

# LC9 : Synthèse totale et analyse rétrosynthétique

Leçon présentée par Thomas

**Element imposé :** Formalisme de l'analyse rétrosynthétique

**Niveau :** L2 car nécessite au max notions de L2

**Prérequis :**

- Chimie organique (organomagnésiens, aldolisation, protection, rendement...) (L2)
- Formalisme de Lewis (Charges formelles...) (L1)

**Difficultés :**

- Nouvelle façon de penser : on réfléchit à l'envers
- Vision dans l'espace
- Bonnes connaissances des pré-requis de chimie organique

**Séquence pédagogique**

- TD : Rétrosynthèses de molécules avec la cible et les molécules de départ, de la synthèse à trou à la rétrosynthèse totale.
- TP :

Objectifs : Comprendre le principe de la rétrosynthèse  
Acquérir la méthode et s'approprier le formalisme de l'analyse synthétique.  
Dans la leçon, on ne parle pas de stéréosélectivité car première approche.

**Biblio** Fosset PC/PC\* chap 13, Sujet PC Mine 2018, Cours Manon Leconte, Clayden chapitre 30, Nicolaou tome 1 chap1, BUP 747 JP Foulon. Voir fiche Naia

## Contents

<b>1</b>	<b>Enjeux de la synthèse totale</b>	<b>2</b>
1.1	Molécules cibles . . . . .	2
1.2	Stratégie de synthèse . . . . .	2
<b>2</b>	<b>La rétrosynthèse, une synthèse "vers l'arrière"</b>	<b>2</b>
2.1	Principe et formalisme d'une rétrosynthèse . . . . .	2
<b>3</b>	<b>Synthèse du jasmonate de méthyl</b>	<b>3</b>
3.1	Analyse rétrosynthétique . . . . .	4
3.2	Proposition de synthèse . . . . .	4

## Introduction

Historique : La chimie organique est très récente. On peut dater son origine à **1828**, lorsque Wölher synthétise l'urée. Cette synthèse d'un composé organique en dehors d'un organisme vivant constitue une révolution et marque le début de la chimie organique.

Depuis, de nombreuses autres cibles, quantités de molécules cibles naturelles limitées. Au cours de 150 ans on alors pu synthétiser la quinine en 1944. Woodward y a grandement participé et est le lauréat du PN 1965 pour ses synthèses de molécules complexes.

Avec les progrès de la chimie, on a ainsi pu synthétiser des cibles bien plus complexes. Un des exemples marquants est la vitamine B12 par Woodward et Eschenmoser en 1972.

Essayons de comprendre les méthodes utilisées pour synthétiser ces molécules **cibles**.

Il existe deux types de synthèses :

- L'**hémisynthèse**, qui consiste à synthétiser la molécule cible à partir de précurseurs complexes. (insuline humaine à partir d'insuline de porc)
- La **Synthèse totale** : Synthèse de molécules complexes à partir de bloc moléculaires simples et commercialement accessibles. Donnée des PN (woodward en 1965 pour la B12).

Pour pouvoir synthétiser des molécules aussi complexes, on a alors besoin de **rétrosynthèse**. Il s'agit de l'opération industrielle par laquelle le chimiste, sur la base de la structure de la molécule cible désirée, effectue un découpage de cette molécule en espèces plus petites. PN 1990 Corey.

## 1 Enjeux de la synthèse totale

### 1.1 Molécules cibles

Une molécule cible est la molécule que l'on cherche à synthétiser.

Elles ont soit un

- intérêt pratique : taxol, tous les arbres ne suffisent pas
- intérêt structural : diazonamide A dont on ne connaissait pas la structure avant
- intérêt théorique comme le cubane

### 1.2 Stratégie de synthèse

Comment synthétiser une molécule ? On a généralement plusieurs voies possibles, comment choisir la meilleure. Minimiser le nombre total d'étapes, maximiser le rendement. On prendra en compte les enjeux de chimiosélectivité donc en déconnectant les fonctions réactives.

On a plusieurs voies de synthèse :

- La synthèse linéaire :  $A \longrightarrow B \longrightarrow C \longrightarrow D \longrightarrow E \longrightarrow F \longrightarrow G \longrightarrow H$
- La synthèse convergente :  $A+B \longrightarrow C \longrightarrow D, E \longrightarrow F \longrightarrow G, D+G \longrightarrow H$
- La synthèse divergente où on fonctionnalise différemment en dernière étape

Si chacune des étapes a un rendement de 90%, on obtient un rendement de 53% pour la première et pour la deuxième, 73 % on privilégiera alors la synthèse convergente.

