



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



*Université Badji Mokhtar - Annaba
Faculté des Sciences
Département de Chimie*

2^{ème} Année MASTER Chimie M1(L.M.D)

Chimie ORGANIQUE Fine

BE ORIGINAL

Module : U.E.O. 19

« Stratégie de SYNTHÈSE »

Cours de : Pr. Z. REGAINIA

Réalisé par : Salah AKROUT

Salah.akroot@yahoo.fr



Année Universitaire : 2011/2012



Stratégies de Synthèse

1. Elements d'analyse retrosynthétique:

1.1. Notions de synthèse organique: Définitions et type de Synthèse

Définitions:

1. **Synthèse organique:** C'est une opération chimique par laquelle on combine des composés organiques simples pour en former de plus complexes, dans des conditions optimales et selectives (chimio., régio. et stereoselectives.) de rentabilité (rendement, coût) et de sécurité (risque, effluents, ...etc.)

Chimioselectivité:

Quand une fonction réagit sans que les autres présente dans la molécule ne réagissent.

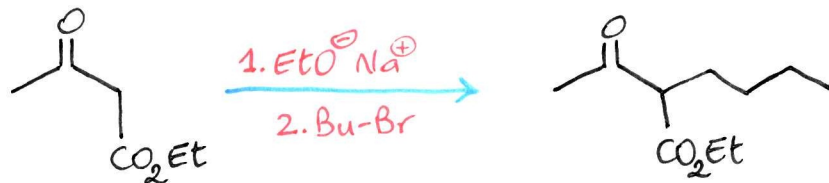
Expl: Réactivité relative de deux groupements fonctionnels différents



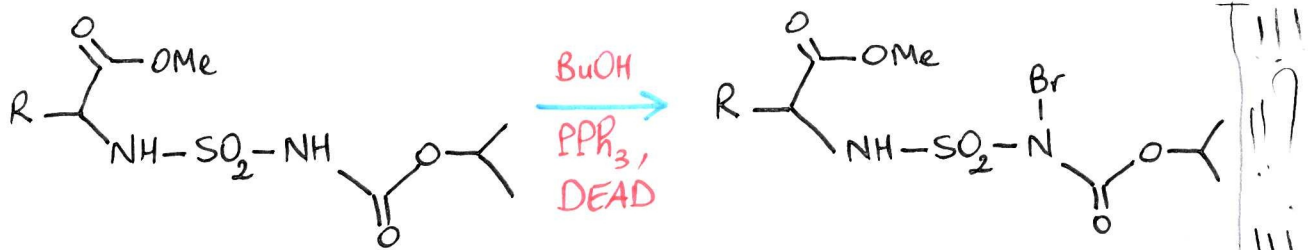
Régiosélectivité:

Quand une fonction réagit sans que d'autres fonctions de même nature soient modifiées.

Expl: Alkylation régiosélective des cétones.



Réaction de Mitsunobu



C'est une réaction régiosélective.

Stéréosélectivité:

Possibilité de transformer ou former selectivement un stéréoisomère parmi les autres présents.

DÉCONNEXION:

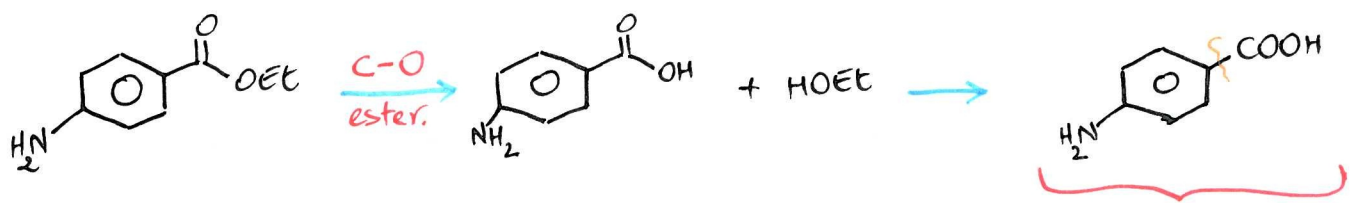
Repture de liaisons (généralement C-C) avec formation de fragments correspondants à des entités réelles ou fictives appelées **Synthons**, auxquelles on doit faire correspondre dans la réaction chimique de synthèse réciproque des réactifs réels appelés **équivalents synthétiques**.

