

# Stratégie et outils en synthèse

---

## Rétrosynthèse et Synthèse

### Le Plan du cours

<b>I. LA RETROSYNTHESE, OU « LA SYNTHESE VERS L'ARRIERE »</b>	<b>4</b>
1. VOCABULAIRE UTILISE	4
2. PRINCIPE ET ECRITURE D'UNE RETROSYNTHESE	5
3. PRECEPTES DE BONNES DECONNEXIONS	5
4. ATTENTION AUX TRAQUENARDS ! ET IL Y A DES SOLUTIONS.	7
<b>II. LA CONNEXION C-C A L'AIDE D'ORGANOMETALLIQUES</b>	<b>8</b>
1. CE QUE CONTIENT UN ORGANOMETALLIQUE	8
2. COMMENT PREPARER UN ORGANOMETALLIQUE ? EXEMPLES	8
3. EXEMPLES DE RETROSYNTHESES IMPLIQUANT UN ORGANOLITHIEN OU UN ORGANOMAGNESIEN	10
<b>III. LES PREMIERES STRATEGIES DE SYNTHESE</b>	<b>10</b>
1. EXEMPLE 1 : CHOIX D'UNE « BONNE » STRATEGIE DE SYNTHESE	10
2. EXEMPLE 2 : « LECTURE D'UNE RETROSYNTHESE »	12
3. EXERCICES, EXTRAITS D'EPREUVES DE CONCOURS	13
SYNTHESE DE L'ARBORONE	13
QUELQUES REACTIONS A PARTIR DE LA VANILLINE	16

La **synthèse totale** d'une molécule en chimie organique est un art. Elle requiert une bonne compréhension de plusieurs concepts de base, mais surtout elle exige de les mettre en application. Ce dernier chapitre de chimie organique de Première Période servira donc à utiliser les concepts de base de la chimie organique, afin de les appliquer à la compréhension de synthèses qui vont seront proposées en exercices.

Apprendre à connaître et à utiliser les méthodes et stratégies de la construction moléculaire en chimie organique est donc indispensable. Nous verrons en seconde période des constructions plus élaborées.

La chimie organique est avant tout une science créative. Les objectifs par exemple des chapitres étudiés cette année puis l'an prochain sont de vous apprendre à construire de nouvelles molécules.

## I. La rétrosynthèse, ou « la synthèse vers l'arrière »

### 1. Vocabulaire utilisé

Le développement de stratégies de synthèse se fait en général par **une analyse rétrosynthétique** de la **molécule-cible** : la molécule cible est la molécule que l'on cherche à synthétiser.

Une **rérosynthèse**, il s'agit d'imaginer des déconnexions du squelette de la molécule-cible pour « la simplifier », conduisant à des intermédiaires-clés appelés **synthons**. L'agencement de ces synthons, lors de la synthèse, se fera par transformations de groupements fonctionnels et la création de nouveaux liens. Ainsi, dans une analyse rétrosynthétique, on fera généralement des déconnexions autour des groupements fonctionnels.

