

LECON : Construction du squelette carbonée

Éléments imposé : Cyclisation

Biblio: -sujet X 2013 chimie A

-/10.1021/ja202859f Snyder, A concise synthesis of rippertenol

-Clayden p 19

-Volatron p150 env (la thermo des cycles)

Niveau: début/milieu L3

Prérequis:

-Principe de l'analyse rétrosynthétique (L2)

-Réactions d'élongation du squelette carbonée: Grignard, Wittig, Aldolisation-crotonisation, Diels-Alder en demande normal, métathèse des oléphines, Addition de Mickael (L1-L2)

-Tautomérie céto-énolique (L2)

-Annelation de Robinson (L2)

-Approximation des orbitales frontalières (L2)

-Approche de Burgi-Dunitz (L3)

-Groupement protecteurs silylé (L3)

Partie pris: Ce cours de début/milieu de L3 traitera uniquement de la cyclisation, enjeu d'importance (cf fond chiral naturel) et s'attachera en particulier à mettre en évidence l'incidence du squelette carbonée construit antérieurement à l'étape considéré sur l'étape considérée. Pour cela on détaillera un unique exemple présentant un nombre limité de fonction. Cette exemple présente l'avantage d'être largement abordable dans sa quasi-totalité avec un bagage de L2, de sorte que les réactions utilisé ne soit pas un aspect limitant afin que l'élève puisse pleinement se concentré sur les nouveaux aspects lié à la cyclisation introduit ici.

Objectifs: -Que les élèves comprenne les avantages et inconvénients des réactions de création de liaison C-C à leur connaissance au sortir d'une L2 dans le cadre d'exemple de synthèse totale.

-Comprendre les enjeux soulevés par les réactions de fermetures de cycle dans les structures polycycliques.

-Comprendre la spécificité de la réponse d'un squelette carbonée vis-à-vis des conditions réactionnels d'élongation de ce dernier : certaines réactivité sont imprévisibles d'autres attendu ne sont pas observés.

Séquence pédagogique: Module de deux leçons dont l'une porte sur les polycycles avec les aspects stéréochimiques liés à l'agencement spatial des cycles du squelette les uns par rapport aux autres. Et l'autre sur les fermetures de macrocycles comme l'épithilone avec notamment la comparaison de deux types de fermetures (méthathèse et macrolactonisation).

TD : Etude du ripperténol ou l'on ferme 2 cycles par métathèse (montre que ce qui marche pour les macrocycles marche toujours).

TP : Réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène distillé et l'anhydride maléique. Caractérisation de la stéréosélectivité (CPV, pouvoir rot) (TD grand cycle : périplanone B électrocyclisation et stille)

Difficultés:

-Appréhension d'une synthèse par étapes, nouveau pour les élèves. (pas guidés comme d'habitude)

-Propagation de la chiralité.

-Distinguer les comportements spécifiques à la molécule et les idées générales transposable à toute autre synthèse (ici la grignard est stéréosélective, par prop de la réaction du a la molécule).

Comment résoudre les difficultés :

-On étudieras une séquences de réactions qui se suivent et pas des réactions éparpillé pour que l'élève suive mieux.

-Géométrie d'approche par modèle moléculaire ou via Avogadro

-on utilisera un code couleur pour souligner. (remarques spécifiques)

Plan :

- I- **Etude du squelette carbonée de la molécule cible**
- II- **Fermeture de cycle intramoléculaire**
- III- **Formation stéréosélective de cycle : réaction intermoléculaire**

Intro leçon :

En synthèse deux aspects: Fonctionnalisation qui implique souvent de les protégés en cours de route et la construction du squelette carbonée avec la bonne **stéréochimie**. Enjeux particulièrement important avec les cycles (fermeture)-> cadre de ce cours.

Pourquoi ? (SLIDE) Le vivant-> carbone -> Synthèse orga -> chimie médicinal -> composé (trop couteux/nocif environnement) à extraire. Molécules naturelles :

Morphine-> contre la douleur

Pénicilline->antibio,

Cyclosporine ->immunodépresseur pour les greffes

Cholestérol-> stabilité membrane phospholipidique

SLIDE

Comment ? Avec les outils que vous connaissez : organomagnésiens, Aldolisation/crotonisation, addition de Micaël, Wittig, Métathèse, Diels-Alder. (oral donné leurs spécificité)

Objectifs :

- >Comprendre les enjeux liée à la fermeture de cycle carbonée. (TABLEAU)
- >Identifier les spécificités des réactions de création de liaison C-C et leur intérêts et limitations au niveau global de la synthèse. (en particulier sa DEPEND DE L'EXEMPLE)

SLIDE

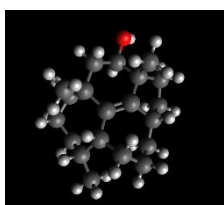
Pour cela 1 exemple : Rippertenol -> terpénoïde peu de fonctions comme le cholestérol.