Synthons: Fragments correspondants à des espèces réelles ou fictives, résultants d'une déconnection (repture) de liaison d'une molécule cible en rétrosynthèse.

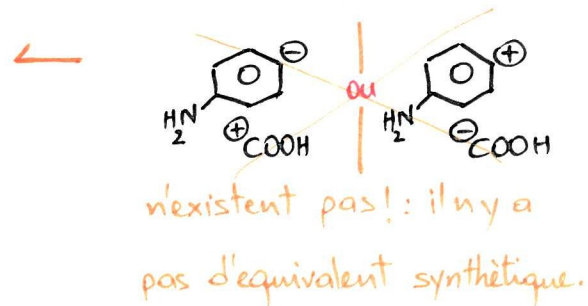
Il faut imaginer un découpage "intelligent" en synthons (fragment). ce procédé est appelé déconnection (dislocation - relecture de liaison) symbolisé par "⇒"

Une bonne déconnection est celle qui correspond à un bon mécanisme et donne la plus grande simplification.

La déconnection devient quelquefois plus évidente après qu'on est opéré une interconversion de groupement fonctionnel (IGF)

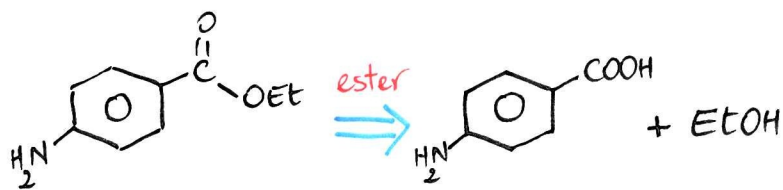


On procède à une IGF:



On utilise une IGF lorsque la déconnection ne permet pas d'obtenir de...

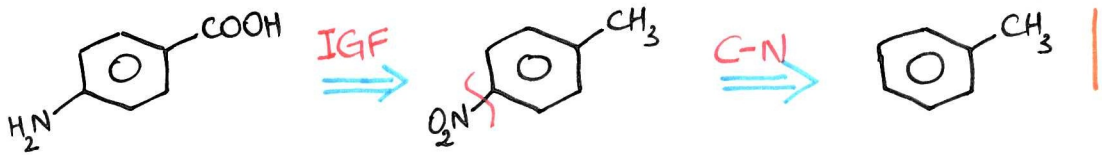
Analyse. 1 :



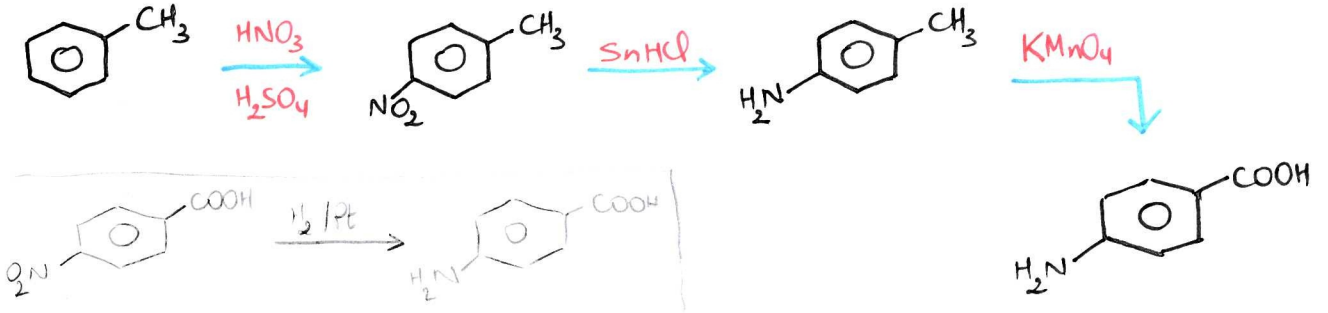
On ne peut plus découper COOH et NH₂ du cycle aromatique parce qu'il n'y a pas de réaction qui découle de ce découpage.