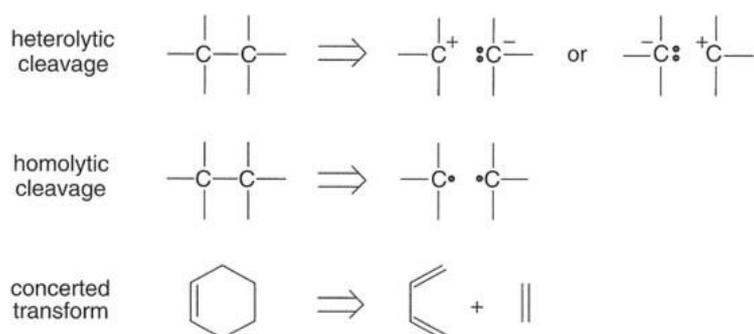


Figure 1 : différentes déconnexions/connexions possibles

## 2. Principe et écriture d'une rétrosynthèse

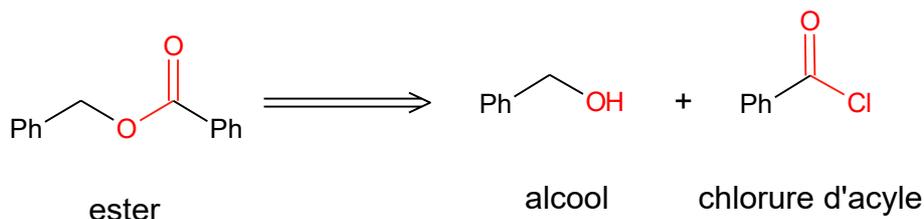
La question principale posée par la **rétrosynthèse** est désormais celle-ci : « quels réactifs X et Y doit-on faire réagir ensemble pour former Z » ?

Nous examinons donc les réactions en sens inverse et nous utiliserons pour cela une flèche rétrosynthétique, notée  $\Rightarrow$  :

Ainsi ,  $Z \Rightarrow X + Y$  se lit « Z pourrait être préparé à partir de X et Y »

Par exemple, nous savons d'un ester peut être préparé à partir d'un acide et d'un alcool.

Ainsi, l'insectifuge suivant peut être préparé à partir d'un acide et d'un alcool et l'on peut en rendre compte en utilisant une flèche rétrosynthétique :



## 3. Préceptes de bonnes déconnexions

On se rend compte qu'un des problèmes est d'identifier, de repérer les déconnexions possibles.

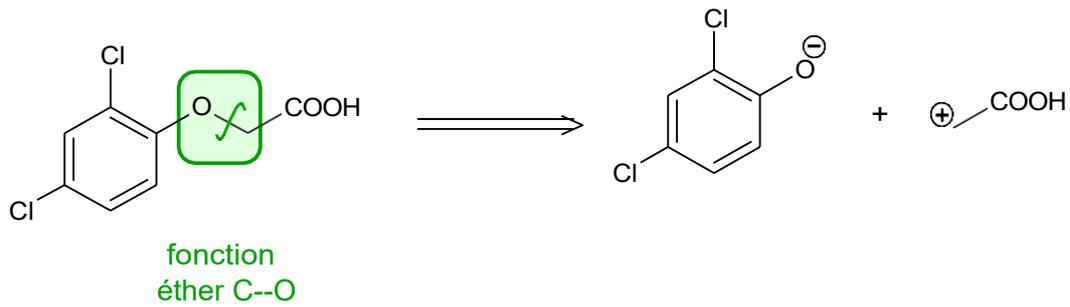
Premier point :

Les déconnexions doivent correspondre à des réactions connues et fiables. C'est un point extrêmement important des analyses rétrosynthétiques.

Second point :

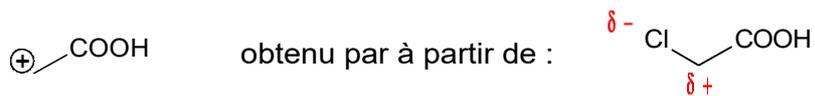
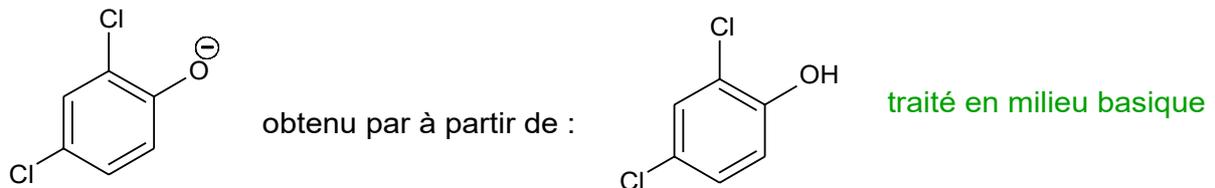
Les composés constitués de deux parties par un hétéroatome doivent être déconnectés à côté de l'hétéroatome.

Ainsi, pour l'éther 2,4-D ci-dessous, on préférera couper à droite de l'atome ~~de soufre~~.

