiratoire
P310	Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin
P305 + P351 + P338	EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer

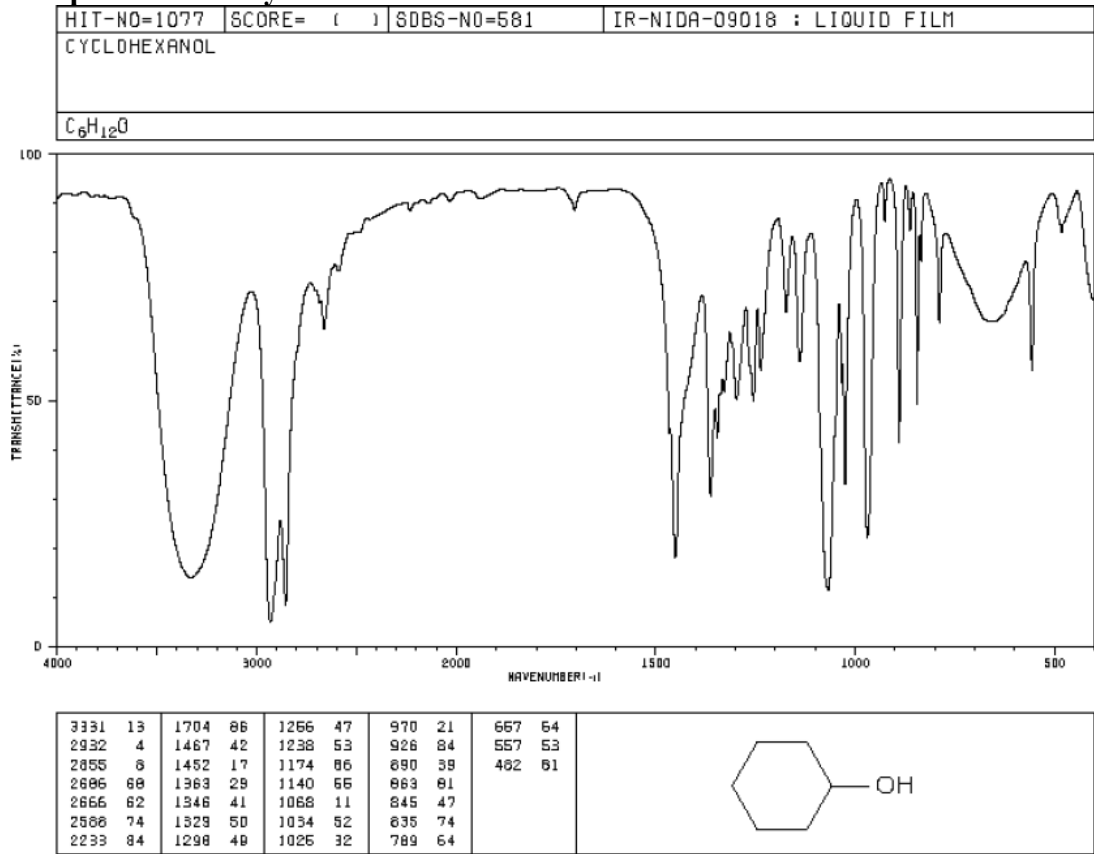
Document 6 : Domaines de déplacements chimiques de divers protons.

Type de proton	δ en ppm
-CH ₂ -	0,8-1,6
-CH-O-	3,2-3,6
-CH ₂ -C=O	2,1-2,6
R-OH	0,5-5,5

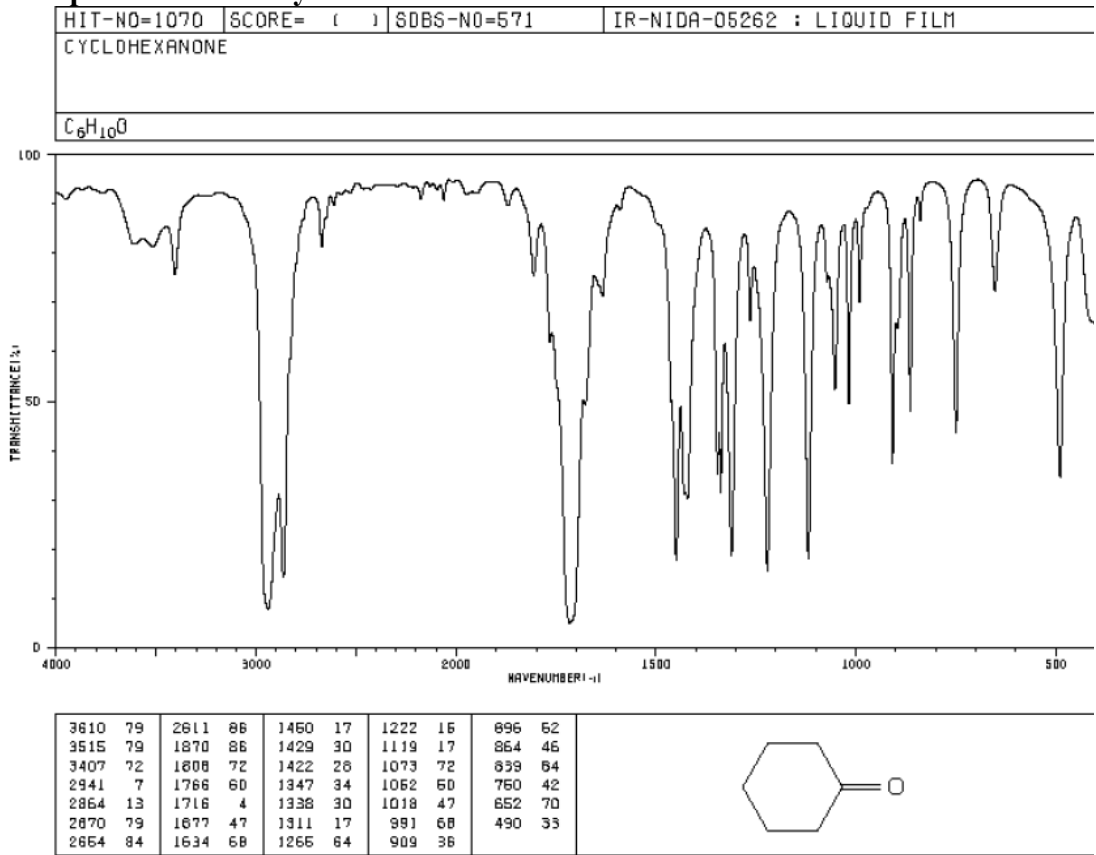
Document 7 : Table des nombres d'onde

Liaison	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité F : fort ; m : moyen ; f : faible
O-H alcool libre	3590-3650	F (fine)
O-H alcool lié	3200-3600	F (large)
C-H	2850-2970	F
C=O aldéhyde et cétone	1700-1740	F
C-H	1430-1470	F
C-H (CH ₃)	1370-1390	F ; 2 bandes
O-H	1260-1410	F
C-OH (alcools)	1010-1200	
C-C	1000-1250	F