Pour cela on utilise une IGF, c-à-d: changer ces fonctions par d'autres qu'on peut découper.

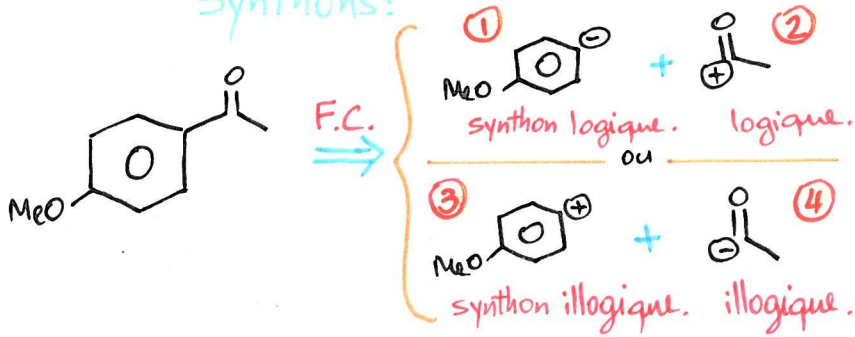
Analyse. 2 :



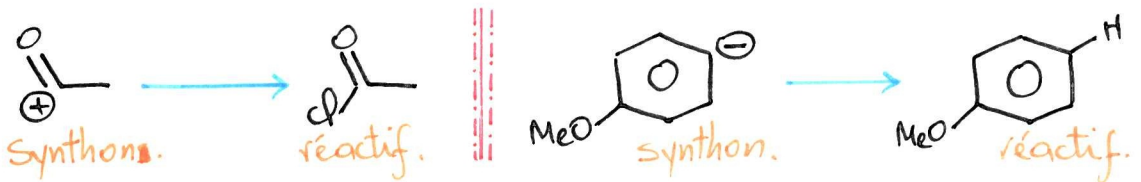
Synthèse :



Synthons :



* Les synthons ① et ② sont des synthons logiques parcequ'ils leur correspond des équivalents synthétiques (réactifs) réels



Principes de base: SYNTHÈSE DES COMPOSÉS AROMATIQUES:

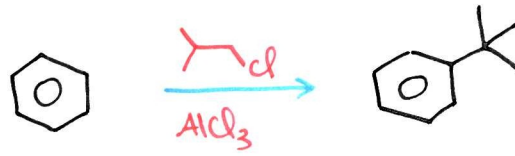
1. SUBSTITUTION ÉLECTROPHILE AROMATIQUE (S.E.Ar):



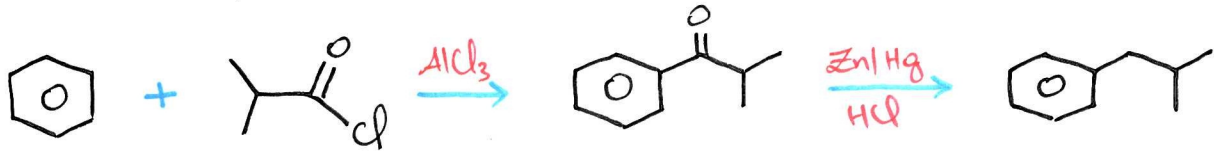
mais! ...



