

## Synthèse totale et rétrosynthèse

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 23/02/2020

Merci à Dylan Foucaudeau, Nicolas De Rycke et Joachim Galiana pour leur précieuse aide.

**Mots-clé** : synthèse totale, rétrosynthèse, molécule-cible, synthèse convergente.

**Niveau** : L3

**Pré-requis** :

- Réactivité des organomagnésiens [L1]
- Réactivité des amines (nucléophilie, amidification, ...) [L2]
- Réactivité des dérivés carbonyles (addition de Michael, aldolisation, acétalisation...) [L2]
- Réactivité des dérivés d'acides (estérification, ...) [L2]
- Groupements protecteurs des amines (phtalimide) et des acides (ester) [L2]
- Mécanismes réactionnels, réactivité [L2]

**Biblio** :

- Foulon, *BUP* (1992) **86** n° 747 (p. 1 189) [Niveau : \*\* ]
- Nicolaou, *Classics in total synthesis*, tome I [Niveau : \*\*\* ]
- Page *Wikipédia* de la pénicilline [Niveau : \* ]  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/P%C3%A9nicilline>.

### Plan proposé

<b>I - Les enjeux de la synthèse totale</b>	<b>2</b>
A/ Molécule-cible . . . . .	2
B/ Stratégies de synthèse . . . . .	3
<b>II - Rétrosynthèse</b>	<b>3</b>
<b>III - Application à la synthèse de la pénicilline</b>	<b>5</b>
A/ Analyse rétrosynthétique . . . . .	5
B/ Synthèse totale . . . . .	6

## Introduction pédagogique

Ce cours nécessite beaucoup de connaissances, dans différents domaines (chimie organique, spectroscopie, chimie-physique, stéréochimie, rétrosynthèse ...), ainsi qu'une expérience de la chimie expérimentale. Ces connaissances sont supposées acquises tout au long de la licence. Les réactions présentées dans ce cours sont *a priori* toutes connues. Certains mécanismes concertés peuvent sembler difficiles car ne correspondant pas à une réaction définie, toutefois ils sont très accessibles pour des élèves de L3 ayant des connaissances de réactivité (nucléophilie, électrophilie, acidité, ...).

### Difficultés :

- Comprendre l'intérêt de chaque étape d'une synthèse totale en termes de réactivité et de sélectivité ;
- Réfléchir "à l'envers" pour élaborer une analyse rétrosynthétique.

**Exemple de TD et de TP :** synthèse de l'ibuprofène.

## Introduction

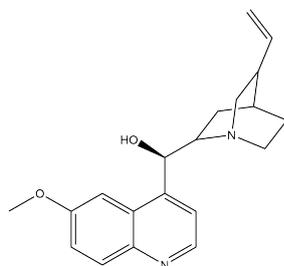
Dans les cours précédents, seules des réactions simples ont été traitées, on ne considérait qu'une étape à la fois. On va désormais les placer dans un contexte concret de synthèse d'une **molécule-cible**, et pour cela il faudra remobiliser toutes les connaissances vues en licence.

Il existe deux catégories de synthèses :

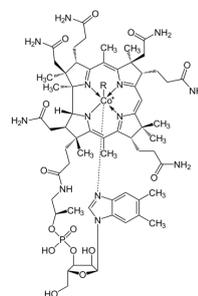
- l'**hémisynthèse** : synthèse à partir de précurseurs naturels complexes ;
- la **synthèse totale** : il n'existe pas de définition officielle, mais l'étymologie de synthèse est le processus par lequel on assemble. Dans cette leçon, on prendra comme définition la synthèse de molécules complexes à partir de blocs moléculaires simples commercialement accessibles.

### Historique :

- 1828 : synthèse de l'urée par Wöhler ;
- 1944 : synthèse de la quinine (Figure 1) par Woodward. Il pensait qu'on ne pouvait pas faire mieux ;
- 1973 : synthèse de la vitamine B12 (Figure 2) par Woodward.



**Figure 1** – Structure de la quinine



**Figure 2** – Structure de la vitamine B12.  
Source : *Wikipédia*.

Ces progrès sont dus à la contribution de nombreux domaines de la chimie, pas seulement la chimie organique.

**Objectifs** – Comprendre les enjeux et la stratégie d'une synthèse totale.  
Savoir mener une analyse rétrosynthétique.