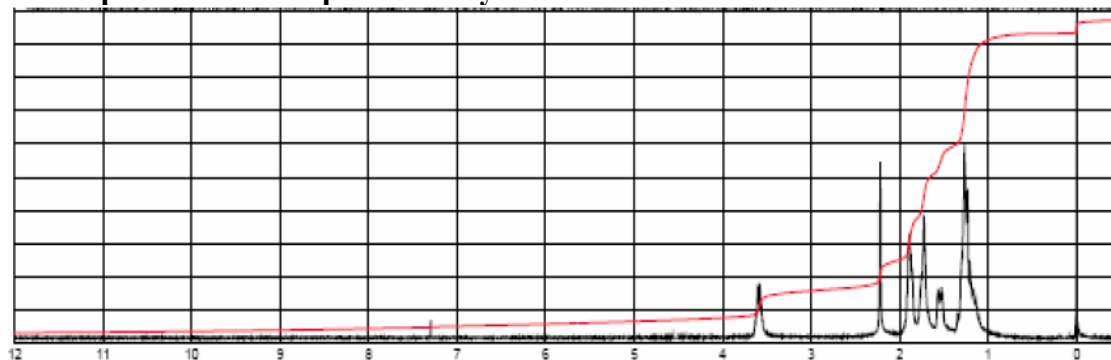
Document 8 : Spectre IR du cyclohexanol



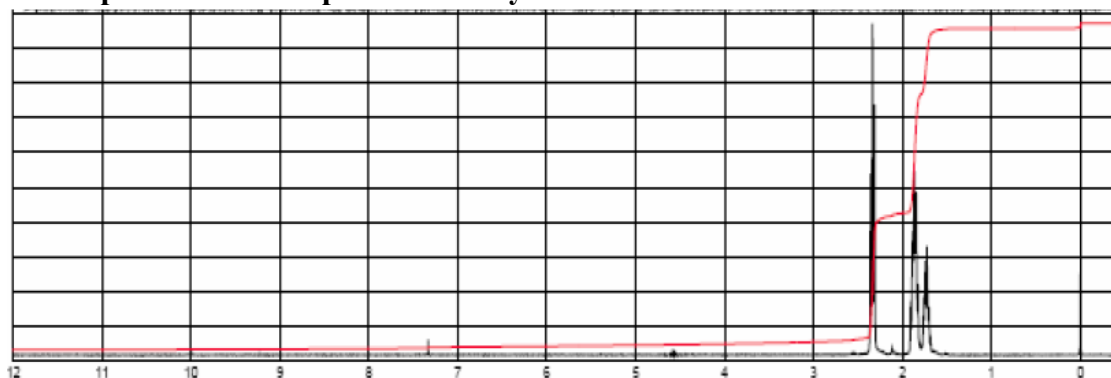
Document 9 : Spectre IR de la cyclohexanone



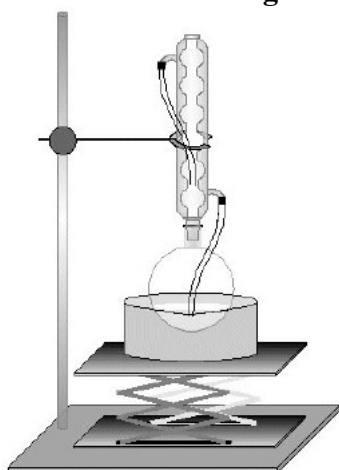
Document 10 : Spectre RMN du proton du cyclohexanol



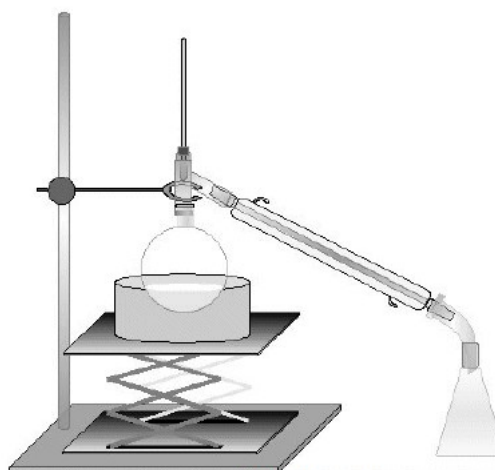
Document 11 : Spectre RMN du proton de la cyclohexanone



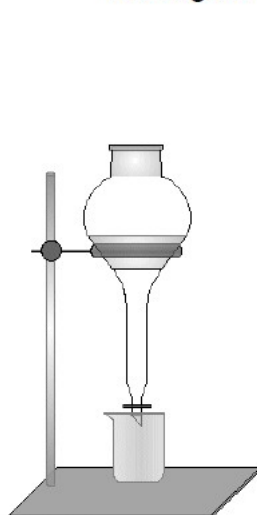
Document 12 : Différents montages utilisés en chimie organique



