

Aménagement fonctionnel

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 24 avril 2020

Merci à Joachim Galiana pour sa précieuse aide.

Mots-clés : aménagement fonctionnel, interconversion de fonctions, suppression de fonctions, insertion de fonctions.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Synthèse totale [L3]
- Sélectivité (régio-, stéréo-, chimio-) [L2]
- Groupements protecteurs des alcools (éthers silylés, esters, éthers) [L2]
- Oxydoréduction en chimie organique (oxydation des alcools et des alcènes, hydrogénation des alcènes) [L2]
- Réactions péricycliques : cycloadditions, transpositions sigmatropiques [L2]
- Réaction de Wittig [L2]
- Réactivité : électrophilie et nucléophilie [L1]

Bibliographie :

- Nicolaou, *Classics in total synthesis*, tome II, Resiniferatoxine [Niveau : ***]
- Vollhardt, *Traité de chimie organique* [Niveau : *]
- Clayden, *Chimie organique* [Niveau : *]

Plan proposé

I - Interconversion de fonctions	2
A/ Pour changer une réactivité	2
B/ Pour masquer une réactivité	3
II - Ajout ou suppression de fonctions	3
A/ Suppression de fonctions	4
B/ Insertion de fonctions	4

Introduction pédagogique

Dans ce cours, on fait le choix de définir l'aménagement fonctionnel comme l'ensemble de réactions chimiques qui modifient les fonctions dans la molécule, sans changer son squelette carboné. Il existe une autre définition de l'aménagement fonctionnel qui se restreint aux seuls changements de fonctions chimiques qui conduisent aux groupements fonctionnels présents sur la molécule finale.

On utilise l'exemple directeur de la synthèse totale de la résinifératoxine, riche en aménagement fonctionnel.

Difficultés :

- réutiliser les acquis de réactivité fonctionnelle dans un cadre plus large qu'est la synthèse totale ;
- reconnaître des réactions d'aménagement fonctionnel et savoir à quel type elles appartiennent.

Exemples de TD : étude de synthèses totales.

Exemples de TP :

- réduction chimiosélective de la *para*-nitroacétophénone ;
- nitration régiosélective du toluène.

Introduction

Le but de la synthèse totale est d'obtenir à partir de précurseurs commerciaux simples une molécule d'intérêt appelée **molécule cible**. Les étapes-clé de la synthèse sont donc la construction du squelette carboné. Toutefois, il est indispensable de changer au fur et à mesure de la synthèse les groupements fonctionnels de la molécule pour masquer ou exalter leur réactivité et conduire à la molécule cible. Il s'agit de l'aménagement fonctionnel.

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

Pour étudier cet ensemble de réactions, on se focalisera sur la synthèse de la résinifératoxine, un analgésique naturel issu de la résine d'un cactus.

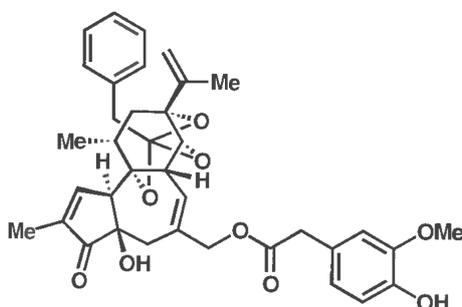


Figure 1 – Structure de la résinifératoxine (Source : Nicolaou II (p. 137)).

Objectifs – Distinguer les différents types d'aménagement fonctionnel. Comprendre leur intérêt dans le cadre d'une synthèse totale.

I - Interconversion de fonctions

Définition – Interconversion de fonctions : transformation d'une fonction en une autre. Cela induit un changement de la réactivité de la molécule.

Il s'agit de la catégorie d'aménagement fonctionnel la plus rencontrée en synthèse totale.

A/ Pour changer une réactivité

Considérons la réaction suivante :

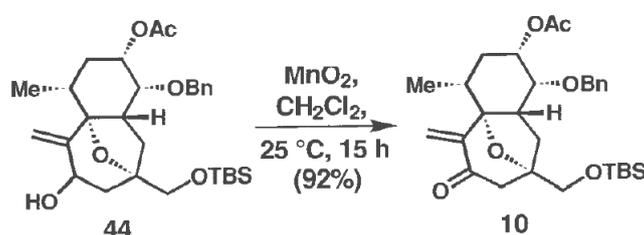


Figure 2 – Extrait de la synthèse de la Résinifératoxine (**Source** : Nicolaou II (p. 150)).

On observe une oxydation d'un alcool allylique en cétone par MnO_2 . On crée alors un site électrophile sur le groupement carbonyle, qui subira dans la suite de la synthèse une addition nucléophile. Cette interconversion de fonctions permet ainsi d'aménager la molécule **pour servir à la construction du squelette carboné**.

L'intérêt de l'oxydation par MnO_2 est qu'elle est **chimiosélective des alcools allyliques**. Dans l'exemple ci-dessus, il n'y a pas de compétition avec d'autres alcools, mais si l'on considère l'exemple de la synthèse d'un stéroïde ci-dessous, on comprend l'intérêt de l'utilisation de cet oxydant.

