

Construction de squelettes carbonés en chimie organique

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 14 juin 2020

Merci à Max Roose, Estelle Meyer, Floris Chevallier et Joachim Galiana pour leur précieuse aide.

Mots-clés : construction du squelette carboné, réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons, couplages pallado-catalysés, lactonisation de Yamaguchi, réaction de Diels-Alder.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Synthèse totale et rétrosynthèse [L3]
- Catalyse homogène (cycle catalytique) [L3]
- Catalyseur nucléophile [L3]
- Réaction de Wittig (mécanisme) [L2]
- Réactivité fonctionnelle [L2]
- Réaction de Diels-Alder (stéréo- et régiosélectivité) [L2]

Biblio :

- Nicolaou, *Classics in total synthesis*, tome II [Niveau : ***]
- Kürti, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis* [Niveau : **]
- Organic Chemistry Portal [Niveau : **]
- Synthèse totale de la Dinémicine A [Niveau : ***]

Plan proposé

I - Analyse rétrosynthétique	2
A/ Synthèse totale de Danishefsky	2
B/ Synthèse totale de Myers	2
II - Couplages de synthons	3
A/ Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons	3
B/ Couplages catalysés au palladium	3
III - Cyclisations	5
A/ Lactonisation de Yamaguchi	5
B/ Réaction de Diels-Alder	6

Introduction pédagogique

Plutôt que de faire un catalogue des réactions possibles, le cours se présentera sous la forme d'approches rétrosynthétiques. Cela permet aux élèves de réinvestir leurs connaissances en synthèse totale et de proposer des réactions valides. Il ne s'agit pas de viser à faire, ni à apprendre par coeur, ce qui est publié par de grands laboratoires de synthèse totale.

Difficultés :

- Repérer des déconnexions stratégiques possibles sur une molécule ;
- Adapter ses connaissances en réactivité fonctionnelle pour construire un cycle carboné.

Exemples de TD : exercices à difficulté progressive :

1. reconnaître des réactions ;
2. proposer des réactifs/produits/conditions expérimentales ;
3. rétrosynthèse partielle d'une molécule cible en binôme ;
4. rétrosynthèse d'une molécule cible en binôme.

Introduction

Le but du chimiste organicien est de synthétiser des molécules plus ou moins complexes, ayant un intérêt pour l'industrie, pour la recherche, ... Pour cela, il part de précurseurs commerciaux dont la structure est beaucoup plus simple que la molécule cible. Il va donc devoir utiliser des réactions chimiques permettant de construire peu à peu le squelette carboné de la molécule.

Dans ce cours, on se focalise sur la, ou plutôt les synthèses totales de la dinémicine A. Ce composé est un antitumoral d'origine naturelle. Il fut isolé pour la première fois dans les années 1980, à partir d'une culture de bactéries *Micromonospora chernisa*.

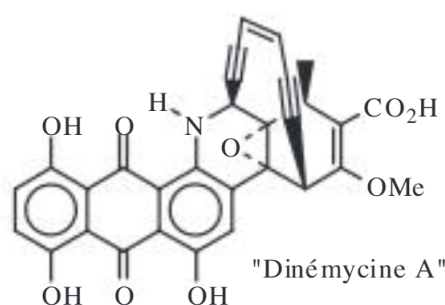


Figure 1 – Structure de la Dinémicine A (Source : Drouin (p. 263)).

Objectifs – Connaître des réactions permettant de construire le squelette carboné d'une molécule.

Repérer les déconnexions sur une molécule cible pour déterminer les réactions permettant de construire le squelette carboné de la molécule.

I - Analyse rétrosynthétique

On va présenter des extraits des approches de Porco, de Myers et de Danishefsky.

A/ Synthèse totale de Danishefsky

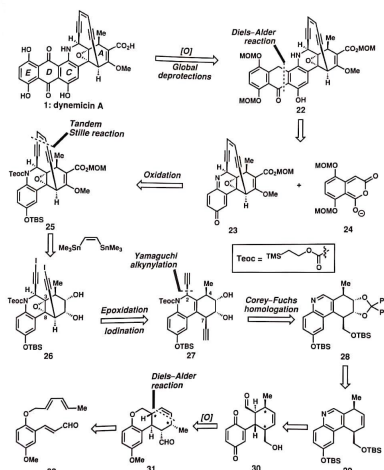


Figure 2 – Analyse rétrosynthétique de la synthèse de la Dinémicine A par Danishefsky (Source : Nicolaou (p. 83)).