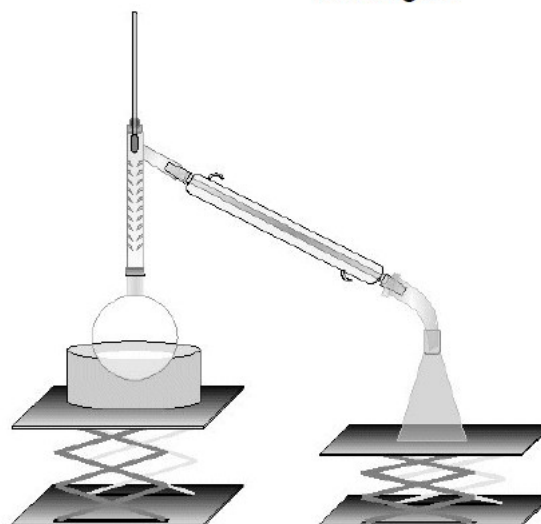
Montage a



Montage b



Montage c



Montage d

Travail à effectuer

4. Comparer les deux protocoles de synthèse de la cyclohexanone selon les critères suivant. :

A l'aide du dichromate de sodium dihydraté	A l'aide de l'eau de Javel
Identification des réactifs, du solvant, du catalyseur, des produits	
<p>L'équation qui modélise la réaction d'oxydoréduction est :</p> $3 \text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}_{(\text{aq})} + \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}{}_{(\text{aq})} + 8 \text{CH}_3\text{COOH}_{(\text{aq})} \rightarrow 3 \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_{(\text{aq})} + 2\text{Cr}^{3+}{}_{(\text{aq})} + 7 \text{H}_2\text{O}_{(\ell)} + 8 \text{CH}_3\text{COO}^-{}_{(\text{aq})}$	<p>L'équation de la réaction est :</p> $\text{ClO}^-{}_{(\text{aq})} + \text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}_{(\text{aq})} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_{(\text{aq})} + \text{H}_2\text{O}_{(\ell)} + \text{Cl}^-{}_{(\text{aq})}$
Détermination des quantités des espèces mises en jeu, du réactif limitant	
<p>Il est possible de déterminer la quantité de matière de chaque réactif afin de trouver le réactif limitant. La quantité de matière d'acide éthanóïque est approximative car le protocole utilisé préconise de rincer l'un des erlenmeyer avec un peu de cet acide.</p> <ul style="list-style-type: none"> $n_{\text{cyclohexanol}} = \frac{m_{\text{cyclohexanol}}}{M_{\text{cyclohexanol}}} = \frac{15,0}{100,2} = 1,50 \cdot 10^{-1} \text{ mol}$ $n_{\text{dichromate}} = \frac{m_{\text{dichromate}}}{M_{\text{dichromate}}} = \frac{15,0}{298,0} = 5,03 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$ $n_{\text{acide}} = \frac{\rho_{\text{acide}} \times V_{\text{acide}}}{M_{\text{acide}}} = \frac{1,0491 \times 35}{60,1} = 6,1 \cdot 10^{-1} \text{ mol}$ $n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}} = \frac{m_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}}}{M_{\text{cyclohexanone}}} = \frac{8,8}{98,1} = 9,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$ 	<p>La quantité de matière de chaque réactif est :</p> <ul style="list-style-type: none"> $n_{\text{cyclohexanol}} = \frac{m_{\text{cyclohexanol}}}{M_{\text{cyclohexanol}}} = \frac{10,0}{100,2} = 9,98 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$ <p>1 L de solution à 1° chlorométrique libère 1 L de dichlore gazeux dans les conditions normales de température et de pression. Dans ces conditions le volume molaire du gaz est de $V_m = 22,4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$. Une eau de Javel (mélange stœchiométrique d'ions hypochlorite et d'ions chlorure) concentrée commerciale à 36° chlorométrique a donc une concentration de :</p> $C_{\text{eau de Javel}} = \frac{36}{22,4} = 1,6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <p>La quantité de matière d'ions $\text{ClO}^-{}_{(\text{aq})}$ est donc de :</p> <ul style="list-style-type: none"> $n_{\text{ClO}^-} = C_{\text{eau de Javel}} \times V_{\text{eau de Javel}} = 1,6 \times 0,100 = 1,6 \cdot 10^{-1} \text{ mol}$ $n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}} = \frac{m_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}}}{M_{\text{cyclohexanone}}} = \frac{5,9}{98,1} = 6,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$
Choix des paramètres expérimentaux : température, solvant, durée de la réaction, pH	
Choix du montage, de la technique de purification, de l'analyse du produit	
Calcul de rendement	
<p>Dans des conditions stœchiométriques, on a :</p> $\frac{n_{\text{cyclohexanol}}}{3} = n_{\text{dichromate}} = \frac{n_{\text{acide}}}{8}$ <p>On s'aperçoit que le cyclohexanol joue le rôle de réactif limitant. L'acide éthanóïque est introduit en excès et il joue aussi le rôle de solvant de réaction car il sert à dissoudre les deux réactifs. La quantité maximale de cyclohexanone formée est de :</p> $n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{maximale}} = n_{\text{cyclohexanol}}^{\text{initiale}} = 1,50 \cdot 10^{-1} \text{ mol}$ <p>Le rendement est donc de :</p> $\eta = 100 \times \frac{n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}}}{n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{maximale}}} = 100 \times \frac{9,0 \cdot 10^{-2}}{1,50 \cdot 10^{-1}} = 60 \%$	<p>Dans des conditions stœchiométriques on a : $n_{\text{cyclohexanol}} = n_{\text{ClO}^-}$</p> <p>Le cyclohexanol est donc le réactif limitant. L'acide éthanóïque sert de solvant ainsi que l'eau issue de la solution d'eau de Javel.</p> <p>La quantité maximale de cyclohexanone formée est de :</p> $n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{maximale}} = n_{\text{cyclohexanol}}^{\text{initiale}} = 9,98 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$ <p>Le rendement est donc de :</p> $\eta = 100 \times \frac{n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{obtenue}}}{n_{\text{cyclohexanone}}^{\text{maximale}}} = 100 \times \frac{6,0 \cdot 10^{-2}}{9,98 \cdot 10^{-2}} = 60 \%$
<p><u>Compléments :</u></p> <p>L'ion hydrogénosulfite $\text{HSO}_3^-{}_{(\text{aq})}$ réagit avec l'excès d'ions hypochlorite $\text{ClO}^-{}_{(\text{aq})}$. L'équation associée à cette réaction est : $\text{ClO}^-{}_{(\text{aq})} + \text{HSO}_3^-{}_{(\text{aq})} \rightarrow \text{HSO}_4^-{}_{(\text{aq})} + \text{Cl}^-{}_{(\text{aq})}$</p>	

Le papier iodoamidoné contient de l'iodure de potassium qui peut être oxydé en diiode s'il reste des traces d'ions hypochlorite. Le diiode forme ensuite un complexe bleu - violet en présence de l'amidon présent sur le papier.	
Aspects liés à la sécurité	
Coûts	

Quel protocole vous paraît le plus approprié dans le cadre d'un établissement scolaire ? Donner vos arguments.

5. Pour chacun des spectres IR et RMN, identifier la structure moléculaire du cyclohexanol et de la cyclohexanone.

Les spectres IR

On observe, sur le spectre IR du **document 8** relatif au cyclohexanol, une large bande caractéristique de l'alcool à 3331 cm^{-1} qui correspond à la bande du groupe hydroxyle (-OH) en présence de liaisons hydrogène. Le spectre IR du **document 9**, relatif à la cyclohexanone, comporte une bande intense caractéristique de la cétone à 1716 cm^{-1} correspondant au groupe caractéristique carbonyle, C=O.

Les spectres RMN du proton

On observe, sur le spectre RMN du proton du **document 10** relatif au cyclohexanol, un singulet à 3,6 ppm, associé à 1H sur la courbe d'intégration, correspondant au proton du groupe CH. Le singulet à 2,2 ppm, associé à 1H sur la courbe d'intégration, correspond au proton du groupe OH. Enfin, le massif compris entre 1,2 et 1,9 ppm, associé à 10 H sur la courbe d'intégration, correspond aux protons des groupes CH_2 .

Le spectre RMN du proton du **document 11**, relatif à la cyclohexanone, comporte un singulet apparent à 2,3 ppm associé à 4 H et qui correspond aux deux groupes CH_2 à proximité du groupe carbonyle C=O. Le massif compris entre 1,7 et 1,9 ppm, associé à 6 H, correspond aux autres groupes CH_2 .

6. Pour chacun des montages du **document 12**, compléter le nom du montage et les légendes du matériel.
- Montage à reflux
 - Hydrodistillation
 - Décantation
 - Distillation fractionnée

II. Sélectivité en chimie organique

TD : Synthèse d'un édulcorant

Compétences exigibles :

Extraire et exploiter des informations sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs et sur la protection d'une fonction dans le cas de la synthèse peptidique pour mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction.

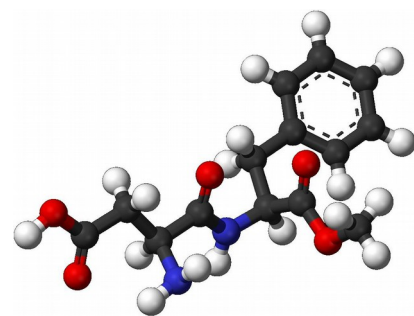
Principe

À l'aide de vos connaissances portant sur la réaction chimique et les groupes caractéristiques, vous serez amené, à partir d'une banque de réactions, à définir un schéma de synthèse possible d'une molécule en prenant en compte les étapes de protection/déprotection de certaines fonctions réactives.