## I - Les enjeux de la synthèse totale

### A/ Molécule-cible

**Source** – Nicolaou, tome I, Introduction.

⇒ Qu'est-ce qui motive le choix de ces molécules ?

— **Intérêt pratique** : la molécule-cible peut être utilisée pour des applications en médecine, agroalimentaire, ... Elle peut avoir une origine naturelle (ou en être un dérivé).

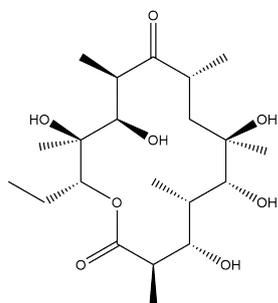
**Exemple** – Erythronolide A (Figure 3) : macrocycle d'origine biologique, sa première synthèse totale fut publiée en 1980. Utilisation : antibactérien.

— **Intérêt structural** : vérifier ou confirmer la structure d'une molécule naturelle.

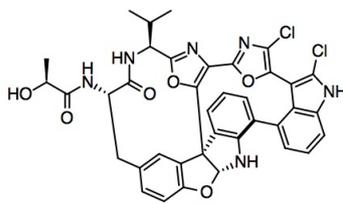
**Exemple** – Diazonamide A (Figure 4) : il fallait la synthétiser pour vérifier sa structure.

— **Intérêt théorique** : prouver l'existence d'une structure.

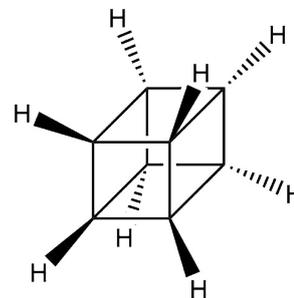
**Exemple** – Cubane (Figure 5) : Aucun intérêt autre que prouver que les chimistes peuvent le faire.



**Figure 3** – Structure de l'Erythronolide A.



**Figure 4** – Structure du Diazonamide A. (Source : Wikipédia).



**Figure 5** – Structure du cubane.

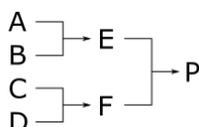
## B/ Stratégies de synthèse

Ces stratégies ont été établies par Corey, ce qui lui a valu un Prix Nobel de Chimie en 1990.

L'objectif est de construire peu à peu la molécule, en agrandissant son squelette carboné et en la fonctionnalisant, à partir de précurseur commerciaux peu onéreux. Pour cela, on doit faire face à des enjeux de sélectivité (-stéréo, -régio ou -chimio), auxquels on peut faire face en utilisant des réactions de protection et de déprotection.

Il existe trois manières de réaliser une synthèse :

- **Synthèse linéaire** :  $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow \dots \rightarrow P$  (**Rendement global** pour 10 étapes de même rendement 90% :  $\eta_{tot} = \prod_{i=1}^{10} \eta_i = 35\%$ )
- **Synthèse convergente** (Rendement global pour la synthèse dessinée ci-dessous si toutes les étapes ont un rendement de 90%  $\eta_{tot} = 81\%$ )



- **Synthèse divergente** : à partir d'un produit complexe, on crée des analogues en le fonctionnalisant de différentes façons. *Exemple* : érythronolide.

On privilégie la synthèse convergente car le rendement global est meilleur et il y a une meilleure flexibilité.

On peut établir quelques règles concernant le choix des réactions d'une synthèse :

- On évite au maximum des étapes au faible rendement. Si on ne peut s'en passer, on les place en début de synthèse ;
- Si on doit utiliser un réactif onéreux, on l'utilisera en fin de synthèse totale ;
- On évite au maximum les étapes de protection-déprotection, qui représentent des pertes de rendement et temps et des coûts (purifications, caractérisations, ...) supplémentaires. Si on ne peut les éviter, on privilégie les étapes de protection-déprotection utilisant des réactifs peu coûteux, avec des rendements très grands et ne nécessitant pas de purification supplémentaire.

Il peut également être intéressant de définir un **rendement moyen par étape**  $\eta_{moy} = \sqrt[n]{\eta_{tot}}$ , avec  $n$  le nombre d'étapes dans la synthèse. Il s'agit de la moyenne géométrique des rendements de chaque étape de la synthèse. C'est ce rendement que l'on peut comparer entre des synthèses de molécules-cibles différentes. Pour qu'il soit acceptable il doit au moins être égal à 70-80%.

