

LC.9 Synthèse totale et analyse rétrosynthétique

Lucie

| Élément imposé – Formalisme de l'analyse rétrosynthétique

Niveau : L2

Pré-requis :

- Chimie organique (RMgX, aldolisation, protections, AdN, SN, rendement...) (L2)
- Formalisme de Lewis (charges formelles, ...) (L1)

Difficultés :

- Nouvelle façon de penser
- Bonnes connaissances des prérequis de chimie organique

Activité :

- TD : rétrosyntheses de molécules

Biblio :

- Fosset PC/PC*
- Sujet PC Mines 2018 (+ rapport de jury)
- cours Manon Lecomte
- Clayden

Plan proposé

1	La rétro-synthèse : une synthèse "vers l'arrière"	2
1.1	Molécules cibles	2
1.2	Principe et formalisme d'une rétrosynthèse	2
1.3	Stratégie de synthèse	4
2	Rétrosynthèse d'un composé naturel	6

Intro pédagogique

Objectifs :

- Comprendre le principe de la rétro-synthèse
 - Acquérir la méthode et s'approprier le formalisme de l'analyse rétrosynthétique
- Fin de séquence de chimie organique. Evaluation diagnostique en début
Pas de stéréosélectivité car première approche

Leçon

Intro

Objectif de chimie orga : construire des molécules, avec comme contrainte : molécule cible

Fin XIX molécules simples (comme l'urée 1828 Wohler), mais au fil des années la complexité évolue + des objectifs pour compléter les manques de molécules naturelles.

Vit B12 (obligatoire pour les végétaliens, risque d'anémie, essentielle) synthétisée en 1972

Encore plus compliqué maintenant : palytoxine 1994 (toxine puissante)

Rendement, cout, complexité, purification, ... : nombreux challenges **Synthèse totale** : Synthèse de molécules complexes à partir de blocs moléculaires simples commercialement disponibles

PN : 1965 Woodward

Citation Atkina : "Comment le chimiste s'y prend-il pour construire l'équivalent d'une cathédrale?"

Rétrosynthèse : Opération intellectuelle par laquelle le chimiste, sur la base de la structure de la molécule cible, effectue un découpage de cette molécule en espèces plus petites

PN : 1990 Corey

1 La rétro-synthèse : une synthèse "vers l'arrière"

1.1 Molécules cibles

Molécule cible : Molécule que l'on cherche à synthétiser

- Intérêt pratique : molécule utilisée pour des applications en médecine, agroalimentaire. Arriver à des composés plus stables et plus efficaces. (vitamine B12)
- Intérêt structural (diazamide A) : vérifier ou confirmer la structure d'une molécule naturelle et corriger des structures.
- Intérêt théorique : prouver l'existence d'une structure (cubane)

1.2 Principe et formalisme d'une rétrosynthèse

Différents moyens de désassembler la molécule. Le découpage qu'on fait pour synthétiser la molécule cible n'est pas arbitraire mais s'appuie sur les réactions qu'il est possible de mettre en oeuvre pour réunir par les liaisons attendues avec leurs caractéristiques voulues les différents éléments de la structure finale.

Question principale posée en rétrosynthèse : "Quels réactifs doit on faire réagir ensemble pour former la molécule cible?"

Exemple : 4-méthylpentan-2-one

Plusieurs possibilités :

- ethanal + organomagnésien (et hydrolyse) puis oxydation
- acétalisation + crotonisation (acétone) puis réduction avec H₂

