

LC9-Plans

marielucaspsi3

June 13, 2022

Contents

1	Groupes protecteurs en chimie organique	2
2	Synthèse totale	3
3	Construction du squelette carboné en chimie organique	3
4	Le bore en chimie organique	3
5	Formation de cycles	4
6	Alcynes	5
7	Alcènes	5
8	Amines	6
9	Phosphore	6
10	Soufre	6
11	Interconversion de fonction	7
12	Utilisation du fond chiral	7
13	Réaction radicalaires	7
14	Réactions péricycliques	8
15	Hétérocycles aromatiques	8
16	Utilisation des complexes de métaux de transition	8
17	Modèles de réactivité en chimie organique	9
18	Influence des conditions opératoires	9

19 Oxydo-réduction	9
20 Éliminations	10
21 Additions	10
22 Substitutions	10
23 Alcools et phénols	11
24 Stratégie de synthèse des complexes	11
25 Activation de fonctions en chimie organique	11
Sujet de concours	
Contrôle thermo vs cinétique : Drouin p138	

1 Groupes protecteurs en chimie organique

protection des diols : sucres acétalisation dans le Drouin manip. Vollhart p.1115
 =; Sur la vitamine C

Synthèse peptidique L2 (Fil rouge Vollhardt p1235, exemple réel ICO p684
 : synthèse de l'ocytocine comparer non supportée et supportée)

Niveau L1 pour la protection d'hydroxyles par synthèse de Williamson et de
 dérivés carbonylés par acétalisation *Fosset PCSI chap 17, Rabasso hétéroéléments
 chap13*, Clayden chap 25 : synthèse peptidique

1. Intérêt des groupes protecteurs

(a) Enjeu de sélectivité en synthèse peptidique

Vollhard : synthèse de la glycylanine : quatre dimères possibles et
 d'autres dimères possibles, sans compter la chimiosélectivité : on a
 besoin de protéger pour produire sélectivement le bon produit.

(b) Principe de la protection

Rabasso Hétéroélément chap13 : première page du chapitre

2. Stratégie de synthèse

(a) Variété de groupements protecteurs

Kocienski chap 6 et 8 : beaucoup de groupements protecteurs pour
 masquer la réactivité de l'acide carboxylique ou de l'amine, lequel
 choisir ?

(b) Critères de choix

7 critères du chap 1 du Kocienski, orthogonalité choix final des car-
 bamates et esters

TMS éthyl ester pour COOH / TBDPS : liaison Si-N très fragile,
 saute avec l'humidité. Dibenzyl sur une amine primaire : déprotection

avec un Pd/C : pb, groupement partant bien = carbamate, sulfonyle marche bien, benzyl ester pour les carboxyles mais attention aux nucléophiles

(c) Application à la synthèse de l'ocytocine *ICO p684*

Protection de la glycine par BOC, activation de la fonction carbonylée

3. Limite de la stratégie

(a) Inconvénients de la protection

Coût, économie d'atomes, temps, rendement

(b) Discussion

Clayden p552 : stratégie où on ne protège pas les hydroxyles

Intérêt de la protection ? Besoin de l'activer mais quand même une activité résiduelle

2 Synthèse totale

Macrocycles : présenter plusieurs propositions de plusieurs groupes et mettre en avant l'évolution (chimie verte)

Voir rétrosynthèse, exemple avec la synthèse de l'ibuprophène Lubin-Germain p182

3 Construction du squelette carboné en chimie organique

couplage pallado-catalysé, Réaction de Diels-Alder . Nicolaou 2, ICO, Kurti Suzuki, stille, HWE, D-A, yamagushi lactonisation, sonogashira

Organiser par hybridation du carbone : sp, sp², sp³

1. Analyse des synthèses de la Dynémicin A (Leçon Manon, Nicolaou 2 p75, Nicolaou 2 p79)

2. Couplages : HWE et couplages pallado-catalysés

3. Cyclisation

4 Le bore en chimie organique

réduction par le borane L2 Rabasso hétéroéléments chap 4, ICO, vollhardt, cours ressources Naia