Document 1 : L'aspartame

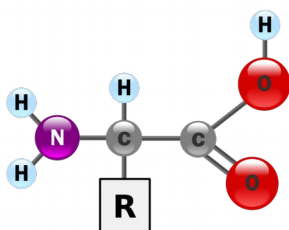
Le 3-amino-4-[1-benzyl-2-[méthoxy-2-oxoéthyl]amino]-4-oxobutanoïque, plus connu sous le nom « aspartame » est un édulcorant artificiel découvert en 1965.

Il a un pouvoir sucrant environ 200 fois supérieur à celui du saccharose et est utilisé pour édulcorer les boissons, les bonbons et aliments à faible apport calorique ainsi que les médicaments. On retrouve également cette espèce chimique dans les sucrettes à café se substituant au saccharose. Cet additif alimentaire est utilisé dans un grand nombre de produits et autorisé dans de nombreux pays. Il est référencé dans l'union européenne par le code E951.



Document 2 : Les acides α-aminés naturels les plus courants

Les acides aminés sont des molécules possédant un groupe carboxyle et un groupe amino. Ceux que l'on rencontre le plus fréquemment dans la nature sont les acides α-aminés qui répondent à la formule générale (représentation schématique sans tenir compte de l'état de ionisation) :



Le groupe **-R** permet de différencier l'acide α-aminé et est donné dans le tableau ci-contre.

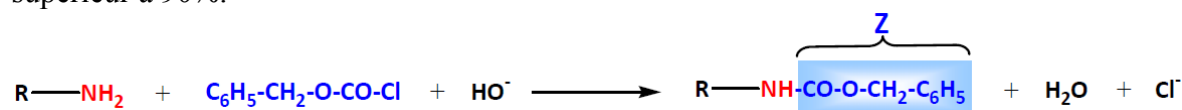
Le code est l'abréviation usuelle avec laquelle on les désigne.

Nom	Code	- R	Nom	Code	- R
Glycine	Gly	- H	Asparagine	Asn	$\text{—CH}_2\text{—C(=O)—NH}_2$
Alanine	Ala	- CH ₃	Glutamine	Gln	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—NH}_2$
Valine	Val	$\text{—CH(CH}_3)_2$	Lysine	Lys	$\text{—CH}_2\text{—(CH}_2)_4\text{—NH}_2$
Leucine	Leu	$\text{—CH}_2\text{—CH(CH}_3)_2$	Arginine	Arg	$\text{—CH}_2\text{—(CH}_2)_3\text{—NH—C(=NH)—NH}_2$
Isoleucine	Ile	$\text{—CH(CH}_3)_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	Tryptophane	Trp	
Phénylalanine	Phe	$\text{—CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5$	Histidine	His	
Proline	Pro	 Structure entière	Cystéine	Cys	$\text{—CH}_2\text{—SH}$
Sérine	Ser	$\text{—CH}_2\text{—OH}$	Méthionine	Met	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—SCH}_3$
Thréonine	Thr	$\text{—CH(CH}_3)_2\text{—OH}$	Acide aspartique	Asp	$\text{—CH}_2\text{—COOH}$
Tyrosine	Tyr	$\text{—CH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—OH}$	Acide glutamique	Glu	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$

Document 3 : Quelques réactions chimiques et leurs caractéristiques

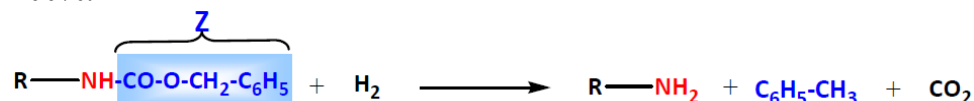
Réaction 1 :

Le groupement NH_2 (l'atome d'azote est un site donneur d'un doublet d'électrons, appelé aussi site nucléophile) peut réagir avec un accepteur d'un doublet d'électrons (site électrophile). Par contre, l'espèce formée au cours de cette réaction (R-NH-Z) n'est plus nucléophile ! Cette transformation peut être considérée comme totale. Le rendement est supérieur à 90%.



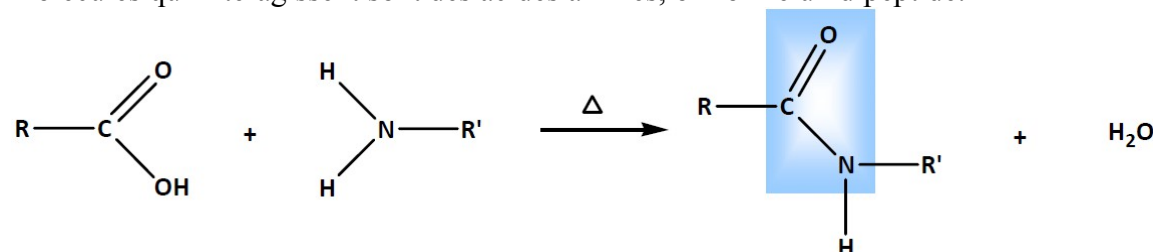
Réaction 2 :

Cette réaction a lieu sous catalyse hétérogène en utilisant du palladium déposé sur du carbone. La transformation est totale et s'accompagne de la libération d'un gaz et de toluène. Le rendement est proche de 100%.



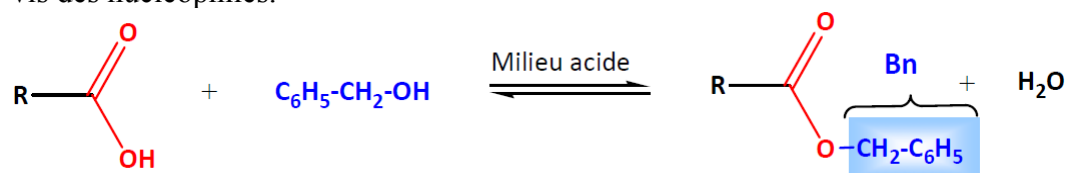
Réaction 3 :

La zone encadrée dans la molécule ci-dessus, est un exemple de groupe caractéristique amide formé entre le groupe caractéristique carboxyle d'une molécule et le groupe amino d'une autre molécule. Lorsque les deux molécules qui interagissent sont des acides aminés, on forme un dipeptide.



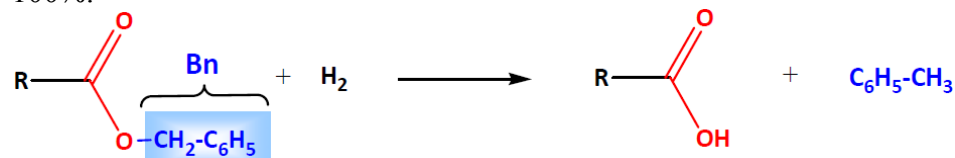
Réaction 4 :

C'est une réaction d'estérification. L'eau est éliminée au fur et à mesure de sa formation ce qui déplace l'équilibre dans le sens de la formation de l'ester benzylique (RCOO-Bn). Dans ce cas là, le rendement est élevé. La substitution de l'hydrogène par le groupement nommé Bn rend l'ester benzylique peu réactif vis à vis des nucléophiles.