Donc :



Donc on fait une acylation :



2. SUBSTITUTION NUCLEOPHILE DES AROMATIQUES : (S_NAr)

Principe: Nitration → Diazotation → Substitution

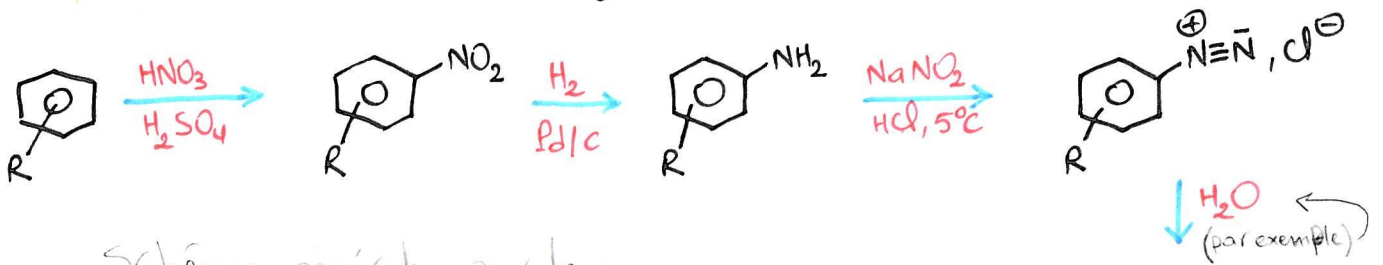
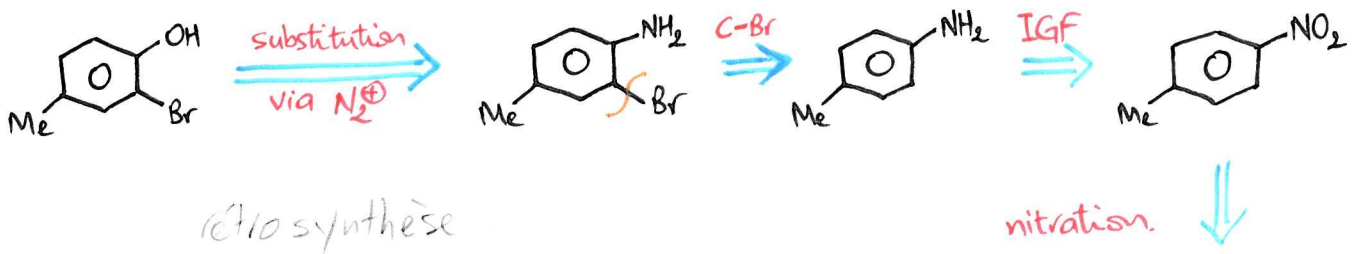


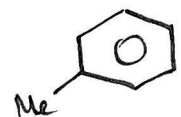
Schéma générale par le m. ...

Expl: MC.

