

Interconversion de fonctions

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 20 avril 2020

Merci à Max Roose, Thibault Fogeron et Joachim Galiana pour leur précieuse aide.

Mots-clés : interconversion de fonctions, synthèse totale, sélectivité.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Fonctions chimiques : définition, alcools, cétone, ester, ... [L1]
- Réactivité des hydroxyles et carbonyles (oxydation par le DMP ou le TPAP, réduction, réaction de Williamson, formation d'imine, estérification, ...) [L2-L3]
- Sélectivité (chimio-, régio-, stéréo-) [L2]
- Réactions de protection et déprotection des alcools (-OPOM, -OTBDPS, -OTES, acétal) [L2]
- Synthèse totale : définition, vocabulaire, principes [L3]

Bibliographie :

- Nicolaou, *Classics in total synthesis*, tome II, Swinholide A [Niveau : **]
- Nicolaou, *Classics in total synthesis*, tome III, Vannusal B [Niveau : **]
- Clayden, *Chimie organique* [Niveau : *]
- Martinand-Lurin et Grüber, *40 expériences illustrées de chimie générale et organique*, manip. 20 [Niveau : *]

Plan proposé

I - Intérêts de l'interconversion de fonctions	2
A/ Diminuer ou exalter la réactivité	2
B/ Changer la réactivité	2
C/ Obtenir une molécule cible	2
II - Enjeux de sélectivité	3
A/ Chimiosélectivité	3
B/ Régiosélectivité	4
C/ Stéréosélectivité	5

Introduction pédagogique

Cette leçon arrive une fois que les élèves ont suffisamment de bagages en réactivité fonctionnelle, donc en L3, pour prendre du recul sur la synthèse organique. Ils pourront ainsi réinvestir leurs connaissances dans une première approche de synthèse totale et dans un souci de sélectivité. On prendra ainsi comme exemples directeurs la synthèse totale du vannusal B et celle de la Swinholide A.

Difficultés :

- distinguer les interconversions de fonctions (ICF) des autres types d'aménagements fonctionnels ;
- se réappropriier les outils de réactivité fonctionnelle dans une perspective plus globale qu'est la synthèse totale.

Exemples de TD : étude de synthèses totales impliquant des ICF.

Exemples de TP :

- réduction chimiosélective de la *para*-nitroactophénone (développé dans ce cours) ;
- réduction comparée du camphre par NaBH_4 et le L-sélectride ;
- oxydation du menthol en menthone.

Introduction

En chimie organique, on souhaite obtenir une molécule-cible à partir de réactifs commerciaux simples, donc assez éloignés. On est alors amenés à modifier leurs réactivités, en faisant de l'**aménagement fonctionnel**.

Définition – Aménagement fonctionnel : ensemble des modifications des fonctions chimiques de la molécule, sans changement de son squelette carboné.

Il existe trois types d'aménagements fonctionnels :

- l'**insertion de fonction**, c'est-à-dire le remplacement d'une liaison C-H par une fonction ;
- la **suppression de fonction**, c'est-à-dire le remplacement d'une fonction par une liaison C-H ;
- l'**interconversion de fonction**, c'est-à-dire la transformation d'une fonction en une autre. Cela induit un changement de la réactivité de la molécule.

Remarque – Il n'y a pas de définition IUPAC pour chacun de ces termes.

Dans ce cours, on se focalise sur le dernier item. On se place dans le contexte d'une synthèse totale, dans la quête d'une réactivité ou d'une sélectivité particulière.

Objectifs – Comprendre l'intérêt de l'interconversion de fonctions et les contraintes de sélectivité dans une synthèse totale.

I - Intérêts de l'interconversion de fonctions

A/ Diminuer ou exalter la réactivité

Les interconversions de fonctions les plus fréquentes en synthèse organique sont les réactions de **protection et de déprotection**. Elles permettent ainsi de masquer temporairement la réactivité d'un site réactif de la molécule.

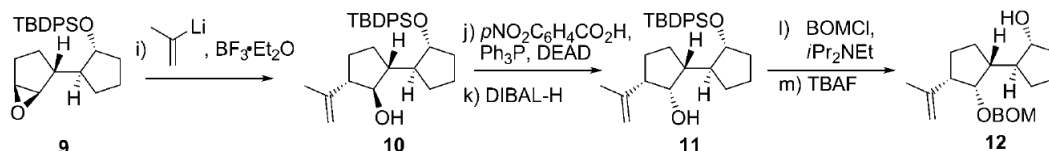


Figure 1 – Extrait de la synthèse totale du vannusal B (Source : Nicolaou, tome III).

