

LC38 - Synthèse totale et rétrosynthèse

Niveau L3

Prerequis

- * Electrophilie nucleophile
- * Williamson
- * Endole
- * Friedel Craft
- * Organometallique
- * Oxydoreduction
- * Symetries
- * Seletivité
- * Interconversion fonction

Bibliographie

Introduction Pédagogique

- * Cours de niveau L3 dans une séquence de chimie organique sur la synthèse totale
 - * Il vient après des cours sur la forma^s du squelette carboné et l'aménagement fonctionnel
 - ↳ les élèves sont familiers avec un grand nombre de réactions et les notions de réactivité, on ne reviendra pas dessus
 - * Choix de présenter comment on construit une stratégie de synthèse, pas le temps de tout aborder, on ne parlera pas de stéréochimie ou de sélectivité, on fera ça dans un cours suivant sur la synthèse asymétrique
 - * Parle pas de groupes protecteurs en vera des stratégies avec un TD
 - * On abordera surtout comment élaborer une analyse rétrosynthétique et on mettra en avant les critères importants ainsi que le nombre important de possibilités
 - * Le but est que l'élève puisse avoir un regard critique sur une analyse rétrosynthétique et qu'il puisse proposer des améliorations, à des synthèses par des molécules assez simple $\Rightarrow$ il ne doit pas être capable de grandes choses, démontrer des années de pratique
 - * Difficulté: regrouper tout ce qu'on voit en orga de puis le début
 - ↳ introduit pas de nouvelles réactions, ni de difficultés comme stéréochimie
 - * On a fait le choix de développer une exemple de rétrosynthèse simple pour que l'élève puisse bien assimiler la démarche sans que la connaissance des réactions soient un pb
 - * TD: rétrosynthèse: comment découper une molécule $\oplus$ pb de réactivité $\Rightarrow$ GR
 - * TD: Friedel et Crafts: pas possible de faire synthèse totale, mais permettre mettre en avant étapes purification $\oplus$ identification $\Rightarrow$ perte rendement
 - ↳ ouverture stéréochimie $\oplus$ chimie verte
- Doe ibuprofène vert?

Introduction

- * Dans les cours précédents on a vu comment on pouvait construire le squelette carbone d'une molécule ou comment faire de l'aménagement fonctionnels
- * Aujourd'hui on va voir comment en tant que chimiste on peut faire pour obtenir des molécules cibles

* **Projo** : Comme on peut le voir, les molécules que nous sommes capable de synthétiser sont de plus en plus complexes

↳ Une grande partie de ces molécules sont utilisées comme médicaments.

* Avant on pouvait les extraire de végétaux, voir d'animaux, mais avec l'augmentation de la demande, le latex provient de l'if, et si on n'avait pas trouvé une voie de synthèse on aurait dû raser tout les ifs du monde

↳ nécessité de pouvoir les synthétiser

Objectif : Savoir mener une analyse rétrosynthétique et adopter une stratégie de synthèse.

Transition : On va commencer par voir les différentes stratégies de synthèse qui s'offrent à nous

I - Strategies de Synthèse

* Pour commencer il faut noter qu'il existe 2 types de ~~strategie~~ de Synthèse:

- hémisynthèse: on part d'une molécule naturelle complexe et on la modifie
- Synthèse totale: Synthèse à partir de molécules simples et facilement accessibles

* On va parler de Synthèse totale ici, cela a beaucoup été étudié par Corey qui a eut un prix Nobel en 1990 pour ces travaux là.

* L'objectif est de reconstruire la molécule cible à partir de molécules accessibles et peu onéreuses

↳ cré^e du squelette carboné et aménagement fonctionnel, c'est à qu'on a vu dans les cours précédents

↳ On va voir comment on met en place les réactions qu'on a vu

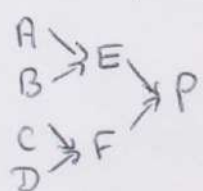
* Il existe trois types de Synthèse.