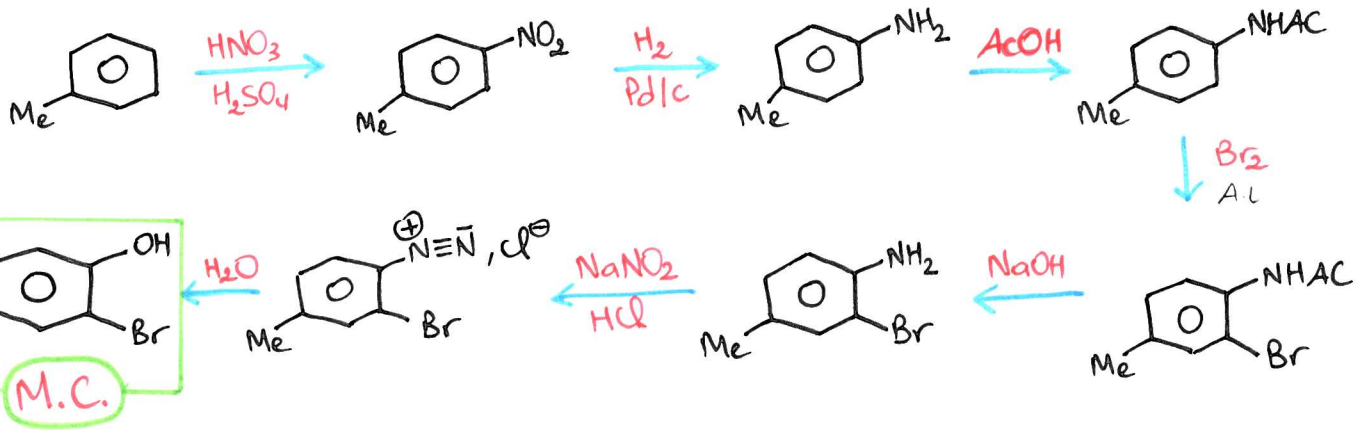


retro synthèse

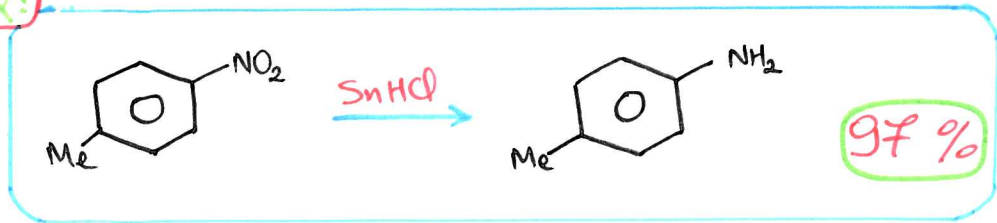
nitration. ↓



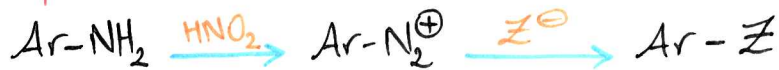
Synthèse:



RMQ:



Composés Aromatiques obtenus par déplacement nucléophile des sels de diazonium:



Z:

HO

RO

CN

Cl

Br

I

Ar

H

Réactif:

H₂O

ROH

Cu(I)CN

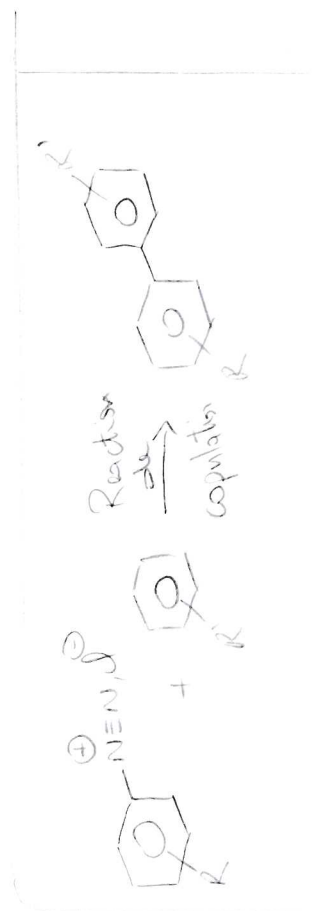
Cu(I)Cl

Cu(I)Br

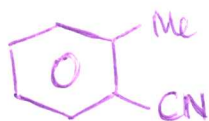
KI

ArH (copulation)

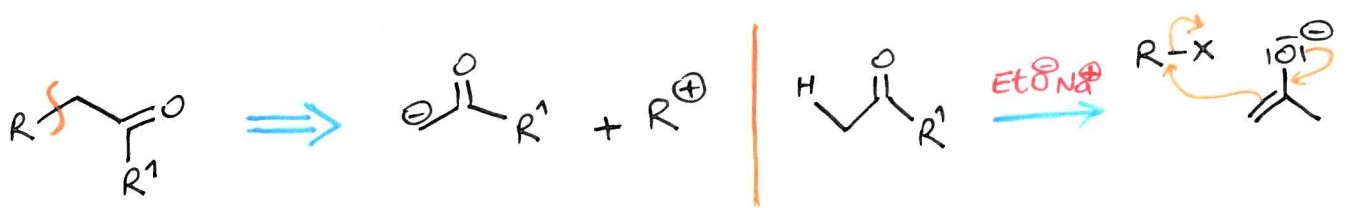
H₃PO₂ ou EtOH/H⁺.