B/ Synthèse totale de Myers

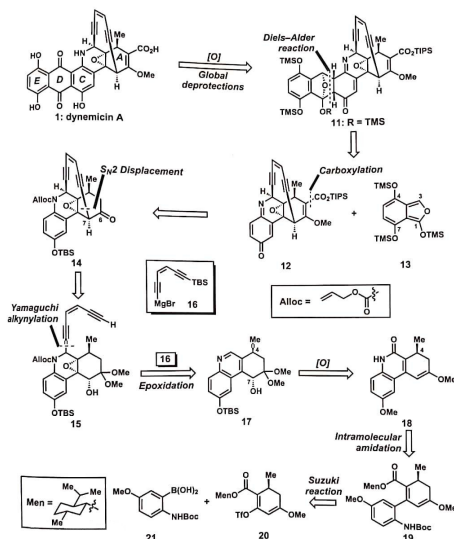


Figure 3 – Analyse rétrosynthétique de la synthèse de la Dinémicine A par Myers (Source : Nicolaou (p. 79)).

II - Couplages de synthons

A/ Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

En L2, la réaction de Wittig a été présentée. Les élèves savent donc qu'en fonction de l'ylure de phosphore utilisé, on peut obtenir un stéréoisomère majoritaire ou l'autre.

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) est une réaction permettant également de coupler des synthons à partir d'un carbonyle, mais en utilisant un alkylphosphonate.

C'est grâce à cette réaction que Danishefsky a pu obtenir le synthon n° 32, à partir d'un précurseur commercial.

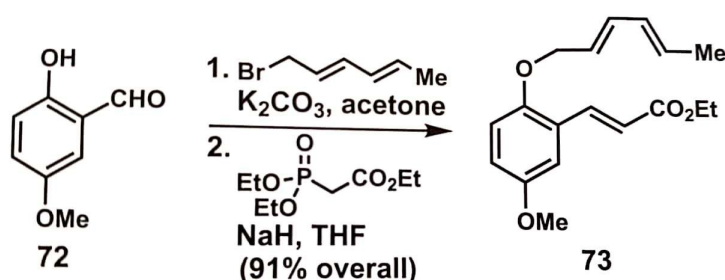
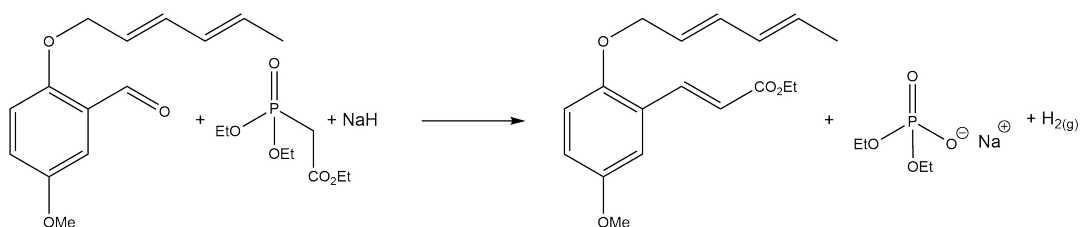


Figure 4 – Extrait de la synthèse totale de Danishefsky (Source : Nicolaou (p. 97)). La réaction de HWE constitue la deuxième étape.



La réaction de HWE possède un mécanisme semblable à la réaction de Wittig avec un ylure stabilisé (voir en ligne). Elle présente un certain nombre d'avantages par rapport à cette réaction :

- La réaction est rapide ;
- On obtient le stéréoisomère (E) majoritairement ;
- On ne forme pas la triphénylphosphine qui est difficile à séparer du milieu.

B/ Couplages catalysés au palladium

Les réactions de couplage catalysées au palladium ont connu leur essor dans les années 1970. Elles furent l'objet du Prix Nobel de chimie de Heck, Negishi et Suzuki en 2010.

Les différentes synthèses totales de la Dinémicine A font intervenir des couplages pallado-catalysés.

1) Couplage de Stille

Dans l'approche de Danishefsky, un couplage de Stille permet de fermer le pont contenant deux triples liaisons carbone-carbone et une double. Cette réaction nécessite un catalyseur au palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), un stannane et un halogénoalcane.

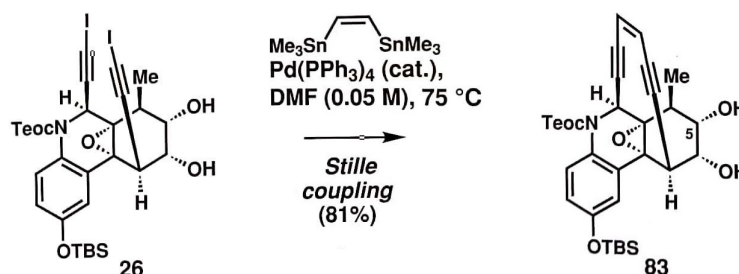


Figure 5 – Couplage de Stille dans l'approche de Danishefsky (**Source** : Nicolaou (p. 100)).