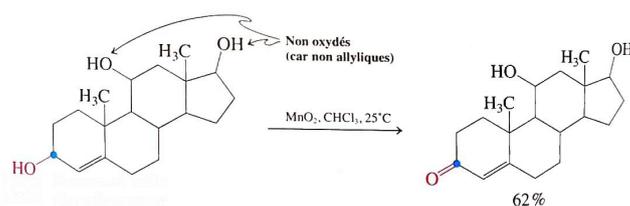


Figure 3 – Extrait de la synthèse d'un stéroïde (**Source** : Vollhardt (p. 786)).

L'autre intérêt de l'utilisation de MnO_2 est le fait qu'on procède en **conditions très douces**, à température ambiante, contrairement à la plupart des oxydations d'alcool en cétone.

Remarque – La synthèse se fait en conditions douces. En revanche, le dioxyde de manganèse est préparé en conditions plus dures : il doit être séché sous pression réduite quelques heures afin de retirer toute trace d'eau.

B/ Pour masquer une réactivité

De nombreuses réactions d'interconversion de fonctions en synthèse totale sont en fait des réactions de protection et déprotection de fonction. Il est en effet indispensable de masquer temporairement la réactivité de certaines fonctions pour ne pas qu'elles interfèrent lors de la construction du squelette carboné ou de l'aménagement fonctionnel. Les dernières étapes de la synthèse représentent donc des étapes de déprotection de tous les groupements protecteurs de la molécule, comme le montre la figure ci-dessous :

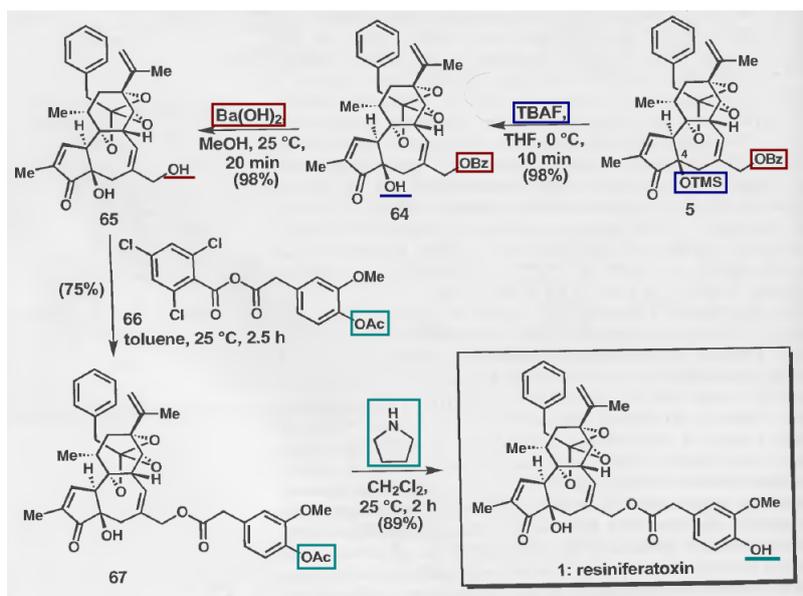


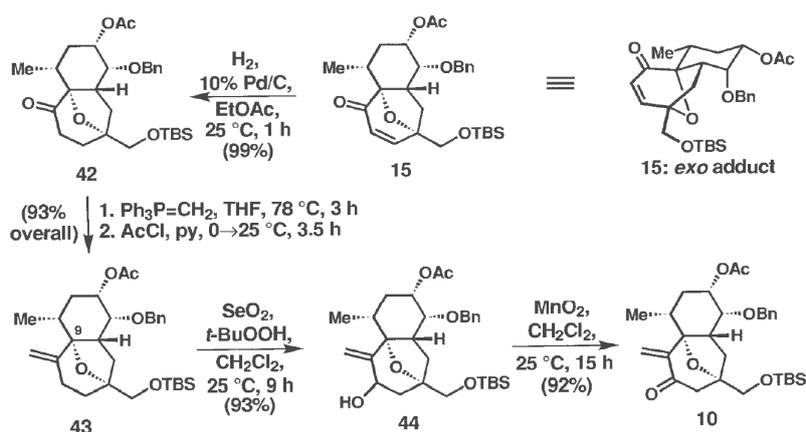
Figure 4 – Fin de la synthèse totale de la Résinifératoxine (**Source** : Nicolaou II (p. 156)).

Ces dernières étapes permettent d'une part de finir d'assembler les synthons pour obtenir la molécule cible : la déprotection de 64 en 65 permet l'assemblage de cette dernière avec 66. D'autre part, elle permet de révéler les groupements fonctionnels qui devraient être présents sur la molécule finale. Il s'agit ici de groupements hydroxyles, déprotégés par les étapes 5 → 64 et 67 → 1.

