SYNTHESES ORGANIQUES

SELECTIVITE EN CHIMIE ORGANIQUE

I. LES COMPOSES CHIMIQUES POLYFONCTIONNELS

Les composés polyfonctionnels sont des composés chimiques ayant plusieurs fonctions chimiques dans la structure de leurs molécules.

Par exemple, les acides α-aminés (Figure 1) sont des molécules ayant deux fonctions réactives : une fonction acide carboxylique et une fonction amine.

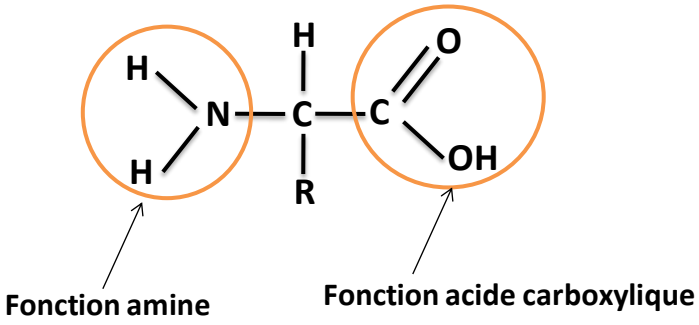


Figure 1 : La structure chimique générale d'un acide α-aminé (R = une chaîne carbonée)

Comme les autres composés chimiques, les composés polyfonctionnels subissent des réactions chimiques. Ainsi, leurs deux fonctions chimiques sont susceptibles de réagir en fonction des conditions expérimentales.

Donc, si on souhaite faire réagir une de ces fonctions, il faut s'assurer que c'est elle qui va réagir, et non pas l'autre. De ce fait, deux méthodes sont généralement appliquées :

- L'utilisation d'un réactif chimiosélectif qui ne s'attaquera qu'à la fonction que l'on souhaite faire réagir
- La protection de la fonction qui ne doit pas réagir, de façon que seule la fonction que l'on veut transformer réagisse.

II. LE REACTIF CHIMIOSELECTIF ET LA REACTION CHIMIQUE SELECTIVE

Un réactif chimiosélectif est un réactif ne réagissant qu'avec un seul groupe fonctionnel de la molécule polyfonctionnelle. Ainsi, pratiquement, seule une réaction se produira avec la fonction qu'on souhaite faire réagir.

La réaction chimique entre le réactif chimiosélectif et la fonction chimique est qualifiée de réaction sélective du fait qu'elle se réalise sur une fonction chimique sélectionnée.

Théoriquement, il est souvent compliqué d'affirmer qu'une réaction sera sélective ou non. Les conditions expérimentales influencent beaucoup sur les réactions chimiques sélectives. De même, un réactif chimiosélectif pour une réaction donnée peut perdre ce comportement s'il

est concentré et chauffé. Ainsi, il réagira avec plusieurs fonctions différentes de la molécule polyfonctionnelle.

III. REACTIONS CHIMIQUES EN PRESENCE D'UN REACTIF CHIMIOSELECTIF

1. REACTION DE SYNTHESE DU PARACETAMOL

Dans la réaction de synthèse du paracétamol on utilise deux réactifs : l'anhydride acétique et le para-aminophénol. Les structures chimiques de ces molécules sont représentées dans la Figure 2.

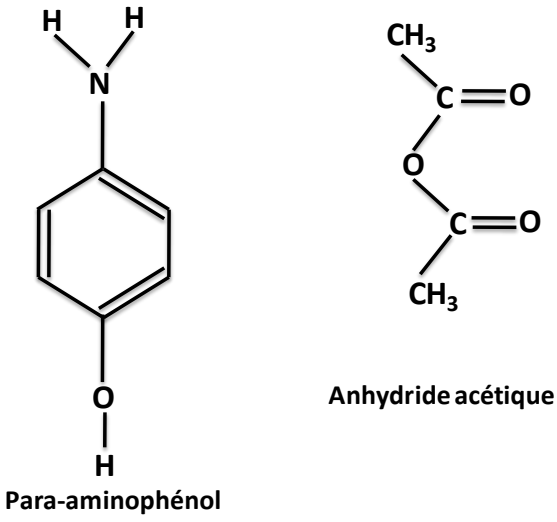


Figure 2 : Structures chimiques du Para-aminophénol et de l'anhydride acétique, utilisés dans la synthèse du Paracétamol

Comme nous pouvons le constater, la molécule du Para-aminophénol possède deux fonctions : une fonction amine (-NH_2) et une fonction alcool (-OH). Ces deux fonctions sont des sites donneurs d'électrons du fait qu'elles comportent des atomes ayant des doublets non-liants (l'atome d'azote N et l'atome d'oxygène O).