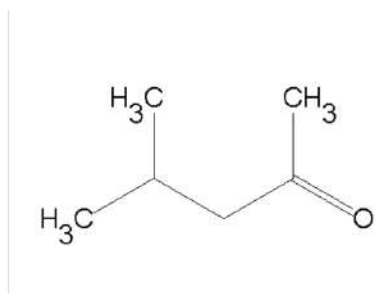


Figure 1 – Caption

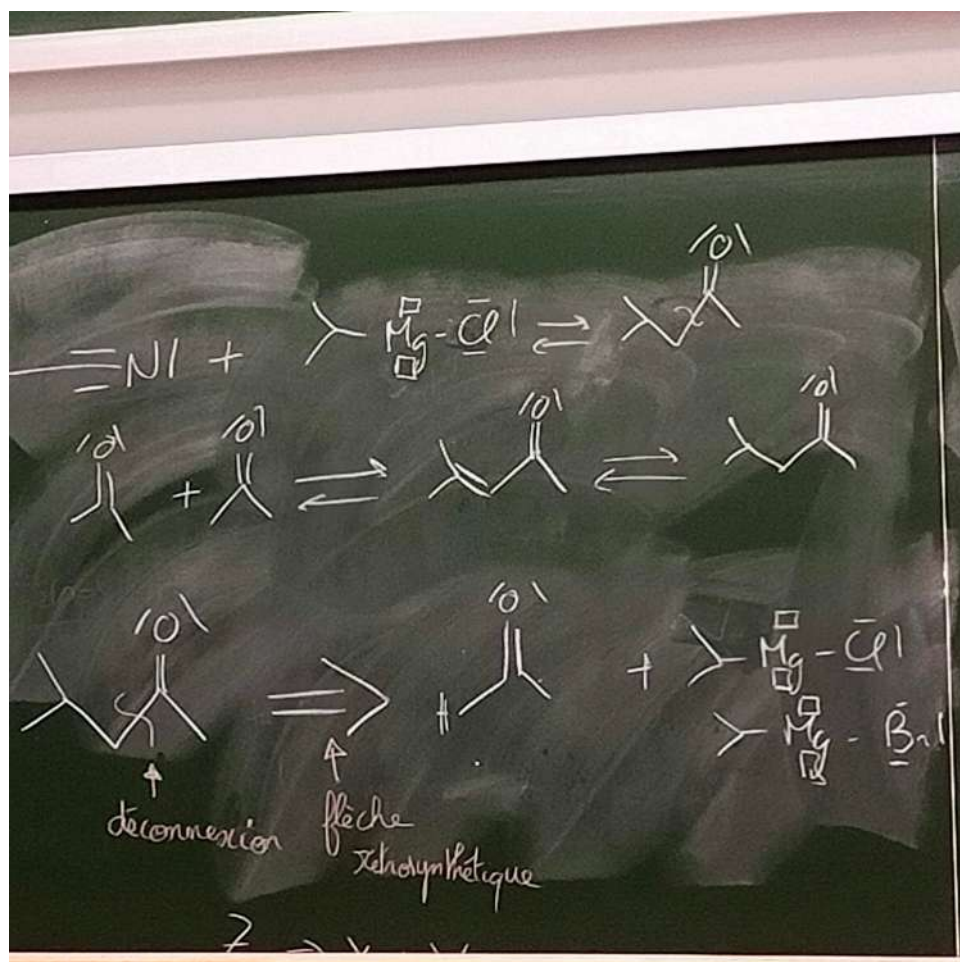


Figure 2 – ATTENTION IL MANQUE UN CARBONE

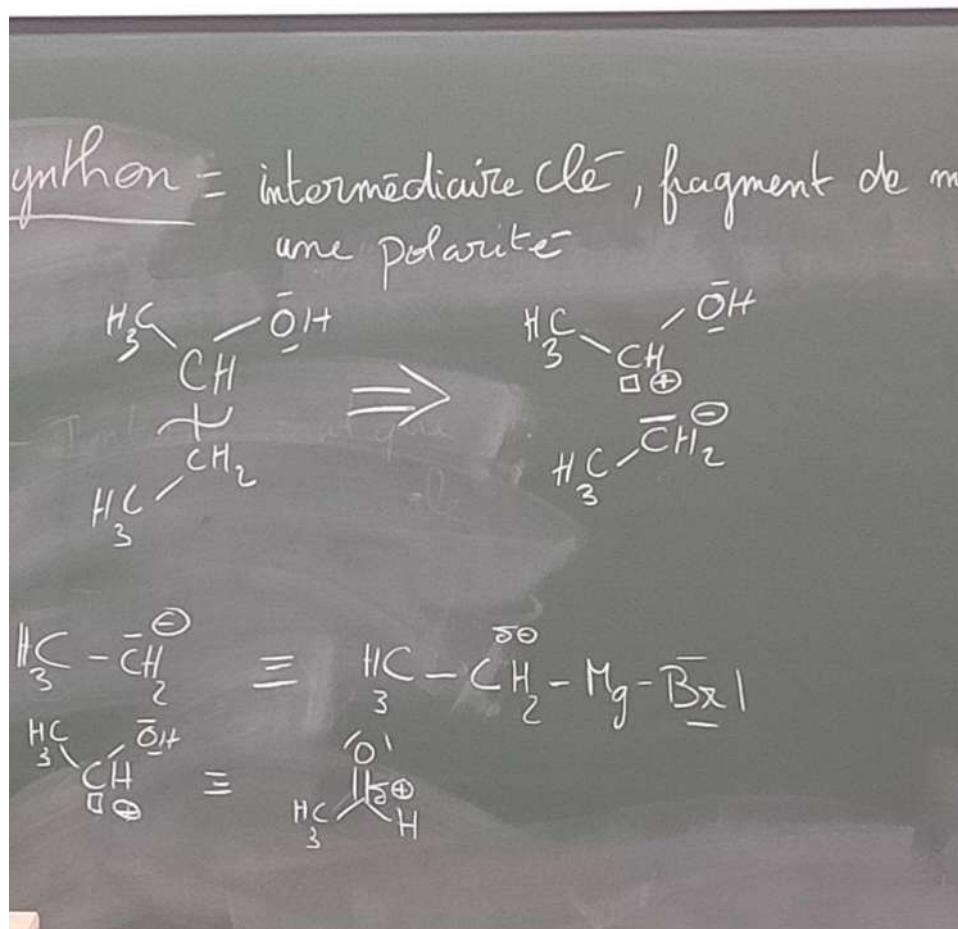


Figure 3 – Caption

Pas la même liaison formée

Notation rétrosynthétique : **déconnexion** et **flèche rétrosynthétique** (Z pourrait être préparé à partir de X et Y)

Néanmoins, plusieurs molécules possibles "similaires" (exemple organomagnésien bromé, chloré, etc). On va parler de **synthons**

Synthon : Intermédiaire clé, fragment de molécule associé à une polarité

Exemple : butan-2-ol scindé en un carbocation et un carbanion

Le carbanion fait penser à un réactif de Grignard : on peut lui associer l'équivalent synthon

De même, le carbocation-alcool (car alcool électronégatif, donc charge partielle donne l'envie) fait penser à une cétone

On peut donc proposer une analyse rétrosynthétique, et une synthèse associée

1.3 Stratégie de synthèse

Des règles à retenir :