Le mécanisme de cette réaction est un cycle catalytique où le catalyseur est un complexe de palladium au degré d'oxydation 0 :

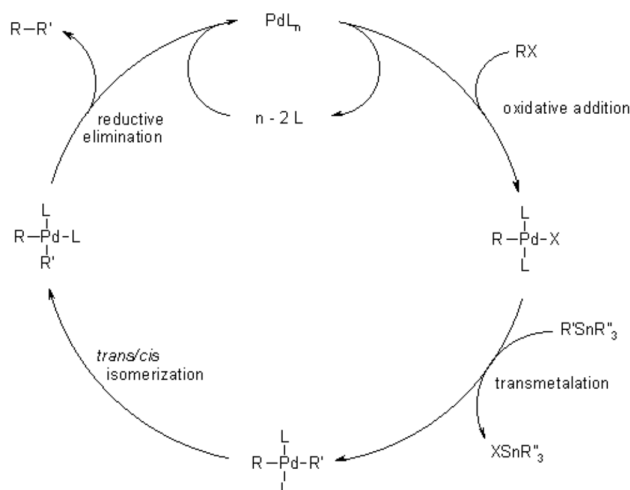


Figure 6 – Cycle catalytique du couplage de Stille (**Source** : Organic Chemistry Portal).

Dans l'approche de Porco, on observe également un couplage de Stille, mais sur une autre partie de la molécule. On remarque ainsi que pour obtenir une molécule cible, on peut utiliser des voies de synthèse très différentes, quand bien même elles utilisent des réactions similaires.

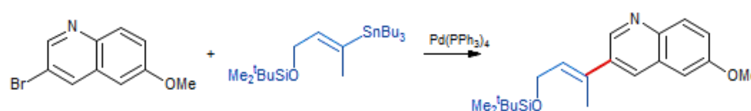


Figure 7 – Couplage de Stille dans l'approche de Porco (**Source** : <https://www2.chem.wisc.edu/>).

2) Couplage de Suzuki

Myers utilise une autre réaction de couplage : le couplage de Suzuki. Cette réaction fait toujours intervenir un catalyseur de palladium et un halogénoalcane, mais l'autre réactif est un acide boronique.

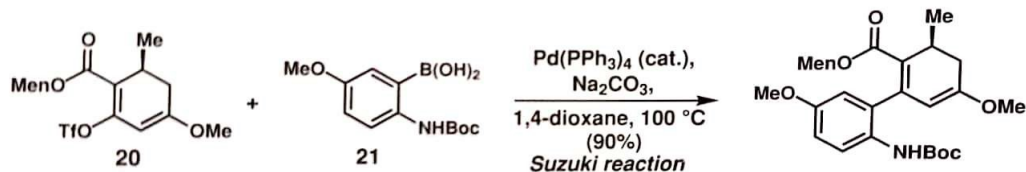


Figure 8 – Couplage de Suzuki dans l'approche de Myers (**Source** : Nicolaou (p. 88)).

Le cycle catalytique associé à cette réaction de couplage est similaire à celui du couplage de Stille dans le sens où on reconnaît les mêmes grandes étapes (addition oxydante, puis transmétallation, puis élimination réductrice).

3) Couplage de Sonogashira

Une dernière réaction de couplage que l'on retrouve dans les synthèses totales de la Dinémicine A est le couplage de Sonogashira. Dans cette réaction, on utilise un alcyne et un halogénoalcane. La réaction est catalysée par du palladium et un sel de cuivre permet la transmétallation.

On retrouve cette réaction dans les approches de Myers et de Porco :

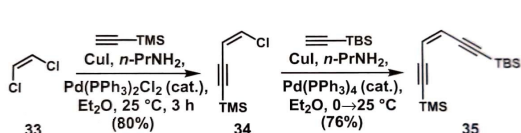


Figure 9 – Couplage de Sonogashira dans l'approche de Myers (**Source** : Nicolaou (p. 86)).

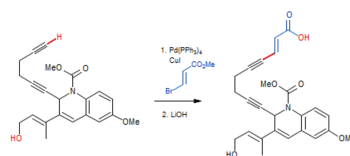


Figure 10 – Couplage de Sonogashira dans l'approche de Porco (**Source** : <https://www2.chem.wisc.edu/>).

Il existe de nombreuses autres réactions permettant de coupler des synthons, dont la plupart sont déjà connues par les élèves : réaction d'un énolate, réaction d'organométalliques (organomagnésien, organolithien, ...), réactions de Friedel-Crafts, ...