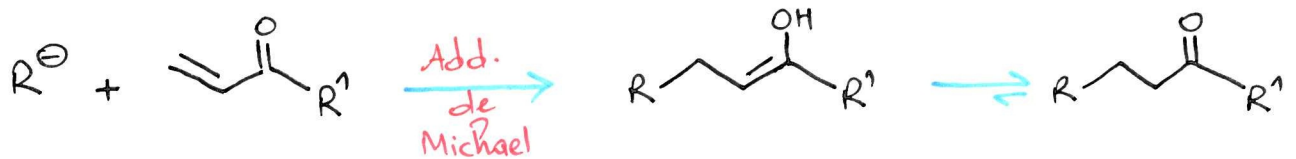
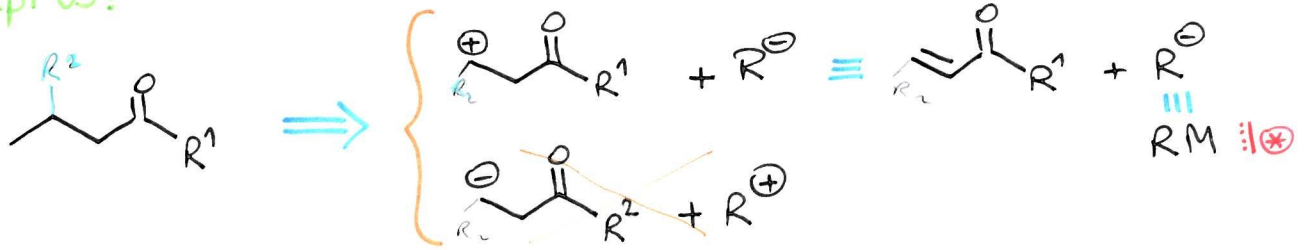
Expl:



MC.



Expl 03:



⊗: Etant donné que R-MgX est trop réactif (on obtient les deux produit d'addition 1,2 et 1,4), on utilise un réactif plus doux, c'est l'organométallique (R-M) (par exemple on utilise un organolithien R-Li).



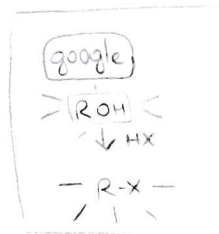
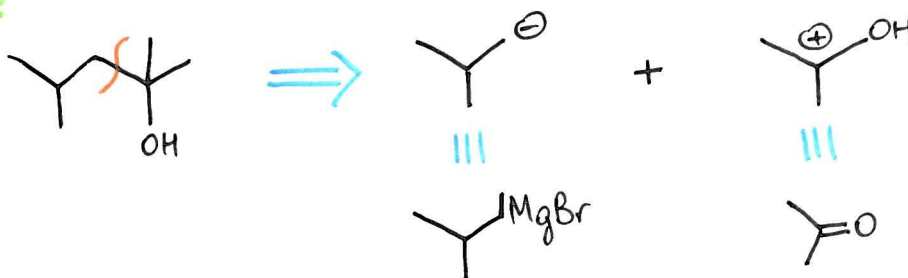
ANALYSE DES ALCOOLS:

† A partir des alcools, on peut faire pas mal de choses:

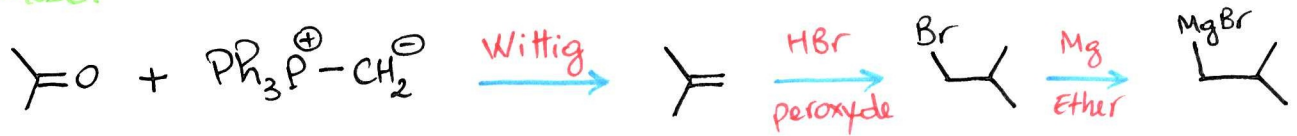
SYNTHÈSE DES ALCOOLS:

N'importe quel alcool peut se remplir sur une liaison en α de l'oxygène.