1. Déconnexion correspond, connue et fiable (motif crotonisation, esterification, Wittig, ...)

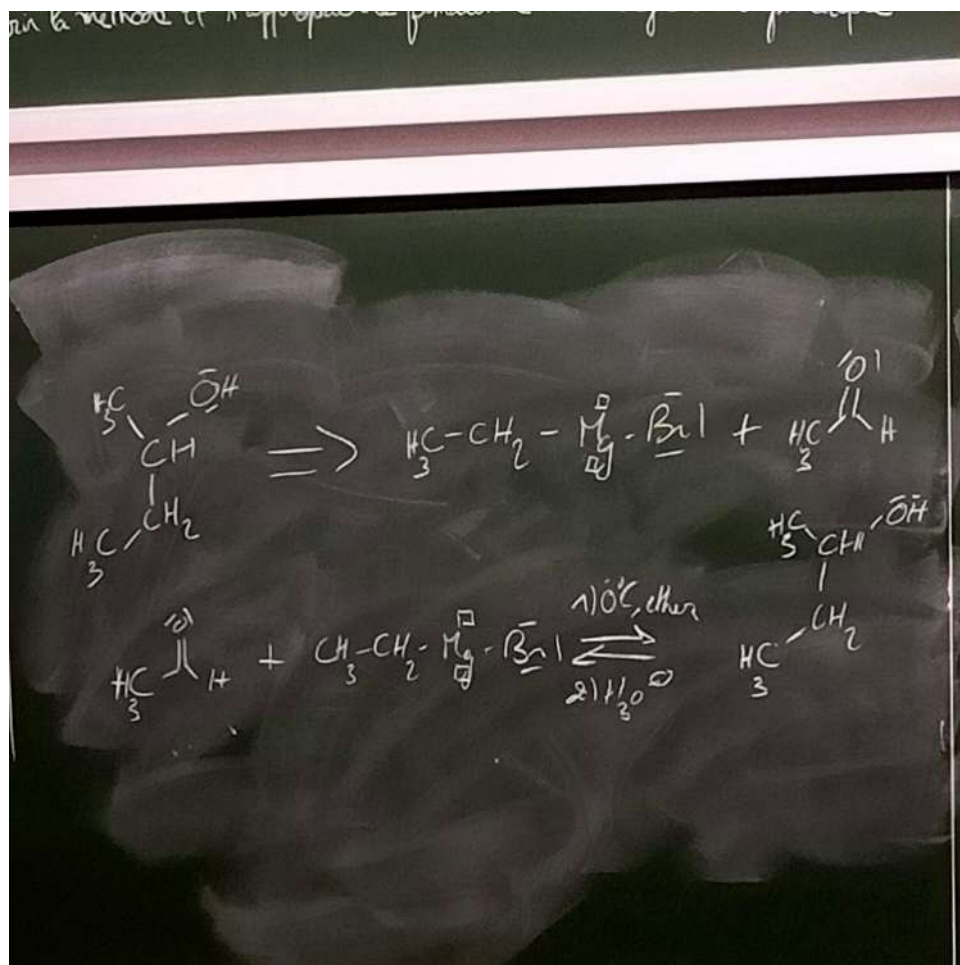


Figure 4 – Caption

2. Déconnexion à coté de l'hétéro-atome (pour utiliser la réactivité de l'hétéroatome)
3. Choisir la voie qui évitent les problèmes de chimiosélectivité (souvent déconnecter d'abord les groupements réactifs)
4. Minimiser le nombre total d'étape
5. Maximiser le rendement

Plusieurs types de synthèses :

— **Synthèse linéaire** : $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow F \rightarrow G \rightarrow H$. Si tout a un rendement de 90%, le rendement de H est de 53%

— **Synthèse convergente** : $A+B \rightarrow C \rightarrow D$ & $E \rightarrow F \rightarrow G$: $D+G \rightarrow H$ rendement 73% (si tout a un rendement de 90%)

On évite aussi un max les étapes de protection déprotection et pleins d'autres critères : disponibilité du substrat, sa toxicité, ...

2 Rétrosynthèse d'un composé naturel

Leucascandrolide A : composé naturel isolé d'une éponge calcaire collecté dans la mer de Corail en Nouvelle Calédonie (anticancéreux : cytotoxique à partir de 50 mg/mL + antifongique contre une levure qui infecte les patients immunodéprimés). Sortie auparavant des éponges, mais maintenant elle n'est plus biodisponible.

Exemple de la rétrosynthèse : on peut repartir de molécules simples

Reconnaitre les fonctions créées

On coupe la molécule en 2 donc la synthèse est convergente.

Pour toutes les étapes tout est décrit dans le rapport de jury.

Conclusion

Interet de la synthèse totale + formalisme. A mettre en pratique Logiciels qui aide : Spaya, organic synthesis exploration, synthia...

A retenir : vocabulaire,

Questions/Réponses

Questions	Réponses
<i>XIX contrainte des chimistes molécule cible</i>	C'est toujours le cas
<i>Pourquoi des cibles de + en + complexes</i>	De + en + de réactions découvertes & les synthèses déjà existantes ont été améliorées & développement des techniques d'analyse

L. Titre

<i>Objectifs ? Seulement produit naturels ?</i>	Produits non biodisponibles (taxol à partir d'if) & augmenter l'activité & Corriger des structures
<i>Industrie, bonne synthèse ?</i>	Risques, rendement, cout
<i>Difficulté synthèse multiétape ?</i>	Il faut des bons rendements sur la dernière étape et bas rendement au début
<i>C-C</i>	Stéréochimie
<i>Corey PN</i>	Méthodologie de synthèse (dans les années 60)
<i>Synthon avec la mauvaise polarité</i>	Synthon à polarité inverse (umpolung)

Debrief

Rajouter les conditions réactionnelles (ou au moins le type de réaction)
Peut être fait par ordinateur. Mais choix du réactif à partir du synthon : chimiste
Synthon n'a pas d'existence chimique
Choix de partage des charges
Ca peut être des réactions radicalaires (halogénéation des alcanes ?)
Jouer sur la réactivité de l'hétéroatome
Lister les réactions que les élèves connaissent
Reconnaître les fonctions
Chimie combinatoire
RQ : B12 par synthèse bactérienne
Parler des enjeux de la synthèse totale
Insister plus sur le problème de stéréosélectivité
Pour un niveau plus élevé : conversion groupement fonctionnel