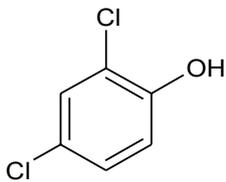


On obtient ainsi **deux synthons**, et il faut maintenant réfléchir aux deux réactifs qui correspondent à ces deux synthons.

Proposons :



Voilà, nous avons réussi notre première rétrosynthèse :



Remarque : c'est une **synthèse de Williamson**, que nous reprendrons en seconde période.

Il y a aussi d'autres points à considérer, nous les rencontrerons dans les exercices ; il faut par exemple éviter des voies qui évitent les problèmes de chimiosélectivité : il faut donc d'abord déconnecter les groupements réactifs.

#### 4. Attention aux pièges ! il y a des solutions.

Il faut essayer de minimiser le nombre total des étapes nécessaires pour transformer les premiers produits mis en œuvre en le produit désiré.

Il faut prendre en compte le nombre des étapes et leur rendement également. Ainsi :

Rendement global  $\rho$  d'une suite de 7 étapes de rendement égal à 85% pour chacune d'entre elles :  $\rho = 100 \times (0,85)^7 = 32 \%$ .

Rendement global  $\rho$  d'une suite de 4 étapes de rendement égal à 95% pour toutes sauf pour l'une de rendement égale à 45 % :  $\rho = 100 \times (0,85)^3 \times (0,45) = 39 \%$ .

On voit donc que si le rendement de 45% paraît faible, il n'en demeure pas moins que le nombre d'étapes faibles fait que cette seconde synthèse est plus judicieuse.

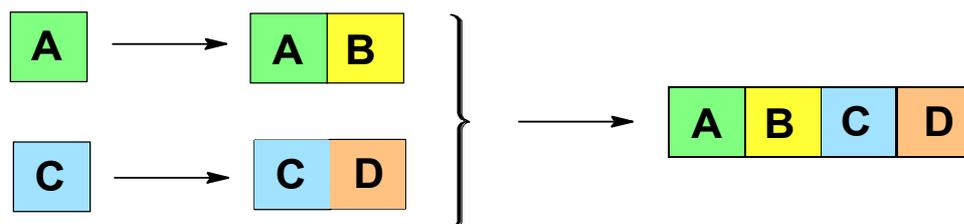
Dans ces exemples, les réactions se suivent et l'on parle de synthèse linéaire.

Mais souvent, on préfère l'approche de la molécule-cible vis deux ou trois voies concurrentes, et l'on parle dans ce cas de synthèse convergente.

Exemple de synthèse linéaire :



Exemple de synthèse convergente :



Le rendement d'une synthèse convergente est en général plus élevé que celui d'une synthèse linéaire.

## II. La connexion C-C à l'aide d'organométalliques

### 1. Ce que contient un organométallique

Les organométalliques possèdent une liaison Carbone-Métal.

Table 7.1 Electronegativity Values and Ionic Character

Element	Li	Mg	Ti	Al	Zn	Cu	Si	Sn	B	C
EN*	0.97	1.23	1.32	1.47	1.66	1.75	1.74	1.72	2.01	2.50
% Ionicity	43	35	30	22	15	12	12	11	6	

\*Allred-Rochow electronegativity (EN).

Figure 2 : quelques métaux mis en jeu

Le carbone étant plus électronégatif que les métaux M, les liaisons C-M sont polarisées et les composés organométalliques possèdent donc des propriétés nucléophiles.

Ces composés sont donc des réactifs de premier choix pour former une liaison C-C.

Citons les composés organométalliques communs :

- Les organolithiens R-Li

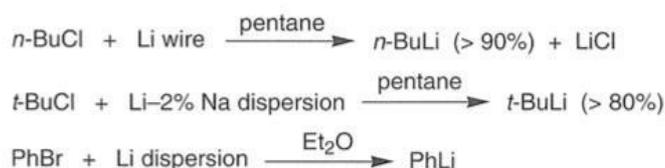
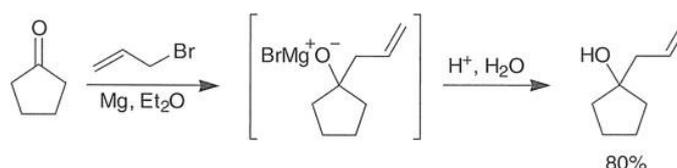