L'anhydride acétique possède une fonction anhydride. Les 2 carbones de cette fonction sont des sites accepteurs d'électrons.

Ainsi, en mélangeant le para-aminophénol et l'anhydride acétique, deux réactions sont possibles :

- Réaction 1 (Flèche bleue sur la Figure 3) : entre la fonction amine NH_2 (site donneur) du Para-aminophénol et le carbone (site accepteur) de la fonction anhydride de l'anhydride acétique.
- Réaction 2 (Flèche rouge sur la Figure 3) : entre la fonction alcool OH (site donneur) du Para-aminophénol et le carbone (site accepteur) de la fonction anhydride de l'anhydride acétique.

Mais, du fait que l'atome d'azote N de la fonction amine est plus nucléophile que l'atome d'oxygène O de la fonction alcool, la réaction 1 est celle qui se réalise expérimentalement.

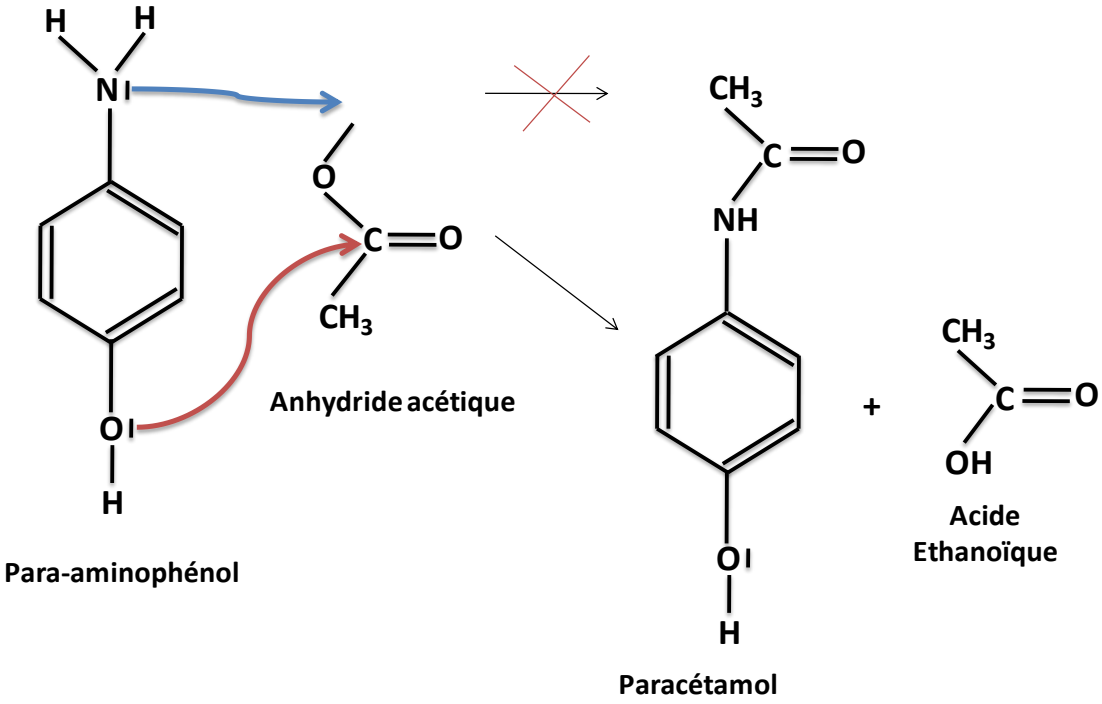


Figure 3 : Réaction de synthèse du Paracétamol

Ainsi, l'anhydride acétique est considéré comme un réactif chimiosélectif parce qu'il réagit préférentiellement avec une de deux fonctions de la molécule du Para-aminophénol.

2. REACTION DE REDUCTION D'UNE FONCTION NITRO

Prenons par exemple, la molécule du 3-nitroacétophénone (Figure 4). Cette molécule comporte deux fonctions chimiques réactives : une fonction Nitro ($-NO_2$) et une fonction cétone ($-COCH_3$). Nous souhaitons réduire la fonction nitro de cette molécule sans altérer la deuxième fonction présente.