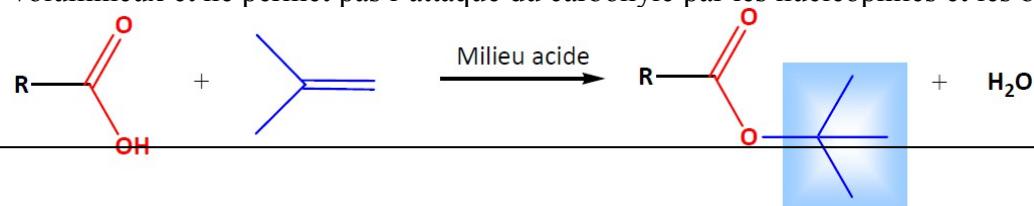
Réaction 5 :

Cette réaction a lieu sous catalyse hétérogène en utilisant du palladium déposé sur du carbone. La transformation est totale et s'accompagne de la libération d'un gaz et de toluène. Le rendement est proche de 100%.



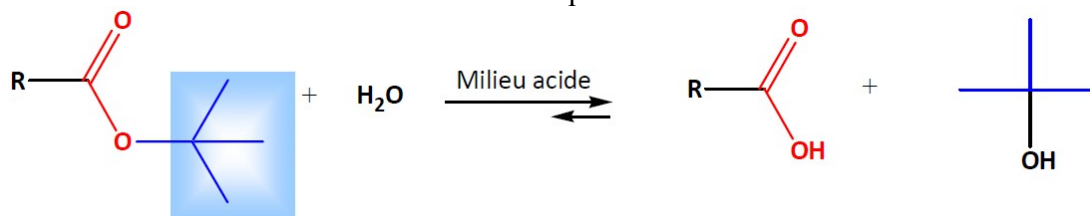
Réaction 6 :

Le rendement d'une telle réaction est généralement supérieur à 90%. Le groupement encadré est très volumineux et ne permet pas l'attaque du carbonyle par les nucléophiles et les bases.



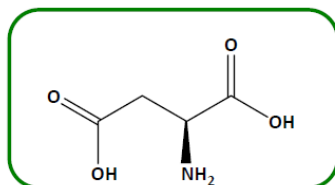
Réaction 7 :

Cette réaction a un très bon rendement lorsqu'on utilise un excès d'eau.

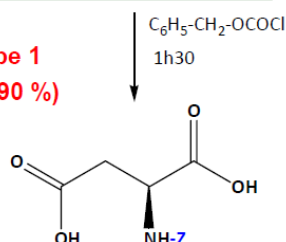


Document 4 : Un schéma de synthèse (en laboratoire de chimie) de l'aspartame

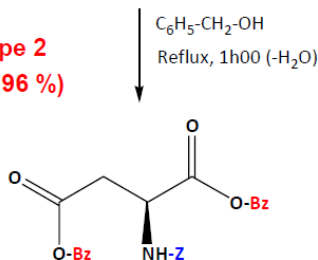
Acide aspartique



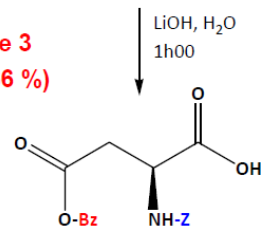
Étape 1
($p_1 = 90\%$)



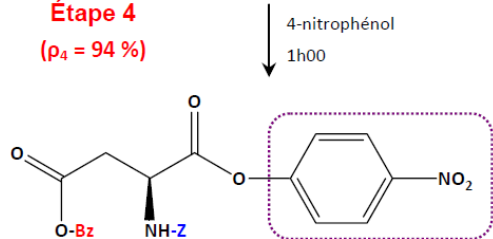
Étape 2
($p_2 = 96\%$)



Étape 3
($p_3 = 66\%$)

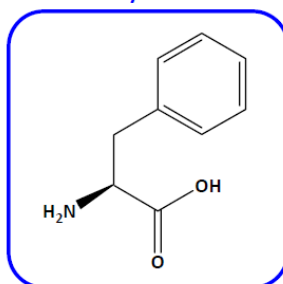


Étape 4
($p_4 = 94\%$)

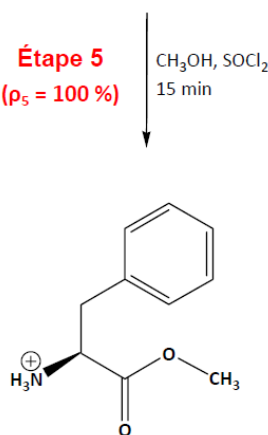


Groupe fixé sur la molécule uniquement pour augmenter le caractère électrophile du groupe carboxyle. L'étape 4 facilite l'étape 6 en « activant » l'ester. Elle permet également de travailler à des températures plus basses ce qui ne dégrade pas le produit synthétisé.

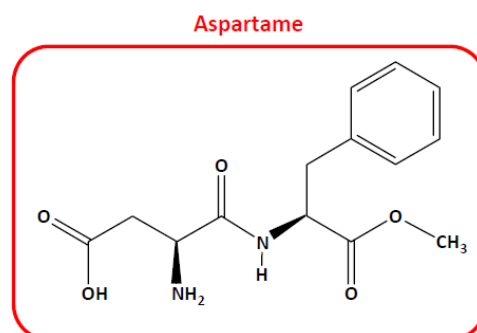
Phénylalanine



Étape 5
($p_5 = 100\%$)

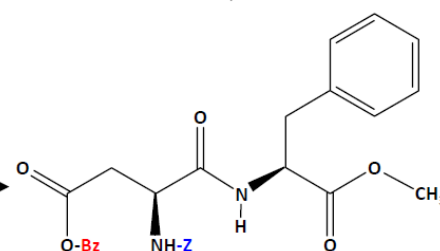


Étape 7
($p_7 = 98\%$)



Étape 6
($p_6 = 100\%$)

Triéthylamine 1h00



Étapes 1 et 2 : étape de protection des groupes $-NH_2$ et $-COOH$. Dans l'étape 2, il n'est pas possible expérimentalement de protéger sélectivement une fonction ester et pas l'autre. Les deux groupements sont donc transformés et protégés.

Étape 3 : Étape de déprotection sélective d'une fonction ester en jouant sur la température.

Étape 4 : augmentation du caractère électrophile de l'ester en prévision du couplage de l'étape 6 : on dit que l'ester est « activé ».

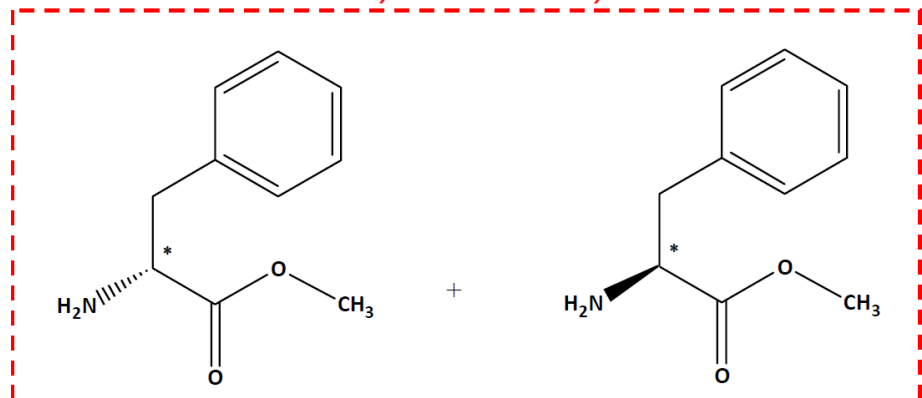
Étape 5 : méthylation de la phénylalanine

Étape 6 : couplage peptidique des deux fragments protégés.