Figure 3 : préparation d'organolithiens

- Les organomagnésiens R-MgX

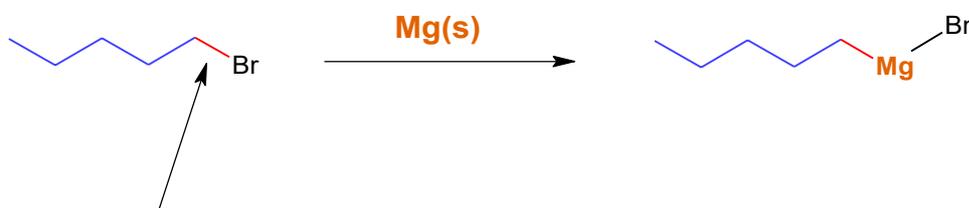


### 2. Comment préparer un organométallique ? Exemples

Il y a différentes méthodes de préparation des organométalliques :

- Insertion oxydante de Mg dans les halogénures d'alkyle

Exemple : le magnésium est au degré d'oxydation 0 dans  $Mg(s)$  et au degré +II dans  $RMgX$



**Mg s'insère ici**

- Insertion oxydante de Li dans les halogénures d'alkyle

Exemple :

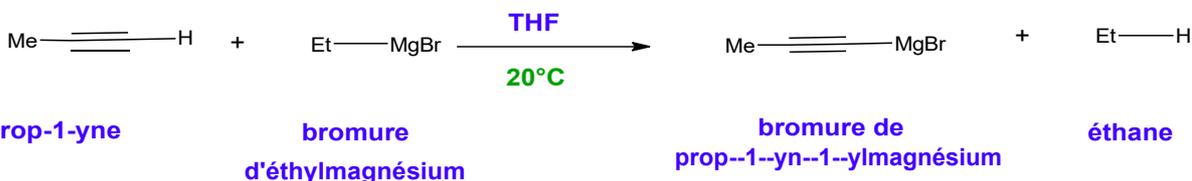
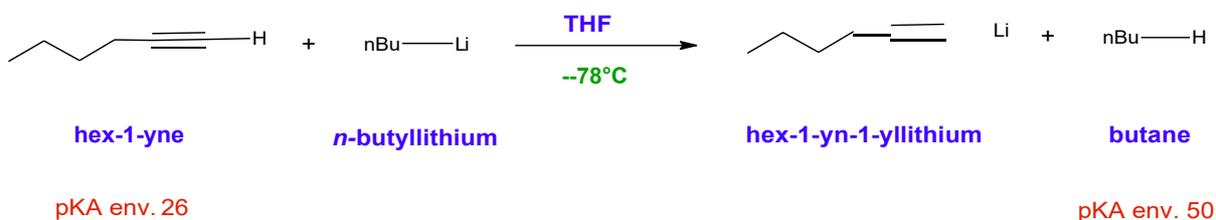
Exemple : le lithium est au degré d'oxydation 0 dans  $Li(s)$  et au degré +I dans  $RLi$  (et dans  $LiX$ )



**Li s'insère ici**

Déprotonation des alcynes

Exemple :

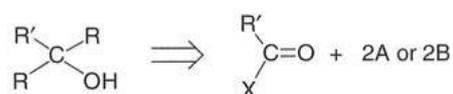
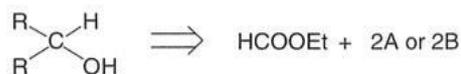
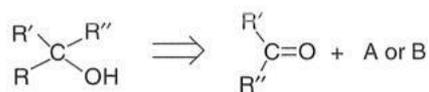
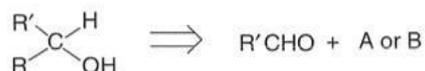
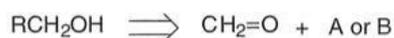


Attention, les organométalliques sont très basiques : ils craignent donc l'humidité, dont il faut absolument les préserver : ils réagissent en effet très rapidement et de façon très exothermiques avec l'eau pour donner un alcane.