Qui sert de défense aux termites on suspecte qu'ils aient des vertus antibactériennes.

Synthèse totale SLIDE -> pas d'effolement-> step by step

I- Etude du squelette carbonée la molécule cible

Faire le squelette carbonée-> commencer par l'étudier-> ses spécificités-> son agencement-> global-> comportement d'une partie de la molécule-> exploiter ses spécificités en synthèse



AVOGADRO

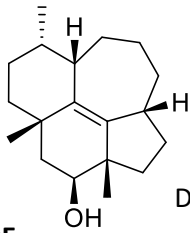
Enjeu principal-> réaction de fermeture de cycle

Vous savez 6 et 5 marche bien 7 un peu moins. -> cours suivant argument quantitatif.

(TABLEAU)

- toute fonction introduite (à part alcool) sont amenés à disparaître
- donc pas de nécessité de protégé on introduit ce dont on a besoin.
- IL FAUT : Fonction intermédiaire facile à cliver. Si elle se clive dans la synthèse mieux.
- Difficulté : Chiralité nombreux cycles avec de la stéréochimie (6 centres) (TABLEAU)

Rétrosynthèse : Pas de fonction déstabilisant -> on va s'intéresser au squelette only



-> comment le construire sans fonction

Vous reconnaissez une liaison dans un cycle à 6

Diels Alder mieux sur un des cycles pour créer la liaison interne et faire un cycle.

SLIDE

II Fermeture de cycle intramoléculaire

A. Cyclisation par formation de double liaison (SLIDE)

20 -> 22

Séquence de crotonisation en acide (Pas un pré-requis(nouveau)) :

Conditions douces -> 0,1 eq

Remarque on fait d'abord l'alkylation car on forme l'enolate thermodynamique (80° 48h)

Mécanisme au TABLEAU (22-> 24 juste l'aldocrotonisation en milieu acide) -> étape complexe par le nombre de réaction -> En synthèse totale on aime bien quand ça s'enchaîne in situ. -> (pas E1Cb ici) -> annelation pas possible trop loin -> fermeture bien en intra car régiosélectivité-> due à l'inaccessibilité

Rendement env 80%

Avantage aldo/croto on fait disparaître une fonction sur deux.

Mais conditions acide chauffage -> molécule fragile -> ici oui mais il faut le savoir (reste relativement tranquille) Très adapté en début de synthèse squelette simple peu de réactivité

➔ Réactivité que vous connaissez peuvent s'utiliser pour fermer des cycles -> mais surtout comparer avec la suite

B. Induction de chiralité (SLIDE)

22->24

-> 1^{er} différence c'est la chaîne mobile qui s'approche du cycle existant pas l'inverse

-> robinson marche pas trop loin -> contrainte des cycles

-> Deux point : Chiralité ; absence de réactivité (TABLEAU)

-> marche pas étonnant car même réaction qu'avant.

Modèle moléculaire à montrer-> chaîne courte géométrie d'attaque pas optimal (klopman-salem, burgi-dunitz)-> barrière d'activation plus haute.

Mais-> L'avantage des polycycles -> contrainte géo donne de la sélectivité -> propagation de celle-ci (introduite au début)-> puis contrainte de cyclisation intramoléculaire.

MODELE MOLECULAIRE.

MAIS : réaction difficile (cond de crotonisation particulière) condition forte (basique) => peu de fonction tolérée => protection/dépro => low yield-> utilisation pertinente ici car pas de fonction.

-Choix raisonné dans les étapes 1->n pour une réactivité dans la n+1 (tout est induit par la première étape)

Bien choisir la séquence réactionnel pour obtenir la réactivité souhaité dans les étapes suivantes-> vision global de la séquence.

Conclusion : réaction simple mais rendu très efficace (chiralité et approche (pas d'annulation possible)-> construction astucieuse du squelette carbonnée. Et ça marche 80%

Rétrosynthèse fermeture de cycle : SLIDE on aurait pas pu profiter de l'induction du squelette carbonnée-> car plus souple toute approche possible. -> squelette carb différent comportement différent.