• Synthèse linéaire: $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow \dots \rightarrow P$

↳ pb: si on a 10 étapes avec 80% rendement, on a au final $0,8^{10} = 10\%$

de rendement: pas super pratique

• Synthèse convergente: On essaye de coupler des fragments entre eux pour en faire des plus gros et construire la molécule



} Avec ce genre de méthode on a un rendement bien meilleur $\Rightarrow$ elle est privilégiée

• Synthèse divergente: à partir d'une molécule complexe on crée plusieurs analogues, mais on ne va pas développer ça ici

* Pour faire une synthèse avec le meilleur rendement possible il faut respecter quelques règles.

- Éviter les étapes avec faibles rendements
- Avoir des réactions les plus sélectives possibles $\Rightarrow$ éviter protection/déprotection etc
- Avoir une synthèse convergente avec le $\ominus$ d'étapes possibles
- Bien sûr avoir la bonne structure avec la bonne stéréochimie

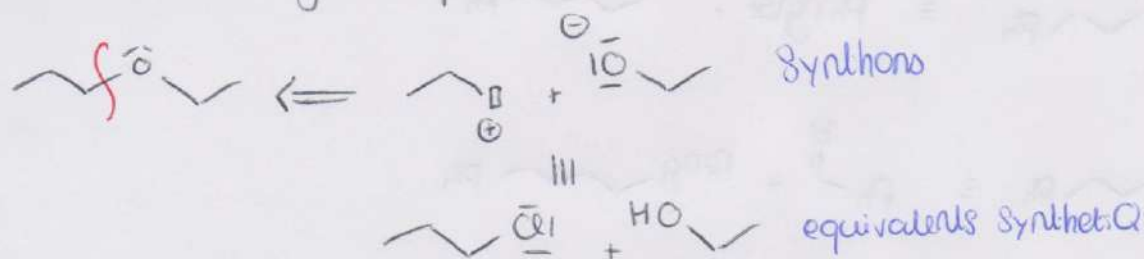
Transition : C'est bien beau tout ça, mais finalement comment on fait pour établir une stratégie de synthèse ?

II - Analyse retrosynthétique

* L'analyse retrosynthétique : c'est un processus fictif de coupure de la molécule cible en plusieurs fragments fictifs appelés synthons ayant la bonne réactivité

* Ensuite on va chercher des équivalents synthétiques : des molécules réelles qui ont la même réactivité que les synthons

↳ très simplement, je veux faire un éther oxyde



* Comme on le voit on va chercher à assembler plusieurs équivalents synthétiques pour obtenir la molécule finale, mais là aussi, il faut respecter certaines règles

• Il faut toujours commencer par analyser la molécule cible et voir comment on pourrait la découper en un maximum de fragments que l'on pourra facilement coupler pour faire une synthèse convergente

↳ aussi analyser les fonctions et la stéréochimie

↳ On va repérer des structures simples connues (benzène, furane, acide aminé)