Étape 7 : déprotection des fonctions $-COOH$ et $-NH_2$ par une méthode commune (hydrogénation sur palladium).

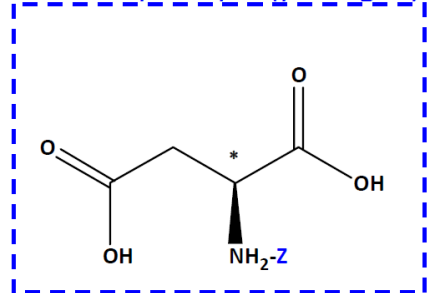
Document 5 : Schéma de synthèse industrielle de l'aspartame

Phénylalanine méthylée

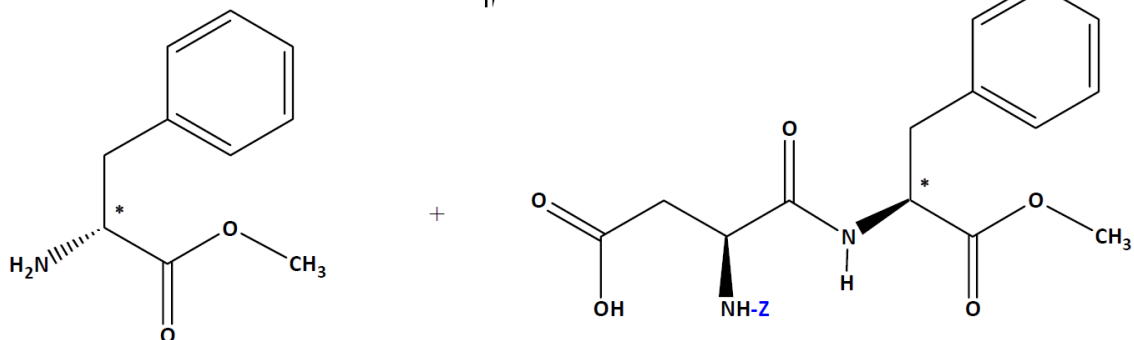
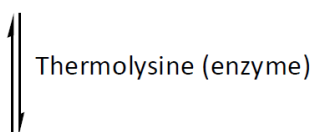


Mélange racémique contenant les deux énantiomères

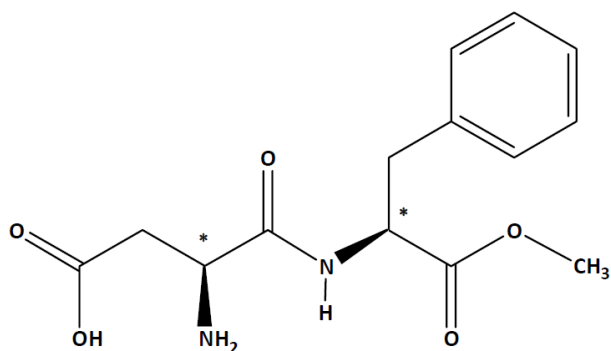
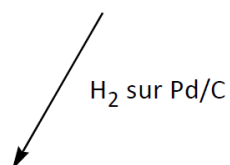
Acide aspartique (protégée)



Forme énantiomériquement pure



Enantiomère non utilisé de la
phénylalanine méthylée présent
initialement dans le mélange

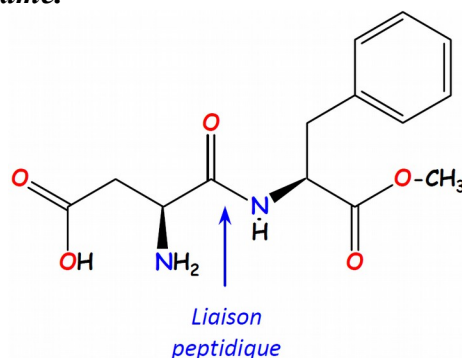


Aspartame

Travail à effectuer

Erreur et réussite : la réalité du travail en laboratoire

Deux étudiants en chimie, tentent de réaliser, au laboratoire, la synthèse d'un dipeptide composé de deux acides α -aminés naturels: **l'aspartame**.



Formule de la molécule d'aspartame 1

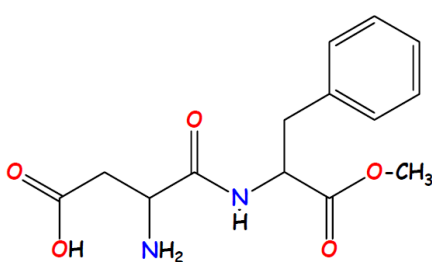
L'analyse du brut réactionnel, obtenu par le binôme, suite à un chauffage à reflux prolongé des deux acides

α -aminés révèle la présence d'un grand nombre d'espèces chimiques contenant une ou des liaisons peptidiques (un des réactifs a été préalablement modifié par l'un des étudiants son unique groupement acide carboxylique

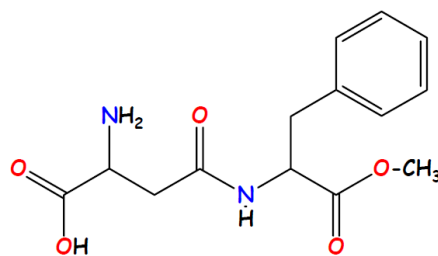
-COOH a été méthylé pour former le groupement ester -COOCH₃).

Quelques structures parmi celles obtenues lors de la synthèse ont été identifiées et reproduites ci-dessous :