## II - Rétrosynthèse

**Définition – Analyse rétrosynthétique** : processus fictif de coupure (rupture fictive d'une liaison, qui ne correspond à aucune réaction chimique) de la molécule cible en plusieurs fragments fictifs, appelés **synthons**.

Ce processus permet d'identifier les réactions qui ont permis d'assembler plusieurs précurseurs de la molécule, lors de la construction de son squelette carboné.

⇒ Qu'est-ce qu'une bonne rétrosynthèse ?

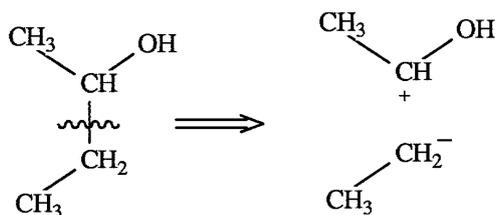
Elle est basée sur des **réactions connues et fiables** répondant à une réalité chimique. Pour déterminer les endroits où il faudra couper la molécule, il faut repérer certains éléments sur la molécule-cible :

- des symétries ;
- des structures simples connues (*Exemples* : sucres, terpènes, acides aminés, ...);
- des fonctions chimiques.

On peut également penser au fait que lors d'une réaction de formation d'une liaison C-C, les groupements fonctionnels à proximité de la liaison formée changent. On peut donc aussi raisonner sur l'**interconversion de fonctions** pour trouver des sites de coupure.

| **Exemple** – Formation du but-2-ol (**Source** : BUP n° 747).

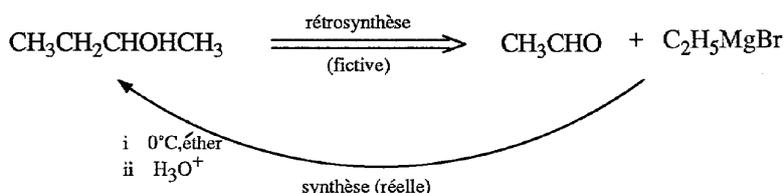
On repère une fonction alcool sur la molécule, qui peut correspondre à un point de coupure. Considérons par exemple la coupure suivante :



On aboutit à deux synthons, auxquels on peut attribuer des charges. Puisqu'un carbone voisin d'un oxygène porte une charge partielle positive, on attribue une lacune et une charge positive au synthon du haut. Nécessairement, celui du bas portera un doublet libre et une charge négative.

On fait alors appel aux réactions que l'on connaît pour déterminer des **équivalents synthétiques**. On rencontre des carbones anioniques dans les réactifs de Grignard par exemple. L'équivalent synthétique de  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  peut ainsi être  $\text{Br}-\text{Mg}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ . Puis, on sait que pour obtenir un alcool à partir d'un organomagnésien, il faut le faire réagir avec une cétone. L'équivalent synthétique de l'autre synthon est donc  $\text{CH}_3\text{CHO}$ .

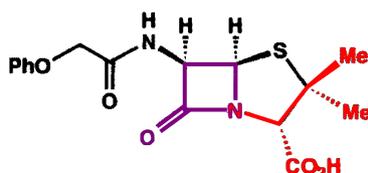
On note alors comme suit l'analyse rétrosynthétique, avec une flèche double  $\Rightarrow$  pour le sens rétrosynthétique :



### III - Application à la synthèse de la pénicilline

La pénicilline est synthétisée naturellement par le champignon *Penicillium notatum*. Elle fut mise en évidence, par hasard, par Fleming en 1928, car ce champignon avait tué ses cultures de bactéries pathogènes. Il en déduit alors que la pénicilline est un antibiotique. Cette découverte lui valut un prix Nobel de physiologie en 1945.

On s'intéresse ici à la synthèse d'un dérivé de la pénicilline : la pénicilline V.



#### A/ Analyse rétrosynthétique

On reconnaît une structure proche de celle d'un acide aminé, la (L)-valine (en rouge). On reconnaît également un lactame (en violet), impliquant une coupure assez évidente. L'équipe Sheehan du MIT a proposé l'analyse rétrosynthétique présentée à la figure 6.