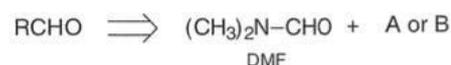
### 3. Exemples de rétro synthèses impliquant un organolithien ou un organomagnésien

Table 7.2 Retrosyntheses Using Organolithium, RLi (A), or Grignard, RMgX (B), Reagents

#### 1. Preparation of alcohols



#### 2. Preparation of aldehydes



#### 3. Preparation of ketones



#### 4. Preparation of carboxylic acids

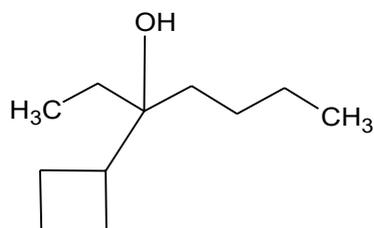


Figure 4 : exemples de rétro synthèses mettant en jeu les organolithiens et organomagnésiens

## III. Les premières stratégies de synthèse

### 1. Exemple 1 : choix d'une « bonne » stratégie de synthèse

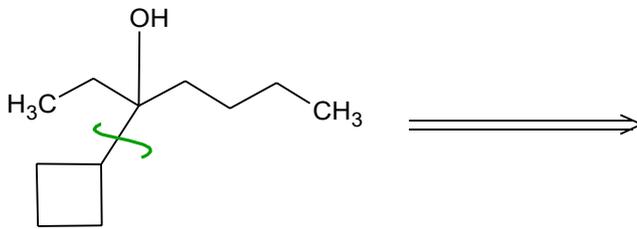
Examinons la molécule de 3-cyclobutylheptan-3-ol dont nous devons envisager la synthèse à partir de substrats possédant au maximum 4 carbones :



3-cyclobutylheptan-3-ol

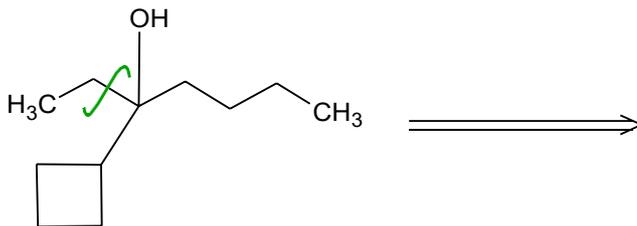
Effectuons une analyse rétro synthétique :