L'exemple ci-dessus présente une série de jonglage entre deux groupements hydroxyles : l'étape i crée un nouveau groupement hydroxyle sur la molécule. Cependant, on souhaiterait déprotéger l'autre groupement hydroxyle de la molécule pour la suite de la synthèse. Une fois que l'on a inversé la configuration absolue du premier - grâce à une réaction de Mitsunobu - on le masque grâce au groupement protecteur -OBOM, qui est orthogonal à groupement protecteur -OTBDPS. On peut ainsi déprotéger sélectivement le groupement hydroxyle masqué en éther silylé par l'action de TBAF.

B/ Changer la réactivité

L'alcool 12 ainsi formé peut être converti en d'autres fonctions chimiques. On retrouve ainsi l'intérêt le plus évident de l'interconversion de fonctions.

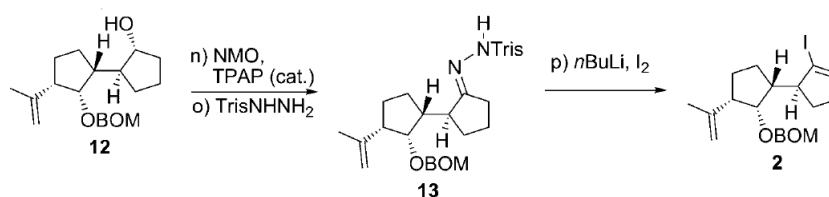


Figure 2 – Extrait de la synthèse totale du vannusal B (Source : Nicolaou, tome III).

Dans la suite de la synthèse du vannusal, le groupement hydroxyle est oxydé en cétone par le complexe de ruthénium TPAP. Cette cétone est alors convertie en imine par addition de TrisNHNH_2 . Enfin, l'addition de diiode en milieu basique conduit à la formation du synthon 2, qui pourra être associé à d'autres synthons pour agrandir le squelette carboné de la molécule. Cette suite de réactions n'est composée que d'interconversions de fonctions.

C/ Obtenir une molécule cible

Les dernières étapes d'une synthèse totale permettent de convertir certaines fonctions, généralement des groupements fonctionnels, afin d'obtenir la molécule cible. C'est

par exemple le cas de la synthèse du vannusal B (1b) ci-dessous :

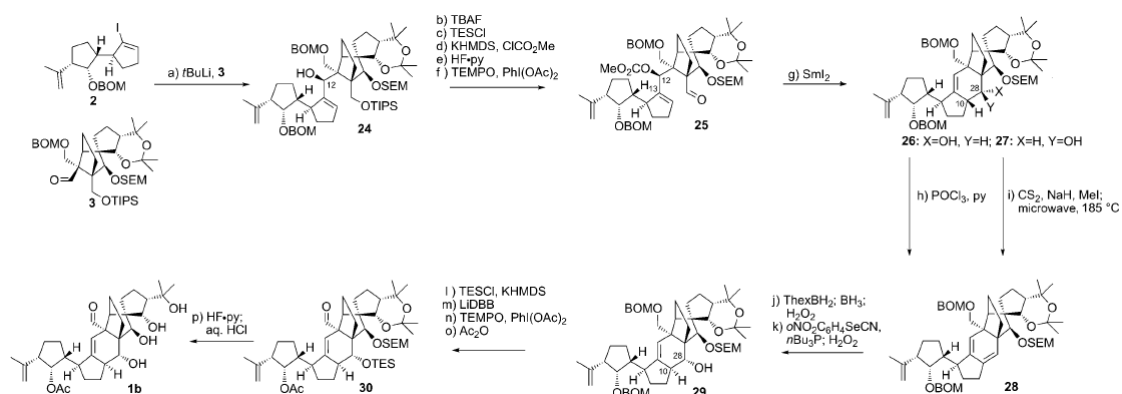


Figure 3 – Dernières étapes de la synthèse totale du vannusal B (Source : Nicolaou, tome III).

On observe qu'une fois les deux synthons associés (étape a), les réactions qui suivent sont toutes des interconversions de fonctions. On repère ainsi de nombreuses réactions de déprotection d'alcools. Par exemple, l'étape p déprotège un diol et deux groupements hydroxyles. En outre, les étapes l, m, n et o font apparaître l'aldéhyde et l'acétate présent sur la molécule finale.