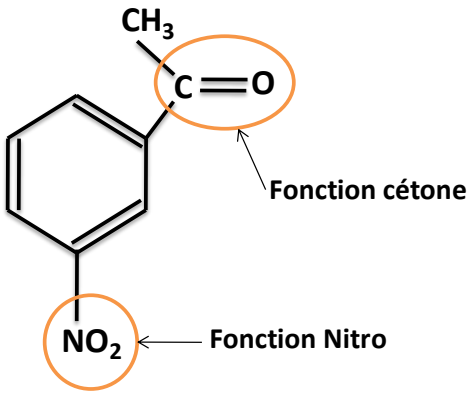


Figure 4 : La structure chimique du 3-nitroacétophénone

La réaction est réalisée en présence d'un composé à base d'étain (le chlorure de l'étain SnCl2). Le produit final obtenu est le 3-aminoacétophénone (Figure 5).

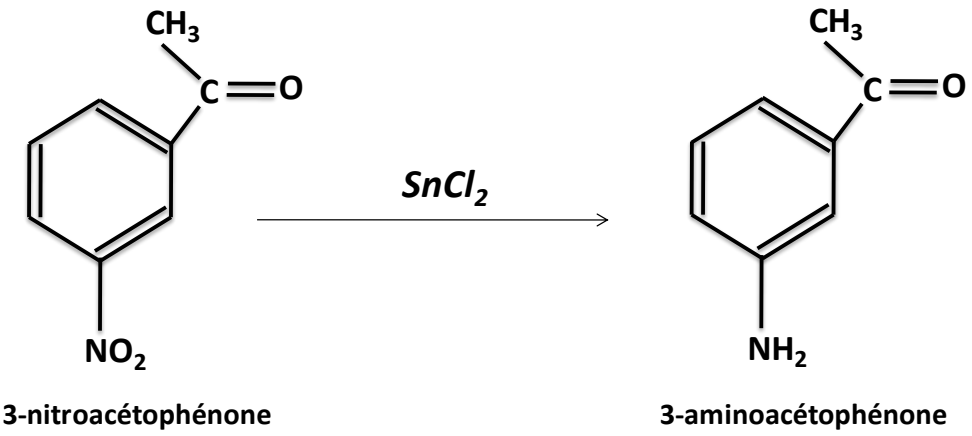


Figure 5 : Réaction de réduction du 3-nitroacétophénone en 3-aminoacétophénone en présence du chlorure d'étain ($SnCl_2$)

En effet, en utilisant le chlorure d'étain ($SnCl_2$), la fonction Nitro du 3-nitroacétophénone a été réduite en fonction amine (3-aminoacétophénone). La fonction carbonyle de la molécule de départ n'a pas été modifiée. Ainsi, on conclut que le chlorure d'étain ($SnCl_2$) joue le rôle d'un réactif sélectif. Il permet de réduire une fonction nitro en amino sans réagir avec la deuxième fonction (fonction carbonyle).

En revanche, si on utilise à la place du $SnCl_2$, le $LiAlH_4$, on n'aura pas de réduction de la fonction nitro. Le $LiAlH_4$ réduira la fonction carbonyle en alcool mais il ne réagit pas sur la fonction Nitro. Dans ce cas, le $LiAlH_4$ joue le rôle d'un réactif sélectif pour la fonction carbonyle de cette molécule

Par contre, si on prend une molécule contenant deux fonctions carbonyles différentes (ester et cétone) et on souhaite faire réagir une de deux fonctions sans altérer l'autre, le $LiAlH_4$ ne peut pas être utilisé parce qu'il ne sera pas un réactif sélectif. Dans un tel cas, il réagira avec les deux fonctions.

IV. REACTIONS CHIMIQUES DE PROTECTION DE FONCTIONS

1. PRINCIPE DE PROTECTION

Lors de certaines réaction de synthèse au cours desquelles on ne peut recourir à une réaction sélective, il est alors nécessaire, pour empêcher un groupe fonctionnel de réagir, de protéger ce groupe fonctionnel.

Cette protection consiste à transformer temporairement ce groupe fonctionnel en un autre groupe fonctionnel ne réagissant pas, appelé groupe protecteur.

Le composé utilisé pour protéger la fonction doit:

- Réagir sélectivement avec la fonction à protéger
- Etre stable lors des réactions suivantes
- Facile à enlever (cliver) une fois la réaction terminée
- Avoir, au cours des étapes de protection et de déprotection, un très bon rendement (réaction quasi-totales).