II - Ajout ou suppression de fonctions

Considérons dans cette partie la séquence de réactions suivante :

On reconnaît l'interconversion de fonctions à l'étape 44 → 10 que nous avons déjà étudiée dans la sous-partie A/. Les autres étapes de cette séquence font également partie de l'aménagement fonctionnel. En effet, le squelette carboné ne change pas au cours des transformations, mais les groupements fonctionnels si. On ne commentera pas l'étape 42 → 43, car il s'agit d'un exemple qui peut à la fois entrer dans l'agrandissement du squelette carboné et l'aménagement fonctionnel.



A/ Suppression de fonctions

Définition – Suppression de fonction : remplacement d'une fonction par une liaison C-H. Cela induit une perte de réactivité de la molécule.

L'étape 15 → 42 est une suppression de fonction. Il s'agit d'une hydrogénation d'une double liaison C=C catalysée par un catalyseur hétérogène de platine. Il s'agit bien d'une suppression de fonction car on rompt une liaison C-C pour former deux liaisons C-H et le site perd toute réactivité.

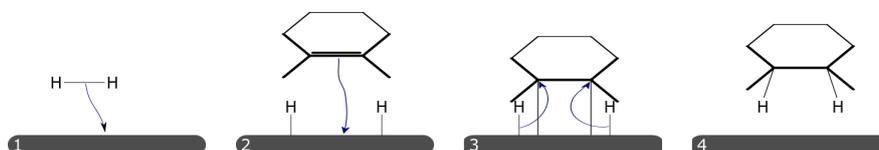


Figure 5 – Mécanisme de l'hydrogénation d'un alcène. 1. physisorption puis chimisorption de H₂ à la surface du catalyseur ; 2. physisorption puis chimisorption de l'alcène ; 3. synaddition de H₂ sur l'alcène : réduction de l'alcène en alcane ; 4. désorption de l'alcane et diffusion hors du catalyseur.

Remarque – Plus de détails dans le Fosset, *Chimie tout-en-un PC* (p. 703).

On pourrait aborder d'autres réactions dans cette partie : réductions de Clemmensen et de Wolff-Kischner, réaction radicalaire de Barton McCombie, ... (voir dans le Kürti).

B/ Insertion de fonctions

Définition – Insertion de fonctions : remplacement d'une liaison C-H par une fonction. Ceci induit une augmentation de la réactivité de la molécule.

L'étape 43 → 44 est une insertion de fonction. On observe l'apparition d'un alcool allylique après réaction avec SeO₂, qui sera oxydé en cétone dans l'étape suivante. Ces

étapes d'aménagement fonctionnel permettent alors la construction du squelette carboné conformément à ce qui a été vu dans la sous-partie A/.

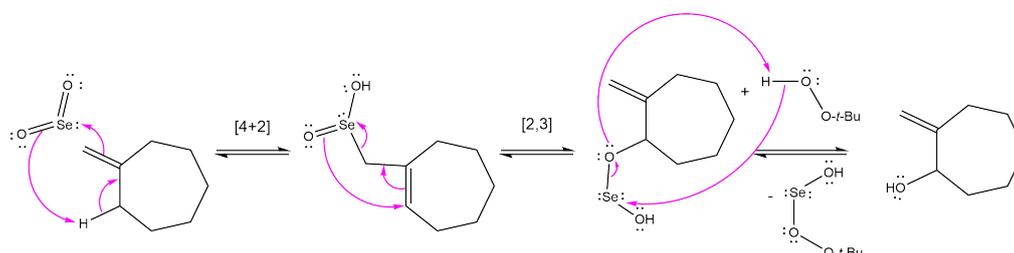


Figure 6 – Mécanisme de l'oxydation allylique d'un alcène (**Source** : Clayden (p. 1270)).

Il n'y a pas de problème de sélectivité pour cette réaction car l'autre position allylique de l'alcène ne possède pas d'hydrogène qui pourrait être échangé lors du mécanisme de la réaction.

On remarque que le mécanisme de cette réaction fait intervenir deux réactions péri-cycliques : une cycloaddition [4+2], puis une transposition sigmatropique [2,3].

Remarque – On pourrait également évoquer les réactions de substitution électrophile sur un aromatique (par exemple le TP (voir dans le Blanchard - plus de détails dans le Kürti)).

Conclusion

L'aménagement fonctionnel est un outil en synthèse totale pour obtenir la molécule cible. Il passe par trois types de réactions : l'interconversion de fonctions (les plus fréquentes, traitées plus en détail dans le cours "Interconversion de fonctions"), la suppression de fonctions et l'insertion de fonctions.

Ces modifications de la molécule permettent de masquer ou d'exalter la réactivité, dans l'optique d'agrandir le squelette carboné ou de retrouver les fonctions présentes sur la molécule cible.

Revenons sur la dernière séquence de réactions étudiée. Nous n'avons pas beaucoup disserté de l'étape 42 → 43 qui est une réaction de Wittig. En effet, il s'agit bien d'une ICF dans la synthèse totale de la résinifératoxine, mais dans la plupart des cas, l'ylure de phosphonium utilisé est plus complexe. On considère donc plutôt que les réactions de Wittig sont des étapes d'agrandissement du squelette carboné de la molécule.