On voit en plus qu'il faut un bon groupe partant -> structure partiellement plane très contrainte

INTERMOLECULAIRE plus évident ici plus de chaîne libre

III Formation stéréosélective de cycle : réactions intermoléculaires

SLIDE

Molécule 26 : deux liaison à formé -> deux site stéréogène-> cycle à 7 chaîne longue moins de contrainte-> moins de sélectivité

->environnement proche achiral, pas d'induction possible

Réaction choisie DA -> pas cycle à 7 -> on en reparlera

Diels-Alder tolère toutes les fonctions hors système pi(réaction), conditions douces.

-> spécificité : BF3 un acide de lewis (le représenter) et Demande inverse

-> montrer que ça marche quand même :

Ecart HO-BV : (**Tableau**) rappel : $S^2/\Delta E$

Cyclopentadiène : HO : -9.3 eV BV : 0.33 eV écart : 9.63 eV

HO diène : -9.68 eV BV diène : -0.75 eV écart HO(diéno)-BV : 7,87 eV

HO d activé : -10.5 eV BV diène activé : -1,90 eV écart HO(diéno)-BV : 6,72 eV

HO diènophile : -8.62 eV

-Ecart HO-BV : comparé au cyclopentadiène c'est mieux ça peut marcher (Enfin attention au terme stérique (klopman salem) **ET (SLIDE, SLIDE)** polarisation mieux coeff plus gros sur carbone 1 relativement à 4 avec BF3)

-> Diels-Alder très adaptable car marche en demande inverse aussi bien qu'en normal.

-> Bilan Diels-Alder relâche un peu la contrainte en diminuant nombre C=C. Ici inter mais peut être intra ce qui montre bien que la réaction est un bon outil pour surmonter les contraintes de tension inhérente à la formation de polycycle. -> et ET hyper contraint cycle bateau mais ça passe.

-> Diels Alder faiblesse : racémiques (si absence de stéréochimie initiale). Ici deux diastéréoisomères colonne -> Subtilité : La stéréosélectivité de DA nous donne la stéréochimie relative de H et Me et forcément comme on a un squelette chiral un peu d'induction sur le rapport des deux diastéréoisomères obtenus.

Conclusion : (SLIDE)

Réactions avec des conditions plus ou moins dur, et une tolérance aux fonctions plus ou moins grandes. Mais finalement c'est la molécule à l'étape n qui détermine ce qu'on peut envisager.

Les tensions de cycles peuvent représenter une limitation en termes de réactivité pour les réactions intramoléculaires mais elle conditionne l'approche. -> rippertenol 4 centre en jonction même côté-> car molécule bol retourné -> molécule polycyclique naturel cohérence

Les réactions intermoléculaires type Diels-Alder peuvent fermer des cycles mais pour être intéressante doivent être sélective.

Ouverture : La ou on s'est arrêté pas de cycle à 7 -> étape d'agrandissement -> pas élégant -> Mais les grands cycles sont pas évident à synthétiser (moins d'outils/stratégie de synthèse possible) On verra dans le prochain cours sur l'exemple de l'épothilone A comment les stratégies pour synthétiser ces macrocycles assez courant dans le vivant.

Questions :

30->1 Barton-McCombie. Radicalaire, AIBN bof, Bu₃SnH interdit.

Faire un cycle à 7 par Diels-Alder pas facile. (cf article)

Tableau laisser en kcal/ pour habituer les élèves. Ils sont en L3 et c'est beaucoup utilisé dans le monde scientifique.

22->24 : Choix pédago : étape ou il se passe bcp de chose et les élèves ne sont pas familier des énols et de l'aldolisation en milieu basique.

28- > 29 : Il aurait pus faire une Wittig, mais marche pas réaction A/B en Alpha de la cétone et ouverture de l'hétérocycle formation d'un Alpha, Beta insaturé. Condition de Wittig pas assez douce.

Le vivant carbone car CC -347kj/mol contre Si-Si (abondant) mais -226 d'où SiO₂

Aldolisation : fin 19^{ème}

Grignard : tout début 20^{ème}

Michael avant 1940

Diels-Alder : années 1930

Wittig : années 50

Métathèse : années 90

TMS-CH₂-N₂ comme le diazométhane qui se forme in situ, sert à faire des réaction de transposition pour rajouter un carbone, la cétone cyclique à 7 formé est moins réactive.

A. Tension de cycle COURS 2

Ripperténoïl différents types de cycles. -> Plus ou moins facile à construire.

SLIDE

Enthalpy -> 5-6-7 mieux.

Entropie -> 5 mieux. 5 : -13,3 J/mol 7 : -19,8 J/mol

Réf : [Anslyn_Eric,_Dougherty_Dennis.]_Modern_Physical_Organic
Chemistry

Résumé : 6 c'est plus simple à synthétiser.

-Thermochimie : Enthalpie libre = $-RT \ln K^\circ$ (L2)