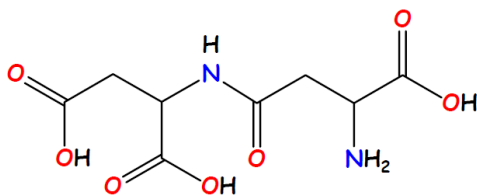
Molécule 1



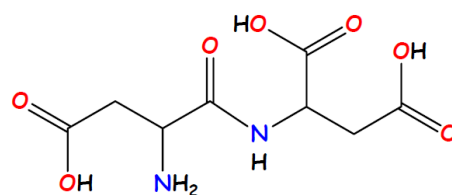
Molécule 2



Molécule 3



Molécule 4

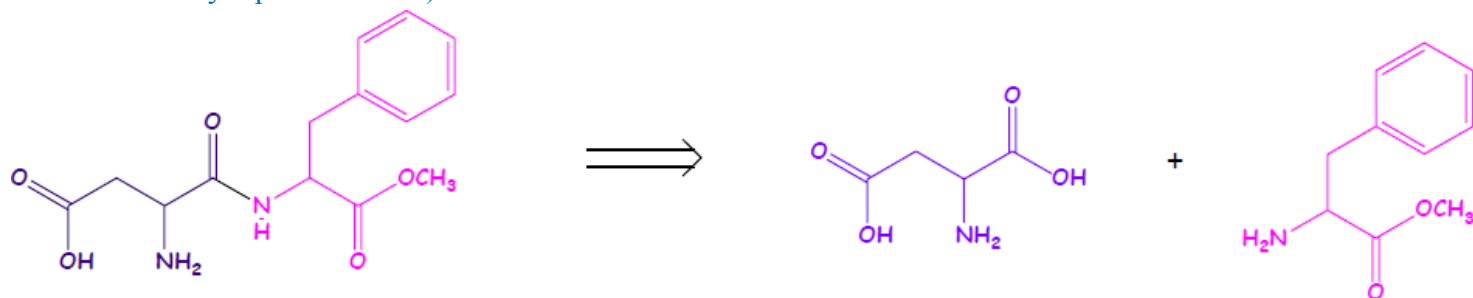


Très déçus par de tels résultats, ils poussent leurs recherches en modifiant le protocole. En effet, la banque de réactions du **document 2** permet de les remotiver temporairement en leur offrant de nouvelles pistes de réflexion et d'investigation...

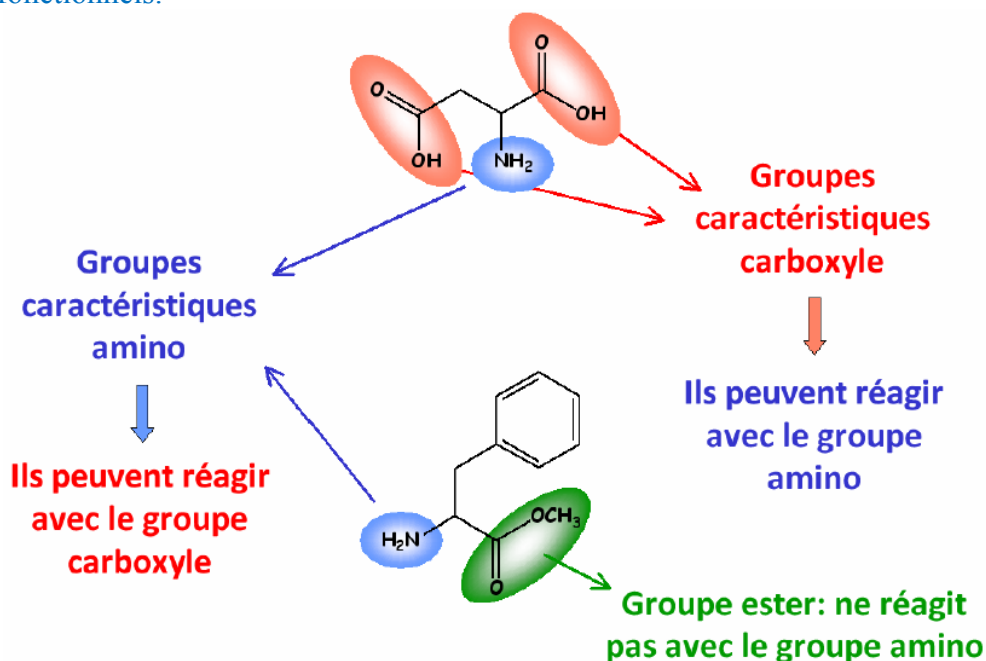
À partir de la situation concrète qui vous est présentée ci-dessus et suite à l'analyse des **documents 1 et 2** mis à votre disposition, proposer dans l'ordre :

- Le motif de leur déception et une explication argumentée expliquant l'existence de ces molécules à la fin de la première synthèse.
- À partir des **documents 1 et 2** (réaction 3), l'élève peut facilement procéder à une analyse rétrosynthétique de la molécule d'aspartame pour trouver les acides α -aminés initialement

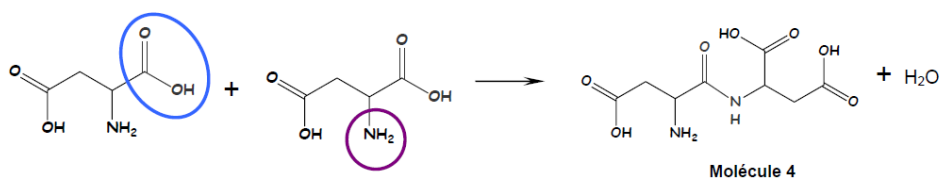
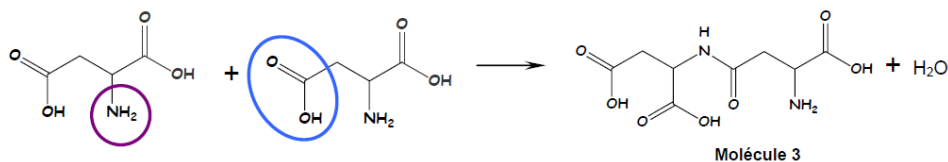
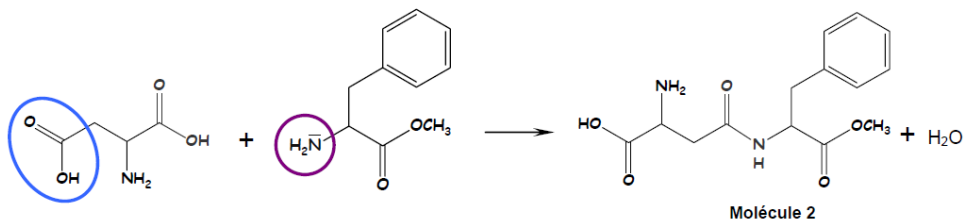
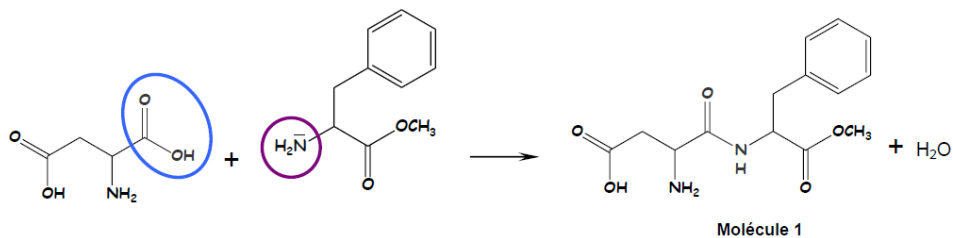
utilisés pour la formation de l'aspartame (sachant que l'un des acides aminés a été préalablement méthylé par l'étudiant) :



- L'analyse du brut réactionnel et du **document 2**, permet à l'élève de se confronter à la réactivité des différents groupes caractéristiques et au problème lié à l'usage des composés polyfonctionnels.