↳ analyse des symétries si il y en a

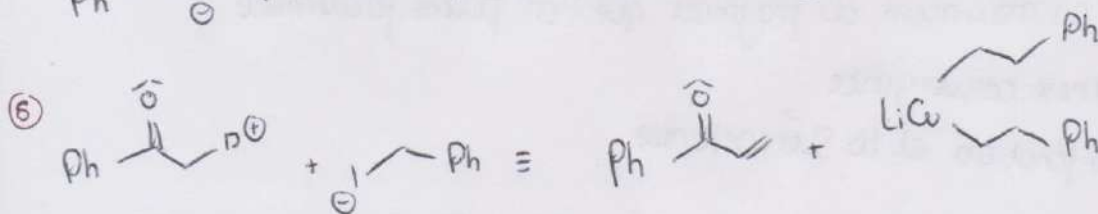
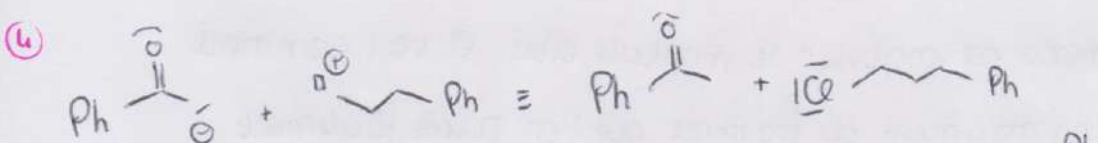
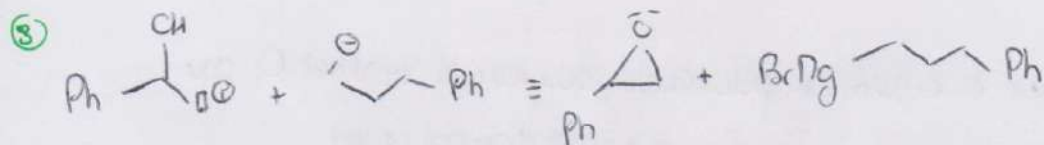
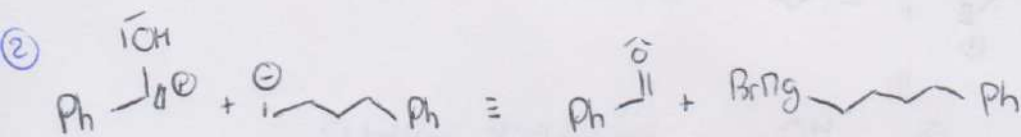
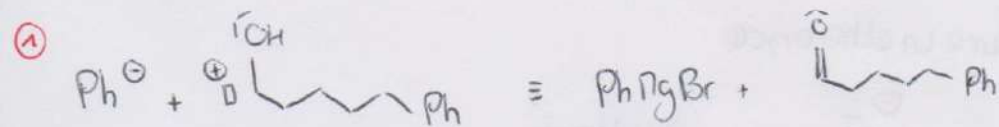
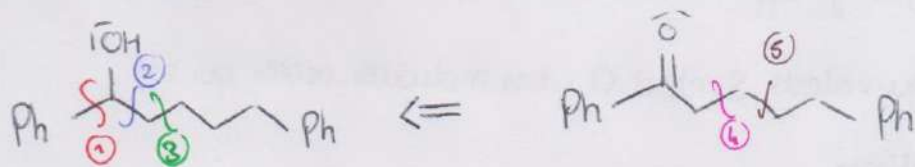
• Quand on fait une déconnexion il faut qu'elle s'appuie sur une réaction connue, à proximité d'un groupe fonctionnel

↳ avec un bon rendement, une bonne sélectivité et qu'elle ne touche pas une autre partie de la molécule, sinon perte et perte rendement

* Avant de faire certaines déconnexions on peut faire de l'interconversion de fonctions pour révéler de nouvelles déconnexions

* On déconnecte jusqu'à obtenir que des fragments simples et facilement accessibles

* On parle de déconnexion de plus le début, mais le plus simple ce serait avoir un exemple pour bien comprendre tout ce qu'il est possible de faire avec ce qu'on connaît



Transition : Ce qu'on voit c'est que juste par une molécule très simple on a déjà