Si on doit utiliser un réactif cher, on le placera en fin de synthèse.

## 2 La rétrosynthèse, une synthèse "vers l'arrière"

### 2.1 Principe et formalisme d'une rétrosynthèse

On commence par réaliser l'**analyse rétrosynthétique** : on découpe de manière fictive la molécule cible en **synthons** théoriques.

On symbolise la **coupure** par une vague.

Les synthons sont des fragments, habituellement chargés.

On associe ensuite à ce synthon un réactif réel, l'équivalent synthétique.

La flèche rétrosynthétique indique les réactifs à partir desquels la molécule cible peut être préparée.

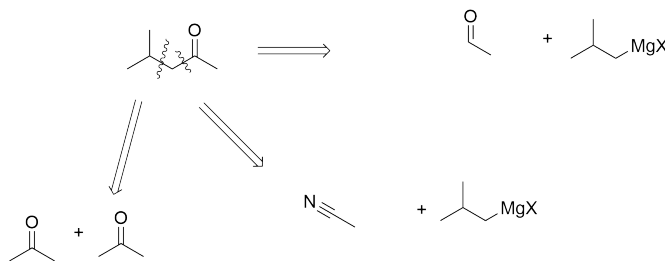


Figure 1: Rétrosynthèse

Les réactifs pouvant varier (RMgCl ou RMgBr), on va pouvoir utiliser le concept de **synthon** : intermédiaire clé, fragment de molécule associé à une polarité. Si on prend le but-2-ol, le synthon chargé - nous rappelle un organomagnésien, et le synthon chargé + nous rappelle le carbone au pied d'une cétone. On a alors des équivalents synthétiques de nos synthons.

On ajoute ensuite les conditions de synthèses.

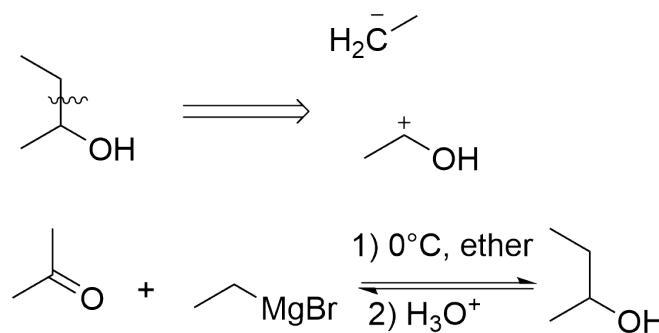


Figure 2: Synthons

Les déconnexions doivent correspondre à des réactions **connues et fiables**. Pour les choisir, on peut repérer sur la molécule :

- 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.

Étudions ces raisonnements sur l'exemple de la synthèse du taxol

### 3 Synthèse du jasmonate de méthyl

(CCP 1 2014)

### 3.1 Analyse rétrosynthétique

### 3.2 Proposition de synthèse

## Conclusion

On a donc vu l'intérêt de la synthèse totale et de l'analyse rétrosynthétique. On doit retenir ce qui est en couleur. La rétrosynthèse vue ici est faite sur le papier mais les chercheurs cherchent quel synthon est le meilleur par l'expérience.

## Questions

- Est-ce que la contrainte principale n'est plus la molécule cible ? Si mais on a aussi des contraintes industrielle, car plus grandes quantités, aussi plus de réactions dans notre dictionnaire. Pourquoi on va dans le plus complexe ? Possibilité avant tout car on a des réactions découvertes donc étapes plus possibles avant, amélioration des synthèses qu'on avait déjà donc plus gros rendements donc possibilité de multiples étapes, analyses perfectionnées également.
- Seul objectif de refaire des produits naturels ? Pourquoi ? Certains produits ne sont plus biodisponibles, quantités limitées (taxol) de plus très petites quantités de produits donc extraction nulles.
- Enjeux de la synthèse dans l'industrie ? Coût, rendement, risque pour les utilisateurs
- Etape de faible rendement, mieux au début ou à la fin ? a la fin car on perd moins de réactifs
- PN de Corey ? Sur des travaux des années 1960

## Retours

- Parler de l'engoux de la régio /stéréosélectivité
- Lors des étapes, indiquer des conditions de réaction ou au moins la nature de la réaction : "réduction", "aldolisation + crotonisation".
- Synthons à polarisation inverse ? Umpoloong
- chimie combinatoire ? Molécule pareil mais une branche différente : on essaie de la débrancher dès le début, de cette manière, on pourra ajouter notre diversité à la toute fin