2. EXEMPLE D'APPLICATION : LA SYNTHESE D'UNE LIAISON PEPTIDIQUE

Pour créer une liaison peptidique, il faudra utiliser deux acides α-aminés. En mélangeant les deux acides, plusieurs réactions peuvent avoir lieu (Figure 6):

- Réaction de chaque acide sur lui-même (entre sa fonction acide et sa fonction amine)
- Réaction entre la fonction amine du premier acide α-aminé et la fonction acide du 2ème acide α-aminé
- Réaction entre la fonction amine du 2ème acide α-aminé et la fonction acide du premier acide α-aminé.

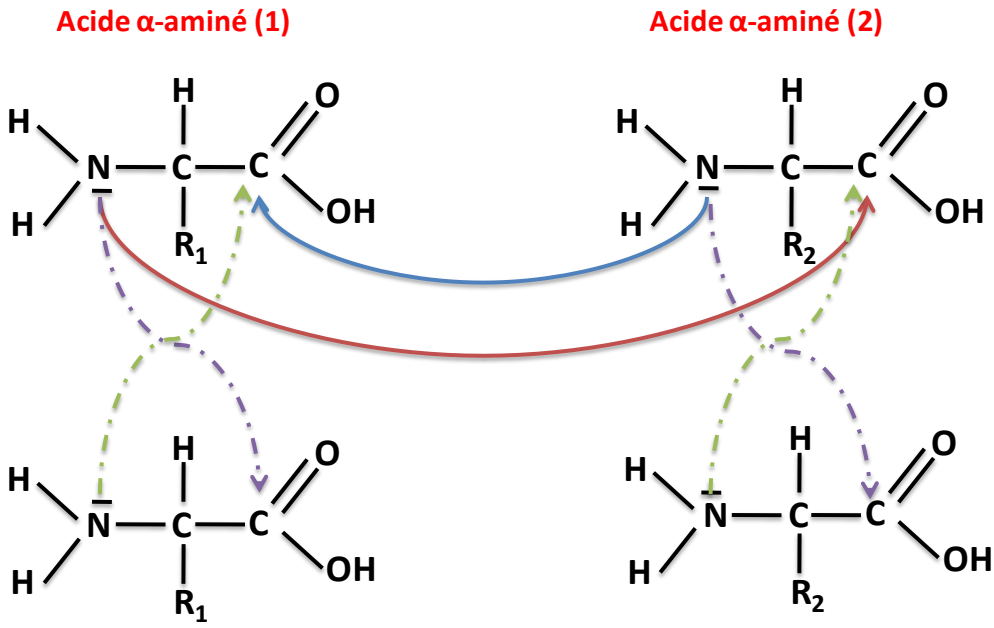


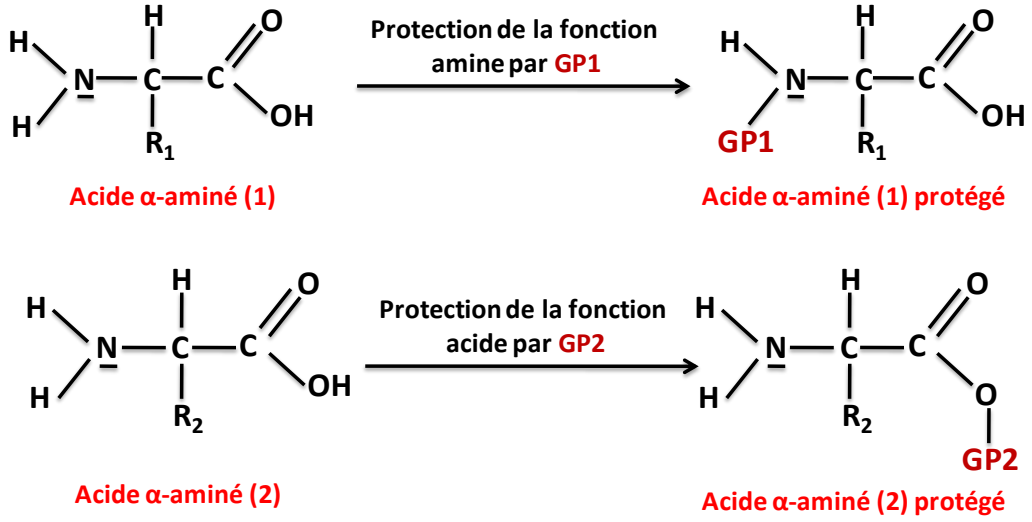
Figure 6 : Les différentes réactions qui peuvent avoir lieu entre 2 acides α-aminés différents

Pour favoriser la réaction sur une de fonctions, il faudra protéger l'autre. Ainsi, si on souhaite faire réagir la fonction amine de l'acide α-aminé (1), sa fonction acide devrait être préalablement protégée par un groupement appelé « groupement protecteur GP1 ». De même, si on souhaite faire réagir la fonction acide de l'acide α-aminé (1), il faudra protéger sa fonction amine par un groupement protecteur GP2. Les mêmes modes opératoires pourraient être appliqués à l'acide α-aminé (2).