1. Le bore et ses composés

(a) Bore : p vacante

- (b) Nomenclature et réactivité de ses composés
- 2. Hydrures de bore : réductions
 - (a) Mécanisme de la réduction (ICO p215, ICO p580, voll p297)
 - (b) Compétition alcènes/cétones : Réduction de Luche Kurti p268
 - (c) Stéréosélectivité : réduction des cyclohexanones, Midland Oxaborolidines de Corey
- 3. Alkylboranes
 - (a) Préparation d'alkylboranes : l'hydroboration des alcynes et alcènes (ICO p217; Kurti p66)
 - (b) Sélectivité
 - (c) Lyses des alkylboranes (hydratation anti-markovnikov Voll p520)
- 4. Couplages (Suzuki)

5 Formation de cycles

Diels-Alder, électrocyclisation, lactonisation Plutôt L3, méthodes péricycliques

Réactivité de couplage classique suffisante pour 5,6,7 mais pour 3,4 techniques totalement atypique : apport d'énergie supplémentaire en formant Si-O, Si-F et Al-O

Macrocycles : nécessité de la métathèse, sinon haute dilution, stratégie template qui nécessite d'avoir des points d'accroche

- 1. Les cycles en chimie
 - (a) Présence en chimie pharmaceutique
 - Vollhardt p146 Mise en contexte par une molécule contenant des cycles : Dynémicin A (Nicolaou 2 p75) ex : piperadine, piperazine greffables et greffés car ils sont rigides. Molécules rigides donnent les meilleurs constante d'affinité, on cherche à former des formes complémentaires
 - (b) Tailles préférentielles (Clayden p368)
 - Penser aux règles de Baldwin Clayden p810, pour les questions*
- 2. Cyclisations ioniques
 - (a) Retour sur des réactions de L2 : Anellation de Robinson
 - (b) Cyclisation de grande taille : Lactonisation de Yamagushi
 - (c) Ring closing methatesis : Clayden *Musccone ou caténane* ici la caténane C_3
- 3. Cyclisations péricycliques Cf péricycliques

6 Alcynes

hydroboration, réaction de couplage

Rabasso orga chap 10, ICO chap 10, Vollhardt chap13, click, Perrin (synthèse),

Manon

Nicolaou 1 p 584 : sonogashira + réduction

Info générales : géométrie, acidité,

1. Préparation des alcynes
 - (a) Synthèse industrielle de l'acétylène par cabure de calcium et par crackage d'hydrocarbure (Perrin) mais on doit fonctionnaliser l'alcyne obtenu
 - (b) Synthèse en laboratoire : double élimination (Voll) : les halogénoalcènes sont des intermédiaires
2. Réactions de couplages
 - (a) Alylation des anions alcynyles
 - (b) Couplage de Sonogashira
 - (c) Couplage de Gaser
3. Aménagement fonctionnel
 - (a) Addition nucléophile
 - (b) Réduction

7 Alcènes

hydroboration, époxydation, hydrogénation, réaction de Diels-Alder

Rabasso orga chap 9, Ring closing metathesis caténane

1. Préparation des alcènes
 - (a) Réduction des alcynes
 - (b) Réaction d'élimination (alcool, halogénoalcènes)
 - (c) Wittig
2. Propriétés d'oxydoréduction Montrer le diagramme avec oxydation ladder
 - (a) Oxydations (époxydation, ozonolyse,
 - (b) Réduction : hydrogénation
3. Aménagement fonctionnel
 - (a)
4. Construction du squelette carboné
 - Cycloaddition
 - Métathèse

8 Amines

alkylation d'Hofmann, synthèse d'amines aromatiques, composés diazoïques
ICO chap15, Voll chap21, Rabasso orga p500 (chap 17
Intérêt industriel : Nylon (Vollhardt p982)