voie a



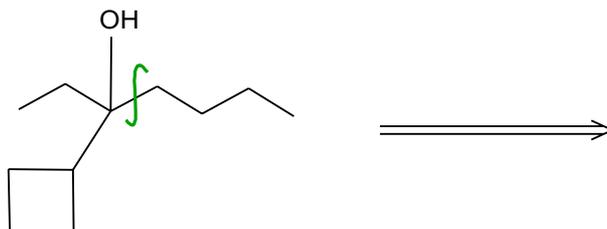
3-cyclobutylheptan-3-ol

voie b



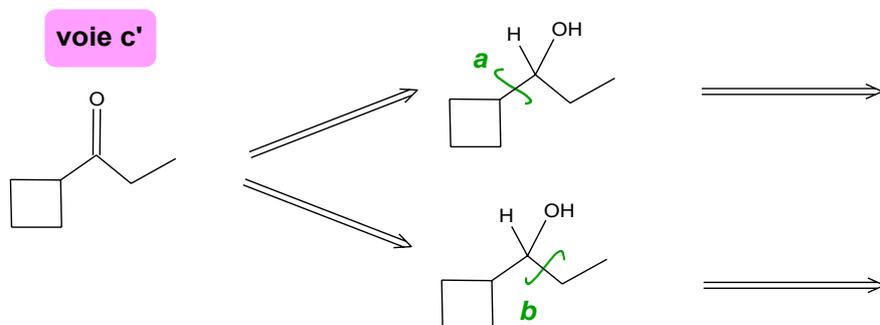
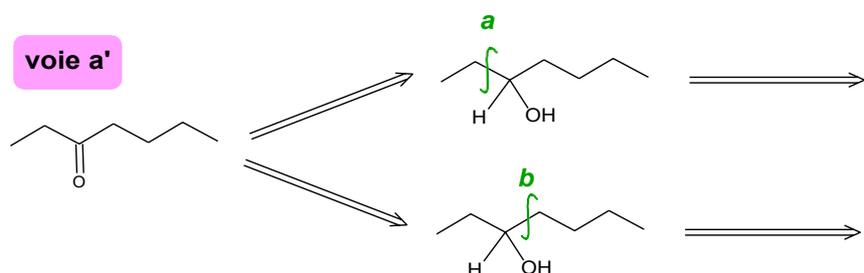
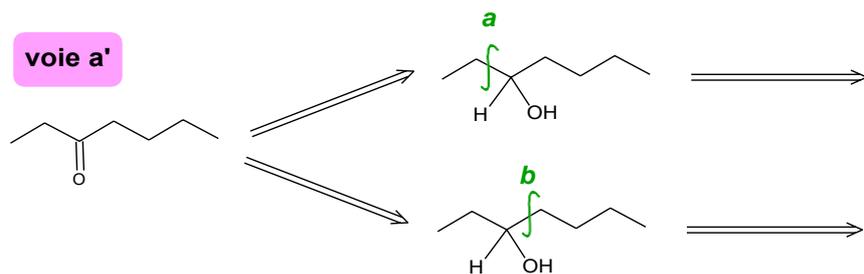
3-cyclobutylheptan-3-ol

voie c



3-cyclobutylheptan-3-ol

Suite...



## 2. Exemple 2 : « lecture d'une rétrosynthèse »

Effectuons une analyse rétrosynthétique :

*remarques* : TM = Target Molecule / molécule cible ;

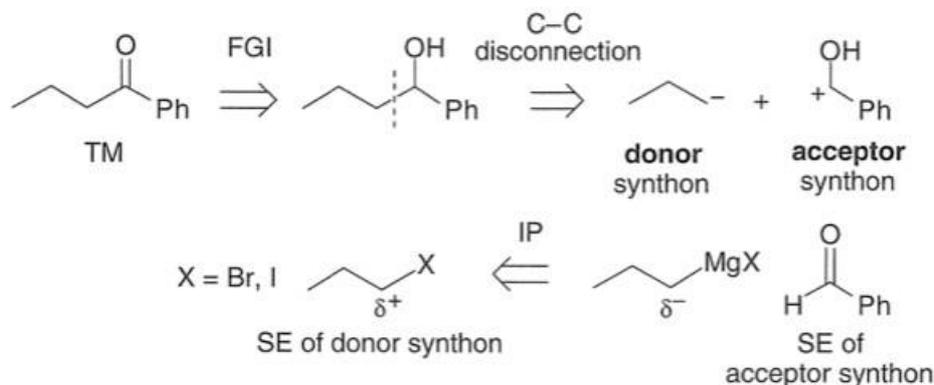
FGI = Interconversion de Groupement Fonctionnel ;

PCC = ChloroChromate de Pirydinium ;

SE = Synthone Equivalent / nombre d'équivalent de synthone ;

PI = Polarity Inversion / Inversion de polarité

## Retrosynthetic analysis A



## Synthesis A



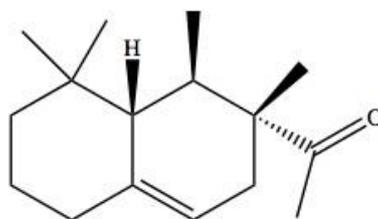
## 3. Exercices, extraits d'épreuves de concours

