

Chapitre 01 introduction a la Stratégie de synthèse

Connaissances et compétences :

- Effectuer une analyse critique de protocoles expérimentaux.
- Justifier le choix des techniques de synthèse et d'analyse utilisées.
- 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..

I. Les étapes d'une synthèse

1. La synthèse chimique

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

- Mise en œuvre et réaction chimique
- Extraction et récupération de l'espèce chimique synthétisée
- Purification de l'espèce chimique synthétisée
- Analyse de l'espèce chimique synthétisée

2. Paramètres expérimentaux

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

- **la durée de réaction**, comme compromis entre un temps long qui permet de consommer la totalité des réactifs et une attente raisonnable ;
- **le solvant**, qui assure la solubilisation des réactifs et qui est souvent un facteur cinétique ;
- **le pH**, car pour les réactions en solution aqueuse, il peut jouer sur la solubilité des réactifs, être un facteur cinétique ou provoquer des réactions parasites.

3. Rendement d'une synthèse

C'est le rapport entre la quantité de matière de produit effectivement obtenue n_{exp} et la quantité de matière maximale qui pourrait théoriquement se former n_{th} :

où n_{exp} est obtenue après purification et n_{th} est calculée pour un avancement maximal.

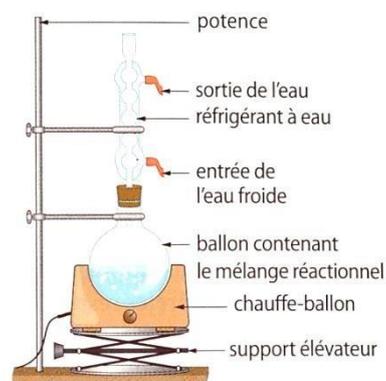
On multiplie par 100 pour l'avoir en pourcentage.

II. Choix des techniques

1. Choix du montage

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

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

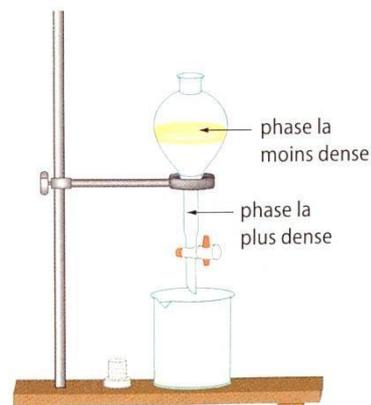


- L'**agitation** homogénéise les concentrations et la température ; elle aide aussi à solubiliser les produits.
- L'**ampoule de coulée** permet d'ajouter l'un des réactifs progressivement (pour limiter un échauffement nuisible par exemple).

2. Traitement du milieu réactionnel

Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel doit être traité pour isoler le produit désiré du **solvant**, des **réactifs en excès** ou encore des **produits non désirés**.

- L'**extraction liquide-liquide** avec une ampoule à décanter tire profit de la différence de solubilité des espèces chimiques entre 2 solvants non miscibles. Elle permet soit le lavage d'une phase organique, si les impuretés sont solubles en phase aqueuse. soit l'extraction du produit cherché d'une phase aqueuse.
- Le **séchage de la phase organique** par le sulfate de magnésium (ou de sodium) anhydre qui capte les traces d'eau présentes en fin d'extraction ou de lavage.
- L'**évaporation du solvant** tire profit des faibles températures d'ébullition des solvants courants. Elle est réalisée en chauffant sous vide, ou non, dans un évaporateur rotatif.

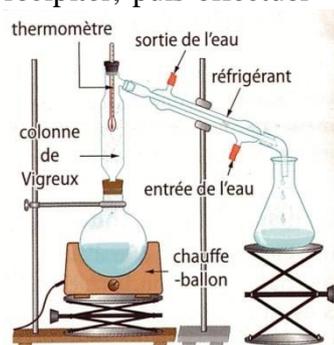


- La **filtration** sépare un solide d'une phase liquide ; elle peut être réalisée sous vide (Büchner), ou non.
- La **crystallisation** consiste à extraire une espèce chimique solide dissoute dans un mélange. Elle est fondée sur certains facteurs influençant sa solubilité, comme la température et le pH. En diminuant sa solubilité, on peut la faire précipiter, puis effectuer une filtration sous vide.

3. Choix de la technique de purification

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

- La **distillation** sépare les constituants d'un mélange liquide dont les températures d'ébullition sont différentes.
- La **recristallisation** élimine les impuretés présentes dans un solide en jouant sur les différences de solubilité du produit et des impuretés dans un solvant en fonction de la température. Elle consiste en une dissolution d'un solide brut dans la quantité minimale d'un solvant bien choisi porté à ébullition. Le refroidissement lent du mélange entraîne la cristallisation du solide pur, tandis que les impuretés restent en solution dans le solvant. Le solide est isolé par filtration.

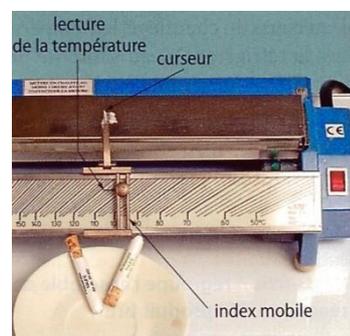


4. Choix de la technique d'analyse

L'identification peut être effectuée par :

- mesure des grandeurs physico-chimiques : **température de fusion** au banc Köfler pour les solides, **densité** ou **indice de réfraction** pour les liquides ;
- **chromatographie sur couche mince** (CCM) ;
- analyse spectroscopique du produit (**UV-visible**, **IR**, **RMN**).

Chaque technique fournit des informations différentes, souvent complémentaires, pour caractériser le produit.



III. Sélectivité

De nombreuses molécules organiques présentent plusieurs groupes caractéristiques différents : elles sont dites polyfonctionnelles. Plusieurs de ces groupes sont susceptibles d'être transformés au cours d'une même réaction. L'enjeu est donc de transformer un seul groupe sans modifier les autres.

Il existe 2 stratégies pour atteindre ce but :

- l'usage de *réactifs chimiosélectifs* ;
- l'usage de *groupements protecteurs*.

1. Les réactifs chimiosélectifs

Un réactif est chimiosélectif s'il *ne réagit qu'avec un groupe caractéristique* d'une molécule polyfonctionnelle.

La sélectivité ou non-sélectivité d'une réaction dépend des réactifs utilisés, mais aussi des conditions expérimentales .

2. Protection de fonctions

Un groupe protecteur est un *groupe caractéristique*, volontairement *créé* dans la molécule polyfonctionnelle, pour *bloquer la réactivité* de l'une des fonctions. Cette fonction est *temporairement transformée* en une autre fonction. En effet, une fois la réaction chimique terminée, une *déprotection* des groupes est effectuée.