1. Préparation, dont synthèse de gabriel Clayden, Vollhardt
2. Propriétés acido-basiques Volhardt
3. Propriétés redox
4. Réactivité : avec des composés carbonylés, élimination d'hoffman

9 Phosphore

Mitsunobu, ligand phosphoré, réaction de Staudinger, réaction de Wittig
Rabasso hétéroéléments chap 1, cours phosphore ici, clayden chap 27, carey
tome 2, chap 2
Introduction *Force de la liaison P-O*, acidité, électronégativité, nucléophilie

1. Formation d'alcènes : Wittig et dérivés, tableau récapitulatif avec tout le monde
2. Formation d'alcynes : réaction de Corey-Fuchs, Seyfert-Gilbert, Ohira bestman
3. Changement de configuration : mitsunobu
4. Réduction
 - (a) Staudinger

10 Soufre

formation de thiocétals, sulfonation aromatique, ylure de soufre, oxydation de Swern

Cours hétéroéléments site naia ici, rabasso het chap 2, clayden chap 27, Kurti
Analogie S/O, acidité du H en alpha

1. Oxydation
 - (a) Swern
 - (b) Pfitzner-Moffat
 - (c) Corey-Rim
 - (d) Kornblum
 - (e) Riley (Se)

2. Réactions radicalaires (Barton Mc Combie)
3. Réactions de protection (carbonyle Clayden)
4. Soufre hexavalent (Ramberg - Backlund (K. p.372), Julia (K. p.230), Shapiro)
5. composés tétravalents Corey- Chakovsky

11 Interconversion de fonction

activation de fonction, substitutions, protection de fonction

Voir leçon de Naia ici

12 Utilisation du fond chiral

dédoublement dynamique, déboulement cinétique (Drouin p390), auxiliaire chiral, sucres, aa

Introduction du pool chiral : collection de blocs de constructions énantiopurs abondamment disponibles dans la nature Ex : (-)-menthol, L-proline : point communs : AA, terpènes

Enjeu d'une synthèse chirale : limonène odeur différente (P. Maurin ici), thalidomide

1. Induction de la stéréosélectivité d'une réaction : def IUPAC asymmetric induction
 - (a) En tant que réactif : Synthèse du Tjipanazole E ici
 - (b) En tant qu'auxiliaire : oxazolidinone d'Evans Inconvénient : économie d'atomes, deux étapes supplémentaires
 - (c) En tant que catalyseur : CBS
2. Dédoublement racémique
 - (a) Agent de dédoublement : AA pour le dédoublement du binaphthol (drouin manip p379)
 - (b) Colonnes chirales (Rouessac p88)

13 Réaction radicalaires

oxydation des alcanes, couplage pinacolique, formations de radicaux

OCP radicalaire, Kurti, Clayden chap 37, ICO, synarchive Voir leçon Manon

14 Réactions péricycliques

chimie click AC n°335 2009 nov, LUCAS et 344 2010 sept, BERNARD dessus, approche orbitale, cycloaddition 1,3-dipolaire

Vollhardt chap 14-9 NTA Introduction chap III
L3, on a déjà vu D-A en première année

1. Les réactions péricycliques
 - (a) Un nouveau type de réaction (Clayden chap 34)
 - (b) Présentation des réactions péricycliques : cycloaddition, sigmatropiques, électrocycliques (Clayden p922, tableau)
2. Selectivité et activation
 - (a) Mise en évidence du phénomène : cycloaddition 4+2 et 3+2 (chimie click)
 - (b) règles de Woodward-Hoffmann
3. Interprétation orbitale

15 Hétérocycles aromatiques

régiosélectivité des SEAr, synthèse d'hétérocycle

Vollhardt p1145, Clayden p.1146, OCP réactivité des hétérocycles aromatiques

1. Des cycles aromatiques aux cycles hétéroaromatiques
 - (a) Structure et propriétés des hétéroaromatiques (Voll)
 - (b) Comparaison
 - (c) Synthèse
2. Réaction des cycles hétéroaromatiques
 - (a) Les SEAr
 - (b) Régiosélectivité
 - (c) influence de l'hétéroélément