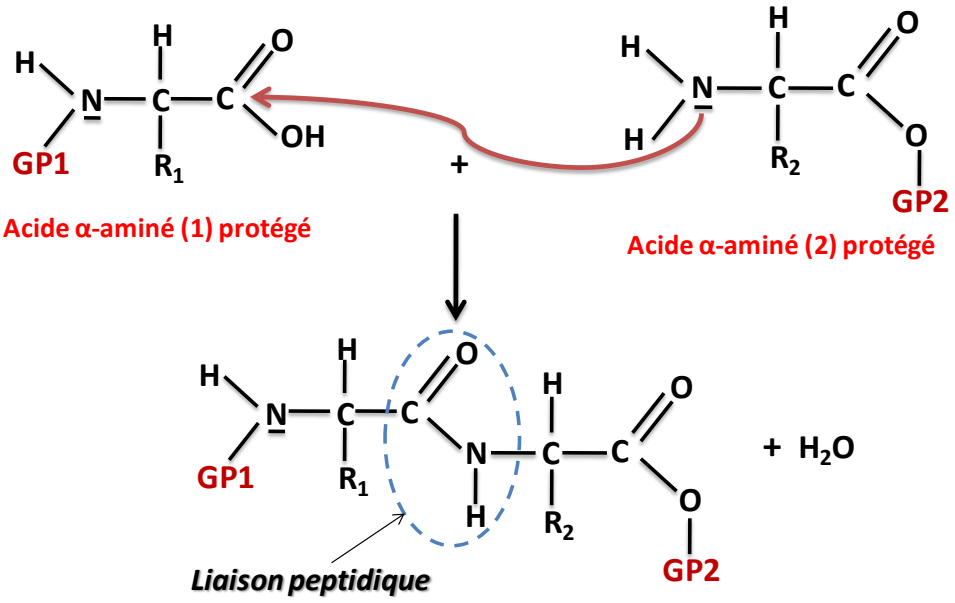
Expérimentalement, on fait réagir l'acide α-aminé (1) avec le groupement protecteur (GP1 ou GP2 suivant la fonction à protéger) avant de réaliser la réaction avec l'acide α-aminé (2). La Figure 7 montre le schéma complet de la réaction entre les deux acides α-aminés (1) et (2) suivant les différentes étapes :

- Etape 1 : Protection de fonctions qui ne devraient pas réagir
- Etape 2 : Création de la liaison peptidique entre les deux acides α-aminés
- Etape 3 : Déprotection de fonctions initialement protégées

Etape 1: Protection de fonctions



Etape 2: Création de liaison peptidique



Etape 3: Déprotection de fonctions (produit final)

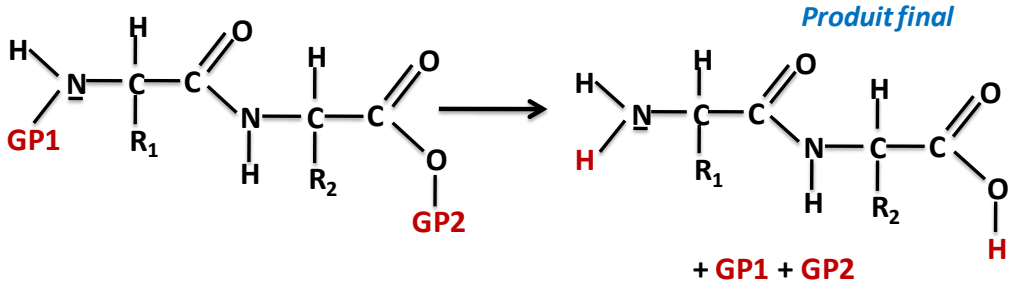


Figure 7 : Les différentes étapes de réactions entres 2 acides α-aminés différents (Protection, synthèse et déprotection)