III - Cyclisations

La dinémicine A présente de nombreux cycles. Leur formation constitue donc une étape-clé de la synthèse totale.

A/ Lactonisation de Yamaguchi

La première étape de cyclisation dans la synthèse totale de la Dinémicine A par Porco est une macrolactonisation de Yamaguchi.

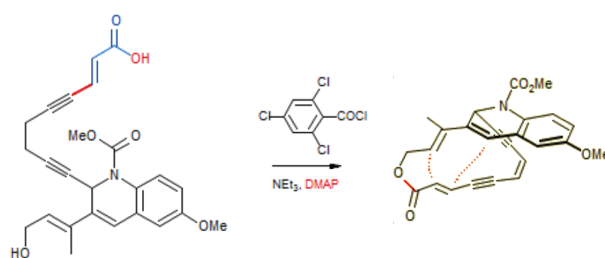


Figure 11 – Macrolactonisation de Yamaguchi dans l’approche de Porco (Source : <https://www2.chem.wisc.edu/>).

Pour que la réaction ait lieu, il doit y avoir une activation de l’électrophilie du carboxyle. Cela se fait tout d’abord par formation d’un anhydride avec le **réactif de Yamaguchi**, puis par addition nucléophile de la DMAP, un catalyseur nucléophile.

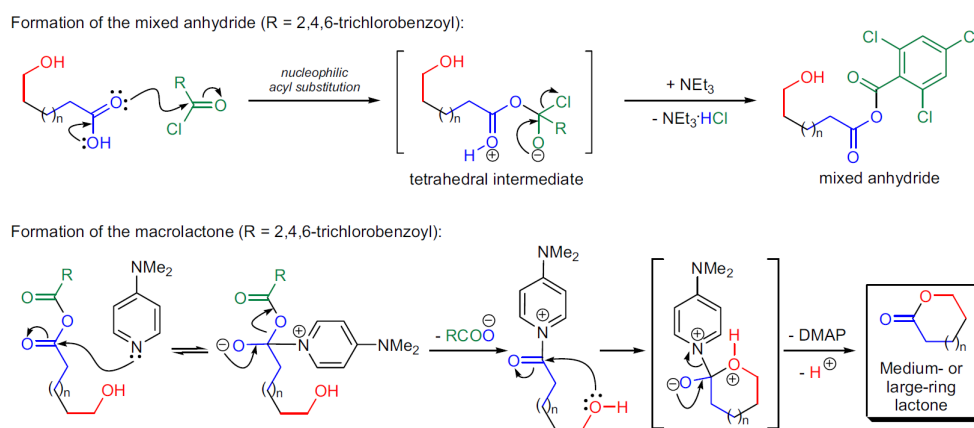


Figure 12 – Mécanisme de la macrolactonisation de Yamaguchi (Source : Kürti (p. 500)).

B/ Réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est une réaction déjà connue des élèves. Bien qu’elle put être présentée comme une réaction entre deux molécules (un diène et un diénophile), elle est souvent utilisée en synthèse totale pour construire des cycles au sein d’une molécule.

Porco propose une réaction de Diels-Alder intramoléculaire permettant d’obtenir une structure très proche de la molécule-cible.

La réaction de Diels-Alder étant régio- et diastéréosélective, elle nous permet d’obtenir l’isomère souhaité

Les approches de Myers et de Danishefsky utilisent plutôt la réaction de Diels-Alder pour coupler deux synthons.

Il existe d’autres manières de former des cycles sur une molécule, notamment la métathèse des alcènes, fréquemment utilisée en synthèse totale.

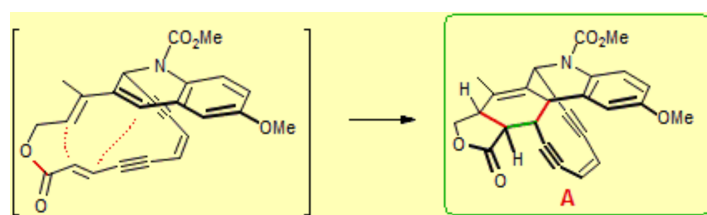


Figure 13 – Réaction de Diels-Alder intramoléculaire dans l'approche de Porco (Source : <https://www2.chem.wisc.edu/>).

Conclusion

La construction du squelette carboné d'une molécule peut se faire par allongement de la chaîne, en couplant deux synthons, ou par cyclisation intra- ou intermoléculaire.

Un autre pan majeur de la synthèse totale est l'aménagement fonctionnel, à savoir l'ensemble des réactions qui permettent de modifier les fonctions présentes sur la molécule, sans modifier son squelette carboné.