

# LC 38: Synthèse totale et analyse rétrosynthétique

Niveau: L2

- Prérequis:
- Substitution nucléophile (L1)
  - Réduction des carbonyles (L1)
  - Substitution électrophile aromatique (L2)
  - Organomagnésien (L1)
  - Dérivés d'acide carboxyliques (L2)
  - Hydrogénation des alcènes (L2)
  - Principes de la chimie verte (L2)

Intro péda: → Cours bilan en fin de L2 qui permet la réutilisation de toutes les réactions vues en L1/L2

→ Notion assez difficile car demande de maîtriser beaucoup de connaissance en chimie organique.

⇒ doit être introduite assez tôt pour que les premiers exemples abordés soient simples.

Objectif: montrer le raisonnement à adopter lorsqu'on cible la synthèse d'une molécule.

→ Pas de nouvelle réaction introduite

→ limite: pas d'étude de synthèse convergente ni étude de stéréosélectivité (L3)

TD: rétrosynthèse sur d'autres molécules: hédicine

synthèse à trois: identification des produits — conditions de synthèse

TP: synthèse de l'ibuprofène

Intro: → Evolution des cibles en synthèse organique

→ Slide avec exemples NICOLAOU I p. 5 et 11

→ Synthèse totale = synthèse chimique d'une molécule à partir de molécules simples et facilement accessibles.

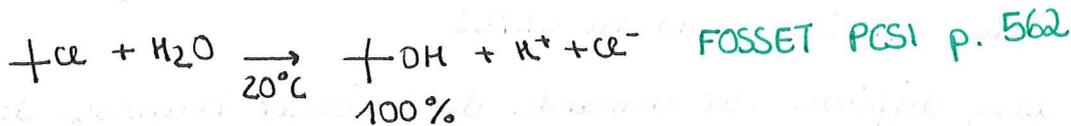
→ PN: - 1965: Woodward ⇒ art de la synthèse organique  
- 1990: Corey ⇒ théorie et méthodologie de la synthèse organique.

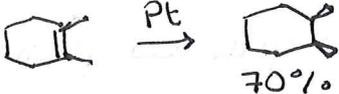
Objectifs: - Connaître la méthodologie de la rétrosynthèse  
- Savoir l'appliquer à des exemples

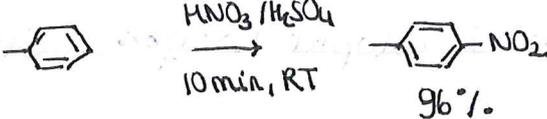
## 1. Les outils en stratégie de synthèse

### A) Aménagement fonctionnel

→ Interconversion: passage d'une fonction à une autre



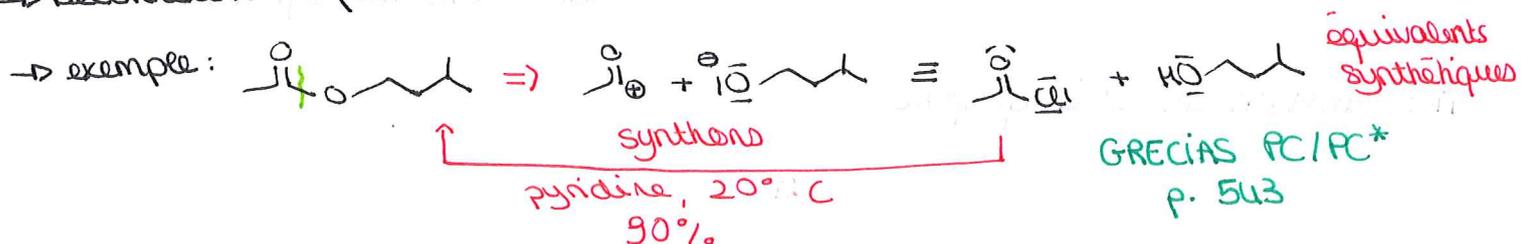
→ Suppression:  FOSSET PC/PC\* p. 703  
70%

→ Insertion:  96%

Tr: la synthèse d'une molécule passe également par la construction du squelette carboné.

### B) Les déconnexions au service de la rétrosynthèse

→ Déconnexion: rupture d'une liaison dans la molécule cible



- Définition : - synthons = molécules éventuellement fictives ayant la bonne réactivité pour conduire aux produits
- équivalents synthétiques = molécules réelles ayant la même réactivité que les synthons.

→ Règle de déconnexion :

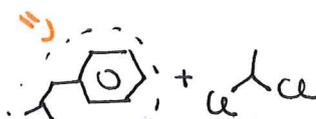
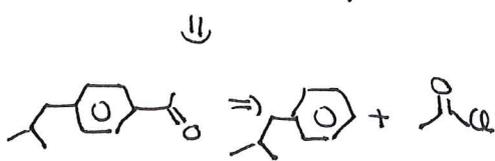
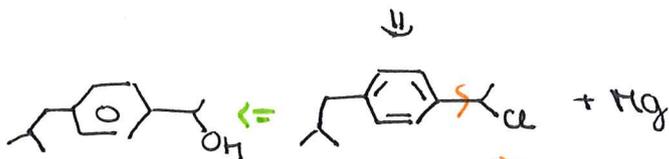
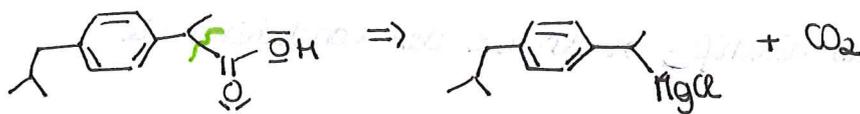
- toujours s'appuyer sur des réactions connues
- à proximité des sites réactifs (hétéroatome, double liaison)

Tr : Ces outils sont utilisés en synthèse totale pour l'élaboration de molécule complexes.

## II - Application à la synthèse de l'ibuprofène

### A) Analyse rétrosynthétique

→ Ibuprofène = anti-inflammatoire



↳ commerciale : 160 € / 1L

Tr : 2 voies de synthèses possibles. On va étudier la réalisation expérimentale de ces 2 synthèses

### B) Analyse des synthèses totales

→ Voie orange : mécanisme de l'alkylation.

⇒ risque de polyalkylation (produit plus réactif car groupement électrodonneur)

⇒ Perte de rendement

→ Voie verte : Seide avec condition et rendement JCE n°88

Tr: Les synthèses développées au laboratoire ne sont pas toujours celles réalisées industriellement. Une phase d'optimisation est souvent nécessaire.

## 2) Comparaison avec la synthèse industrielle.

→ Procédé historique : Procédé BOOTS (1960)

Seide procédé LUBIN p. 186

⇒ mauvaise économie d'atome

→ Procédé actuel : Procédé BHC (1990)

⇒ que 3 étapes

⇒ catalyse

⇒ bonne économie d'atome

→ Comparaison des rendements BHC et synthèse du B.

Conclusion: → Rétrosynthèse : à partir de la molécule cible, on cherche des réactifs

→ Synthèse totale : à partir des réactifs, on trouve des conditions de synthèse.

Ouverture : stéréosélectivité

Biblio: - NICOLAOU I

- FOSSET PCSI et PC/PC\*

- GRECIAS PC/PC\*

- LUBIN

- JCE 2011 n°88 p. 825

- culturescience.chimie.ens.fr