II - Enjeux de sélectivité

A/ Chimiosélectivité

L'enjeu le plus facile à relever en synthèse total est la chimiosélectivité. Il est en effet assez simple de convertir une fonction chimique mais pas les autres de la molécule.

L'exemple suivant montre un exemple de réduction chimiosélective. L'association des réactifs $(n\text{-Bu})_2\text{BOMe}$, LiBH_4 et H_2O_2 permet de réduire la cétone portée par le carbone 17, mais pas l'ester en haut de la chaîne carbonée. Le diol ainsi formé est ensuite protégé par formation d'un acétal.

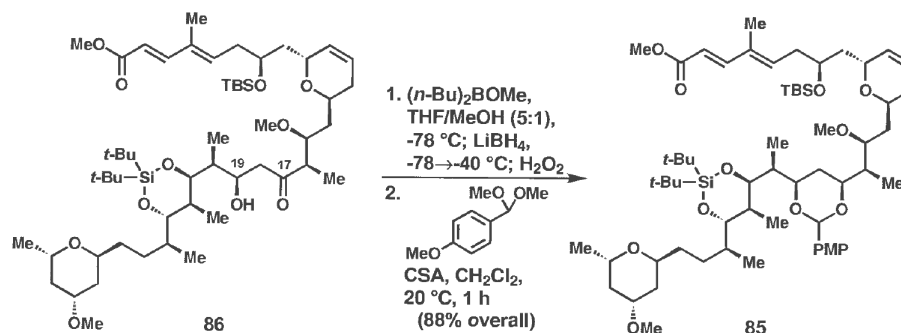
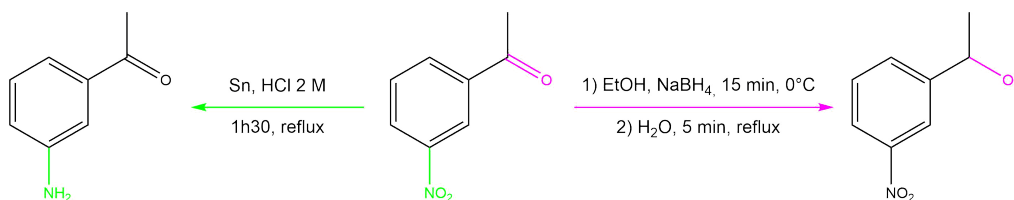


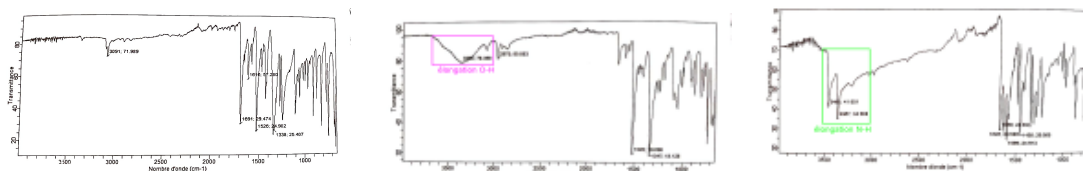
Figure 4 – Extrait de la synthèse totale de la Swinholide A (Source : Nicolaou, tome II).

En TP, on pourra étudier un exemple plus simple de réduction chimiosélective.

Exemple – Réduction chimiosélective de la *para*-nitroacétophénone (Source : Martinand-Lurin et Grüber, n° 20).



L'étude des spectres IR du réactif et des produits permet de conclure sur la chimiosélectivité de la réaction.



(a) Réactif.

(b) Produit de la réduction par NaBH_4 .

(c) Produit de la réduction par l'étain.

Figure 5 – Spectres IR du réactif et des produits de la réduction.

On note sur le spectre 5b la disparition de la bande à 1691 cm^{-1} caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison $\text{C}=\text{O}$ et l'apparition d'une bande vers 3400 cm^{-1} pour la vibration d'élongation de la liaison $\text{O}-\text{H}$.

Sur le spectre 5c, on observe l'apparition de deux bandes fines vers 3400 cm^{-1} correspondant à la vibration d'élongation des liaisons $\text{N}-\text{H}$ pour une amine primaire.

On observe ainsi bien une réduction chimiosélective.

B/ Régiosélectivité

Un autre enjeu de l'interconversion de fonctions est la régiosélectivité. En effet, au cours de la synthèse totale, puisqu'on construit une molécule assez imposante, il peut arriver qu'elle présente plusieurs groupements fonctionnels similaires.