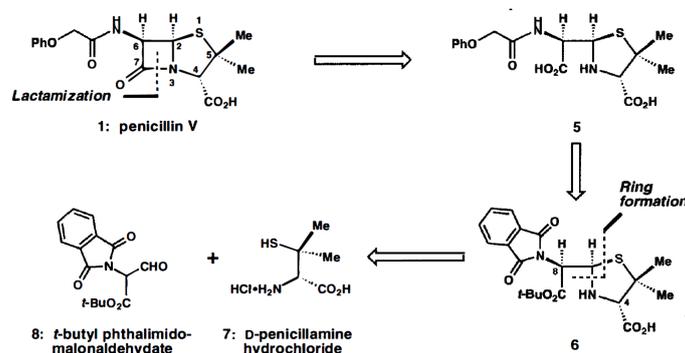


Figure 6 – Analyse rétrosynthétique de la pénicilline V (Source : Nicolaou, tome I (p. 44)).

**Remarque** – L'analyse rétrosynthétique ci-dessus présente des équivalents synthétiques et non des synthons !

La première coupure correspond effectivement à la lactamisation. Puis, on peut envisager une autre coupure au niveau du cycle de la molécule 5. La molécule 6 présente un groupement phthalimide, groupement protecteur d'une amine. On obtient ensuite deux précurseurs de la pénicilline, qui peuvent être synthétisés à partir de molécules commerciales. La molécule 7 est un dérivé de la (L)-valine et la molécule 8 du *t*-butylphthalimidoacetate.

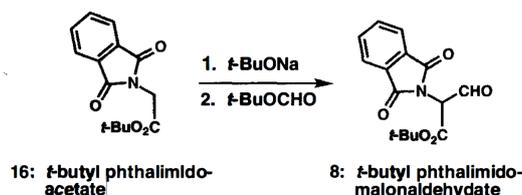
## B/ Synthèse totale

**Synthèse de la molécule 7.** On reconnaît un grand nombre de réactions :

- 9 → 10 : amidification ;
- 10 → 11 : estérification suivie d'une cyclisation (mécanisme dans le Nicolaou) ;
- 11 → 12 : addition de Michael par SH<sub>2</sub> sur l' $\alpha$ -énone ;
- 12 → 13 : hydrolyse de l'ester et formation d'un hétérocycle soufré par un mécanisme proche d'une acétalisation ;
- 13 → 14 : amidification ;
- 15 → 7 : hydrolyse dont le mécanisme est proche de celle d'un acétal.

**Remarque** – L'étape 14 → 15 est une étape de dédoublement : 14 représente un racémique et 15 l'énantiomère (D).

Le rendement global de cette synthèse vaut 33%. Le rendement moyen par étape est assez élevé : 83%.



**Synthèse de la molécule 8.** On observe la formation d'un énolate, qui s'additionne sur l'ester *t*-BuOCHO.

**Obtention de la pénicilline V.** Les molécules 7 et 8 sont assemblées par une réaction de cyclisation : les sites nucléophiles de la molécule 7 (l'amine et le thiol) s'additionnent sur le site électrophile de la molécule 8 (l'aldéhyde). Puis, le groupement protecteur phthalimide de la molécule 6 est retiré par l'hydrazine N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, conduisant à l'amine 18. L'étape 18 → 19 est une amidification. L'ester de la molécule 19 est hydrolysé en milieu acide pour donner la molécule 5. Il est alors possible d'effectuer la lactamisation, catalysée par le DCC.

Le rendement global de la synthèse est calculé en considérant que la molécule 8 n'est qu'un substrat pour la molécule 7. Il vaut 2,3%. Ce mauvais rendement est dû au fait que la dernière étape possède un très mauvais rendement (12%). Toutefois, le rendement moyen par étape reste acceptable : 71%.

## Conclusion

Dans ce cours, on a présenté la stratégie de synthèse totale. Pour les mettre en œuvre, la première étape est une analyse rétrosynthétique. Puis, il faut utiliser des réactions permettant de construire le squelette carboné de la molécule, mais aussi l'aménagement fonctionnel. Il faut également pouvoir répondre à une exigence de sélectivité, dans l'optique de maximiser le rendement global de la synthèse totale.