16 Utilisation des complexes de métaux de transition

oxydation des alcools, oxydation des alcènes, hydrogénation, métathèse Voir leçon moi

17 Modèles de réactivité en chimie organique

réactivité des organométalliques

Vollhardt p616, Fosset PC chap réactivité, ICO, orbimol, simulations

Niveau L2

1. Contrôle cinétique, contrôle thermodynamique
 - (a) Produit cinétique, produit thermodynamique
 - (b) Optimisation de la sélectivité
 - i. Influence du temps
 - ii. Influence de la température
2. Modélisation de la sélectivité sous contrôle cinétique Equation de Klopman-Salem
 - (a) Réaction sous contrôle stérique ICO p144 : L-sélectride ou NaBH4 ou p 645
 - (b) Réaction sous contrôle orbitalaire ICO p240
 - (c) Réaction sous contrôle de charge : Addition d'un organomagnésien sur une alpha-énone (Grüber p429, simulations Raphaël) ou O vs C-alkylation (Fosset p838)

Ouverture : HSAB

18 Influence des conditions opératoires

solvant, température, pression

Idée Haber-Bosh, critique du bilan énergétique. Température, pression : voir leçon Raphaël

Solvant, conditions opératoires : chimie des énolates, choix de la base, choix du solvant pour la sélectivité (P.Maurin)

19 Oxydo-réduction

alcènes, aldéhydes Fosset PC, Clayden, Voll, Manon

Schéma cours de Vincent avec les classes de composés

1. Oxydation et réductions d'alcools et dérivés carbonylés (Voll p296)
 - (a) Oxydation des alcools (ménagée et non ménagée)
 - (b) Réduction des dérivés carbonylés (sélectivité Li/Na)
2. Oxydation et réduction des alcènes
 - (a) Réduction des alcènes (Hydrogénation cat, stéréosélectivité)
 - (b) Oxydation des dérivés éthyléniques Coupure oxydante, epoxydation par un peracide

20 Éliminations

E1CB, crotonisation, E1, E2 Fosset PCSI chap 9

1. Réaction de β -élimination
 - (a) Bilan
 - (b) Régiosélectivité
2. Mécanismes
 - (a) Mécanisme monomoléculaire
 - (b) Mécanisme bimoléculaire
 - (c) Critère de choix entre mono et Bi
3. Compétition avec la substitution nucléophile

21 Additions

cycloadditions, Diels-alder, réaction de Wittig
Clayden, Rabasso Orga, Fosset PC

1. Additions ioniques
 - (a) Carbone électrophile : Addition sur des dérivés carbonylés
 - (b) Carbone nucléophile : Umpolung, organomagnésien
 - (c) Carbone nucléophile : carbanion wittig
2. Additions péricycliques

22 Substitutions

SNAr, SN1, SN2 L1 Fosset, Vollhardt p215, 250

1. Réaction de substitution
 - (a) Bilan
 - (b) Mécanisme limite monomoléculaire
 - (c) Mécanisme limite bimoléculaire
2. Compétition entre SN1 et SN2
 - (a) Influence du solvant
 - (b) Influence du groupe partant
 - (c) Influence de la structure du groupe alkyle

3. Compétition avec l'élimination

L3 : Friedel craft, SNAr Grüber

1. SEAr / SNAr

2. Stabilisation, activation électrophile

3. Régiosélectivité

23 Alcools et phénols

Rabasso chimie chap14, ICO chap 13 oxydation, couplage oxydant En bio, généralement tyrosine se fait oxyder.

1. Préparation

2. Propriétés acido-basiques

3. Propriétés redox

24 Stratégie de synthèse des complexes

carbènes, règle des 18 électrons Voir leçon

25 Activation de fonctions en chimie organique

esters sulfoniques, couplages (synthèse peptidique)

Voir leçon

Chimie organométallique : astruc

Chimie verte : PRODUCTIVELY : JCE snthèse de l'ibuprophène