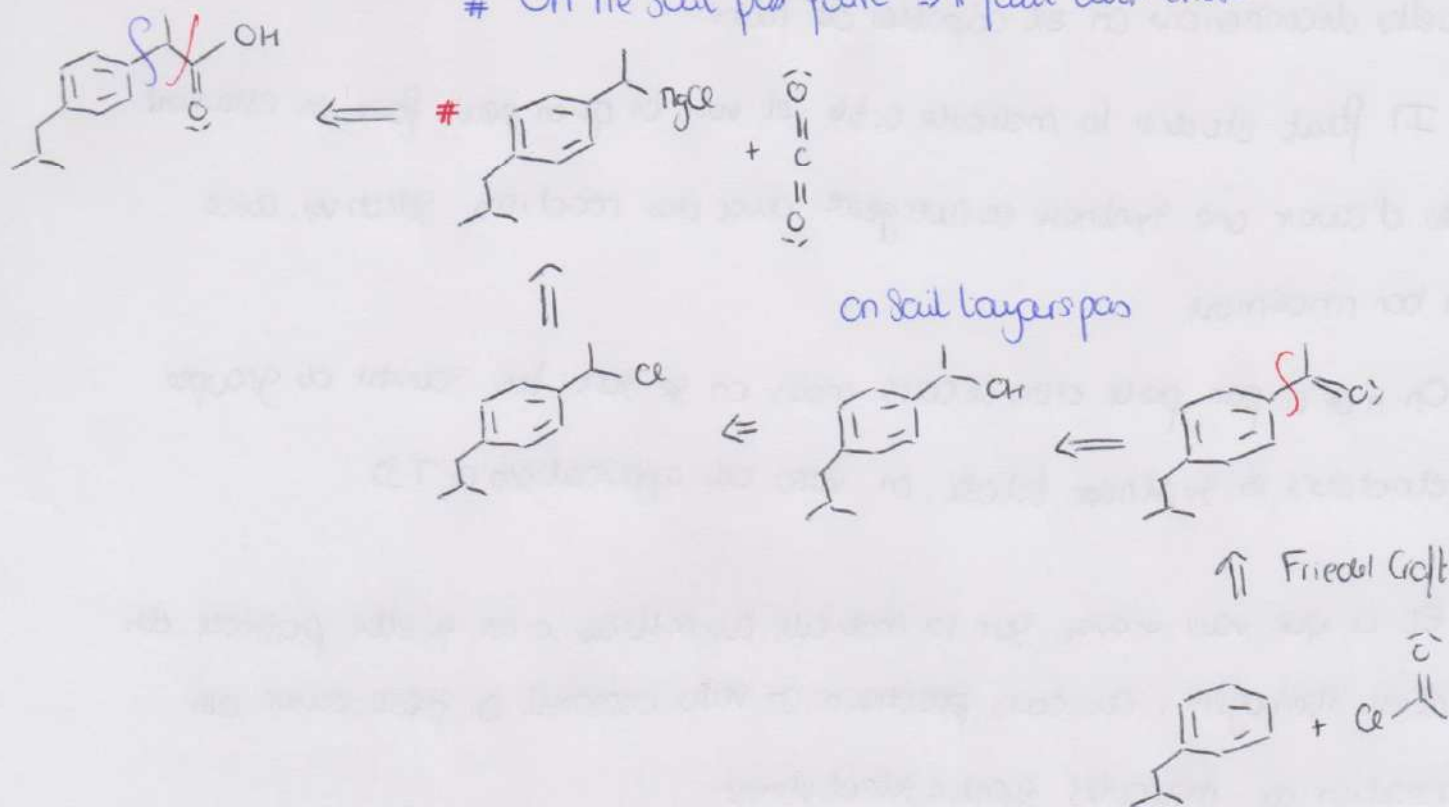
5 possibilités de déconnexion : on ne va pas pouvoir tout essayer au laboratoire, il y a déjà un énorme travail d'analyse à faire en amont

Par bien mettre ça en évidence on va voir un exemple simple, l'ibuprofène, un médicament que vous connaissez sûrement tous

III - Application: La Synthèse de l'ibuprofène

* (Projo) : On va essayer de faire des déconnexions pour voir comment on peut synthétiser ce médicament

On ne sait pas faire $\Rightarrow$ il faut autre chose



* Est-ce que ça fonctionnerait ? (projo)

↳ oui et même avec un rendement de 54%

* Un des problèmes que l'on a pas pris en compte ici c'est l'aspect chimie verte, et effet il y a des moyens de faire synthèses plus vertes, on verra ça dans un cours plus tard

* Puis quand on s'est bien exercé on peut faire des analyses rétrosynthétiques plus poussées (projo)

↳ on peut déjà noter les symétries $\Rightarrow$ déconnexion faciles

* Projo $\Rightarrow$ on peut avoir une synthèse assez simple

Conclusion

- * Comme vous l'avez vu, réaliser une Synthèse totale n'est pas une chose simple, cela demande de bien maîtriser un grand nombre de réaction par savoir quelles déconnexions on est capables de faire
- * Il faut étudier la molécule cible et voir ce qu'on peut faire en essayant d'avoir une Synthèse convergente avec des réactions sélectives, avec un bon rendement
- * On n'en a pas parlé dans ce cours mais on se sert très souvent de groupes protecteurs en Synthèse totale, on verra des applications en TD
- * Et ce que vous voyez sur la molécule au tableau c'est qu'elle possède des centres stéréogènes, au cours prochain on verra comment on peut avoir des formations de molécules énantioselectivement