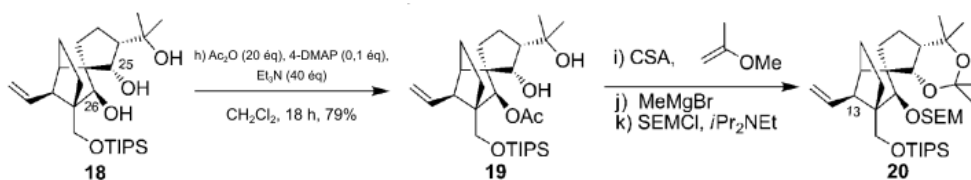


Figure 6 – Extrait de la synthèse totale du vannusal B (Source : Nicolaou, tome III).

Remarque – Mécanisme dans le Clayden (p. 1 153).

Dans l'exemple ci-dessus, la molécule 18 présente trois groupements hydroxyles. On souhaite les protéger différemment pour la suite de la synthèse. L'équipe de Nicolaou a remarqué que l'addition d'anhydride acétique Ac_2O sur la molécule conduisait à la formation régiosélective de la molécule 19. Il semblerait que l'alcool porté par le carbone 28 soit le plus réactif, sans que l'on ne puisse donner de justification. On peut ensuite protéger le diol par formation d'un acétal pour obtenir deux groupements protecteurs orthogonaux.

C/ Stéréosélectivité

La stéréosélectivité est le dernier enjeu que nous allons présenter. La plupart des exemples présentés dans ce cours comportent d'ailleurs de la stéréosélectivité. Considérons donc un type de réaction stéréosélective : l'inversion de configuration d'un carbone asymétrique. Plutôt que de revenir sur l'exemple de la figure 1 de la sous-partie A/ (correspondant à une réaction de Mitsunobu), considérons un autre exemple où la fonction créée se retrouvera sur la molécule finale.

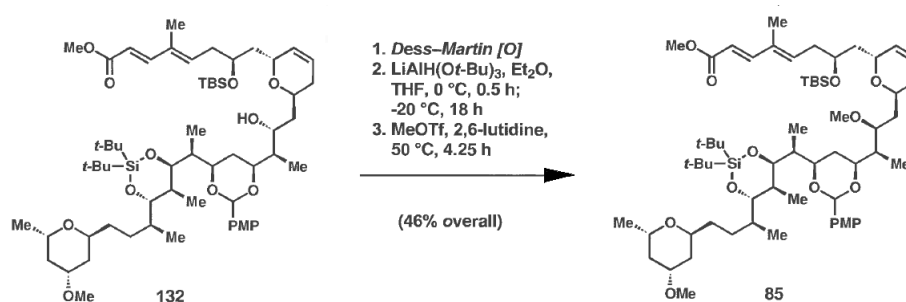


Figure 7 – Extrait de la synthèse totale de la Swinholide A (**Source** : Nicolaou, tome II (p. 60)).

Dans l'exemple suivant, on transforme un groupement hydroxyle en méthoxy. Cependant, on change également l'orientation du groupement. Pour cela, on a recours à deux étapes intermédiaires : la fonction alcool est oxydée en cétone pour le réactif de Dess-Martin. Puis, elle est réduite par un donneur d'hydrure, *via* une réaction de type S_N2 . Ceci induit l'inversion de configuration voulue. Ainsi, l'interconversion de fonction peut être stéréosélective et peut permettre de choisir la configuration d'un centre asymétrique.

Conclusion

L'interconversion de fonctions permet de masquer ou d'exalter la réactivité d'une fonction chimique, grâce aux réactions de protection et déprotection, de changer la réactivité d'un site de la molécule, mais aussi d'obtenir la molécule cible une fois que la construction du squelette carboné est terminée. On aurait bien évoqué certaines réactions d'activation de fonction, par exemple la formation d'un chlorure d'acyle à partir d'un acide carboxylique, pour exalter son électrophilie. Elles seront traitées en détail dans le cours "Activation de fonctions".

Le principal enjeu de l'interconversion de fonctions est la sélectivité, qu'elle soit régio-, chimio- ou stéréo-.

L'interconversion de fonctions joue aussi un rôle important en rétrosynthèse, puisqu'elle permet de déterminer les découpages de la molécule cible en synthons par changement de la réactivité des sites.