### synthèse de l'arborone

#### Premier problème

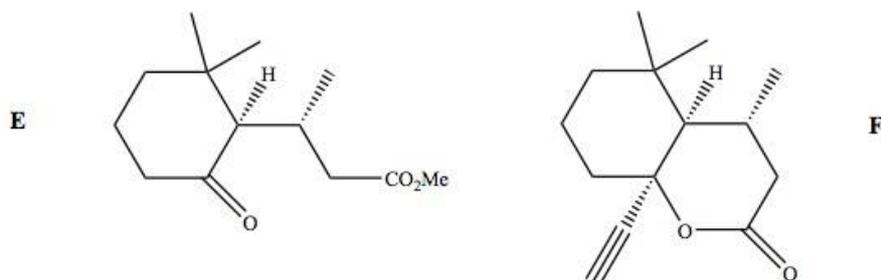
#### Synthèse de l'arborone

L'iso E Super<sup>®</sup> est un mélange odorant d'origine synthétique qui a été utilisé dans la fabrication de plusieurs parfums très connus, comme « Trésor », « Dolce Vita » ou encore « Féminité du Bois ». Il apporte aux créations parfumées une sensation boisée inédite, qui est en fait principalement due à une molécule bicyclique appelée arborone -du latin *arbor-* qui possède une odeur très intense. C'est ce qu'ont prouvé des chercheurs de l'entreprise Givaudan-Roure en effectuant la première synthèse de l'arborone. En 2006, E. J. Corey, prix Nobel de chimie 1990, a montré en synthétisant les deux antipodes de l'arborone (notée **A**), qu'uniquement l'un d'eux (la (+)-arborone), est capté par l'odorat humain à des seuils inférieurs à  $1 \text{ pg}\cdot\text{L}^{-1}$ .



(+)-arborone

3. À partir de **D**, une série de réactions permet d'obtenir le cétoester **E**, donné ci-dessous. L'action sur **E** du bromure d'éthynylmagnésium en quantité équimoléculaire dans le THF anhydre à 0°C, puis à température ambiante, fournit après hydrolyse, **F**, qui est hydrogéné par un équivalent de dihydrogène, en **G** sur catalyseur à base de palladium empoisonné.



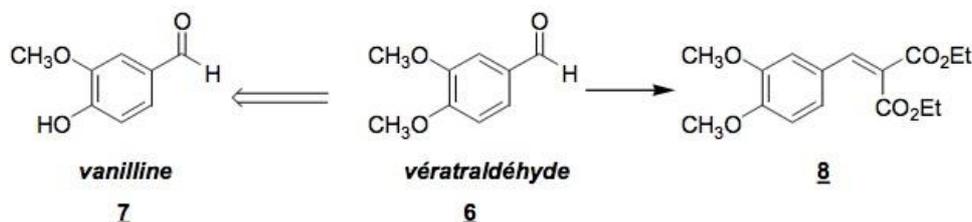
3.a) Indiquer les sites de **E** sur lesquels le magnésien est susceptible de réagir. Quel est le plus réactif?

3.b) Écrire l'équation-bilan résultant de l'action du magnésien sur **E**. En déduire la structure du produit normalement attendu **F'**.

3.c) Montrer que l'anion intermédiaire résultant de l'addition du magnésien sur **E** peut évoluer pour conduire à **F** représenté ci-dessus, par une réaction que l'on détaillera.

### Quelques réactions à partir de la vanilline

5.2 On étudie la réactivité du malonate de diéthyle sur un aldéhyde aromatique tel que le vétraldéhyde **6**, issu de la vanilline **7** (arôme naturel contenu dans les gousses de vanille) de structure topologique représentée ci-dessous.



5.2.1 Décrire *succinctement* une méthode adaptée à l'extraction de composés organiques naturels tels que ceux contenus dans les gousses de vanille.

5.2.2 Comment analyser qualitativement le mélange issu de l'extraction ?

5.3 La vanilline **7** est traitée par de l'iodométhane en présence de carbonate de potassium,  $K_2CO_3$ , de  $pK_A (HCO_3^-/CO_3^{2-}) = 10,2$ , pour conduire au vétraldéhyde **6**.

5.3.1 Quelle est l'action du carbonate de potassium sur la vanilline **7** ?

5.3.2 Nommer la fonction chimique formée lors de la transformation de la vanilline **7** en vétraldéhyde **6**. Proposer un mécanisme pour cette réaction.