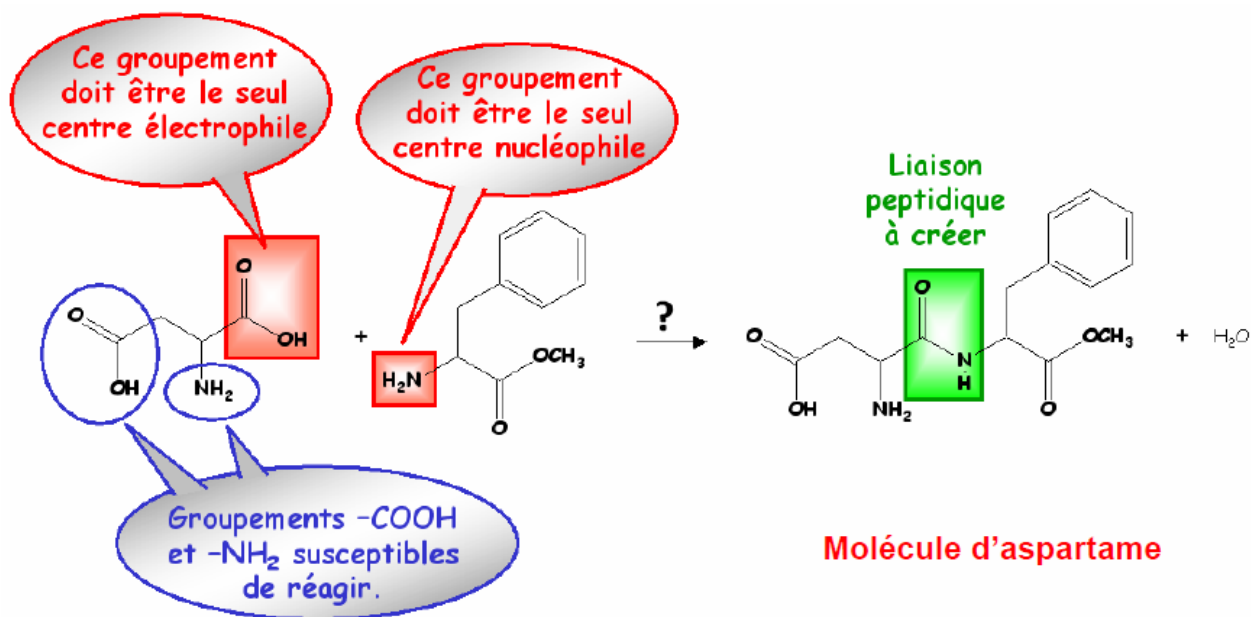


À l'échelle microscopique, le hasard des chocs efficaces conduit à un mélange complexe de dipeptides dans des séquences variées ce qui permet de justifier l'existence des 4 molécules proposées. Le professeur peut demander aux élèves d'écrire les équations associées à ces couplages afin de rendre compte du constat expérimental :

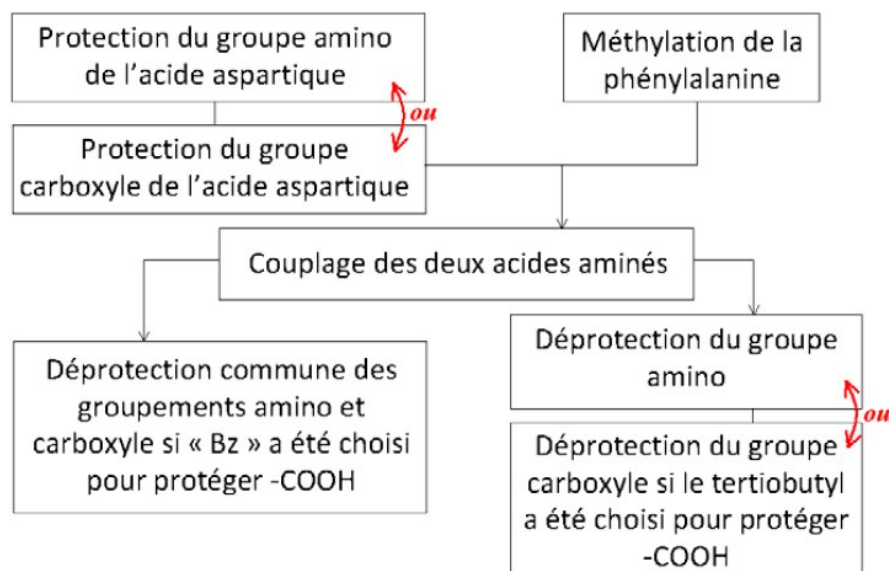


5. Une formulation claire de la problématique à laquelle Line et Maxime doivent faire face et qui a motivé l'adaptation du protocole pour y répondre.

- Problématique possible que peuvent énoncer les élèves :



Lorsque la molécule est polyfonctionnelle et que plusieurs réactions sont en compétition, comment le chimiste arrive-t-il à privilégier un site spécifique de la molécule plutôt qu'un autre ? Le schéma de synthèse attendu par les élèves est donné ci-dessous. Il tient compte uniquement de leurs connaissances et des informations qu'ils peuvent extraire du document 2.



Seule la démarche de « protection-déprotection » est attendue ici.

6. Une suite de réactions possibles « sur le papier » permettant d'obtenir uniquement la molécule d'aspartame.
 - Dans la deuxième partie, l'élève analyse la voie de synthèse réellement réalisable au laboratoire. Il est pour cela amené à effectuer une analyse critique de l'enchaînement des différentes étapes et du choix des groupes protecteurs. A ce sujet, on notera que:
 - le groupe protecteur « -Bn » a le mérite, contrairement au groupement tertiobutyle, d'être enlevé de la molécule dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour déprotéger le groupe amino (*dihydrogénation*): on économise ainsi une étape de synthèse ce qui ne fait pas baisser le rendement global ;
 - la méthylation après le couplage aurait rajouté deux étapes supplémentaires : une protection suivie d'une déprotection du groupe carboxyle de la phénylalanine (baisse du rendement). La fin de la partie 2 de l'activité permet à l'élève de représenter les quatre stéréoisomères et de mettre en avant la haute sélectivité de l'enzyme utilisée (1 seul est effectivement obtenu). Il réinvestit ainsi ses connaissances sur la catalyse enzymatique et illustre son principal intérêt dans le domaine industriel.

Prolongement possible (avec les documents 3 et 4) - facultatif

Adaptation de la synthèse pour le passage à l'échelle industrielle



L'industrie chimique produit plus de 15 000 tonnes d'aspartame par an.

7. Quelle est la voie de synthèse privilégiée pour conjuguer productivité et rentabilité économique ?

*Le schéma de synthèse de l'aspartame effectivement réalisable en laboratoire vous est présenté dans le **document 3**. Il diffère légèrement du schéma que vous avez proposé dans la partie I parce qu'il inclue des connaissances non attendues en terminale scientifique (**étape 4**) et des résultats expérimentaux non prévisibles « sur le papier » (**étape 3**).*

À partir de ce schéma de synthèse, calculer le rendement global (noté ρ_{global}) de la synthèse et discuter des choix suivants :

8. Choix du groupe protecteur du carboxyle ;
9. Choix de l'ordre des étapes : méthylation (**étape 5**) puis couplage peptidique (**étape 6**) au lieu de couplage peptidique puis méthylation.

*Dans l'industrie, les compagnies Tosoh et DSM produisent l'aspartame par une autre voie de synthèse (**document 4**) avec un « rendement matière » élevé et une productivité au regard des quantités de réactifs utilisées importante (minimisation des produits secondaires).*

10. Montrer, tout en apportant un élément d'explication, la haute sélectivité de cette voie de synthèse industrielle.