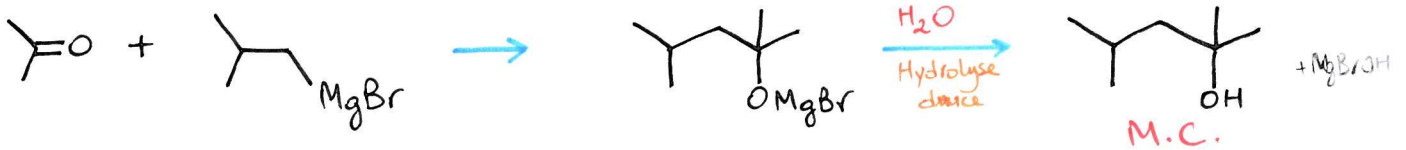
Expl:



Synthèse:

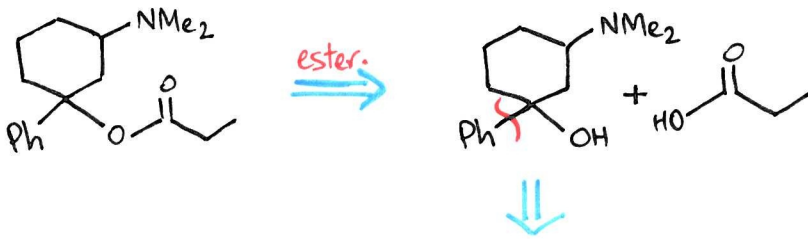
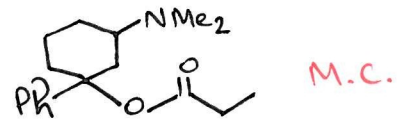


Donc, le seul produit de départ c'est le cétone $\text{R}_2\text{C}=\text{O}$

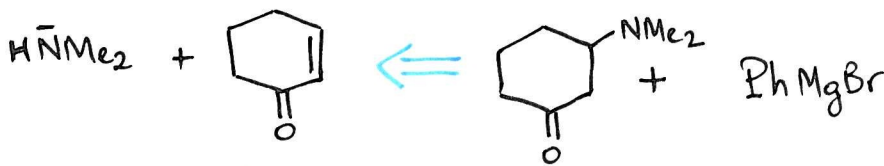


Expl 02:

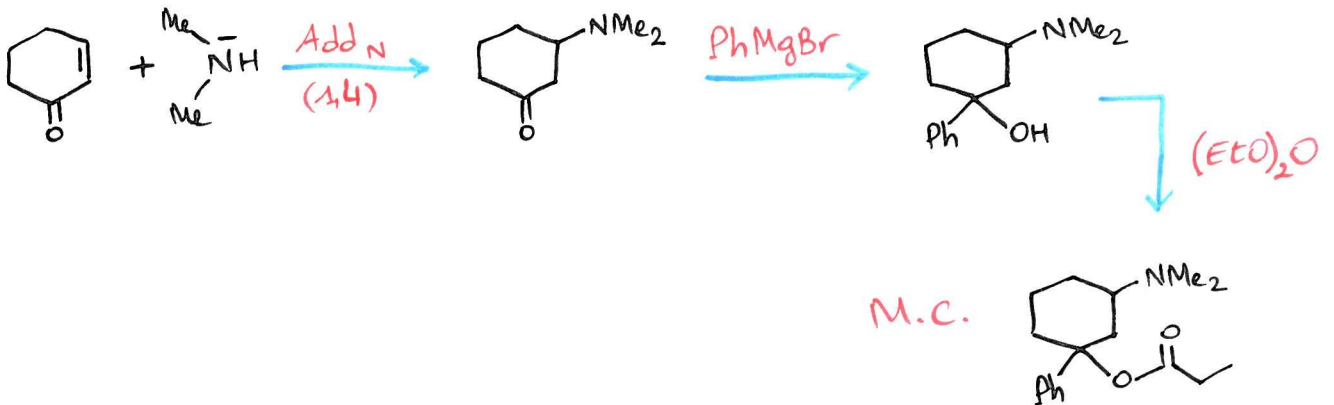
Analyse de l'analgésique potentiel



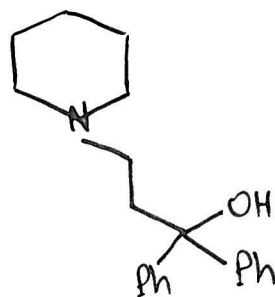
- 1/ Fonctions:
- ester.
 - amine.



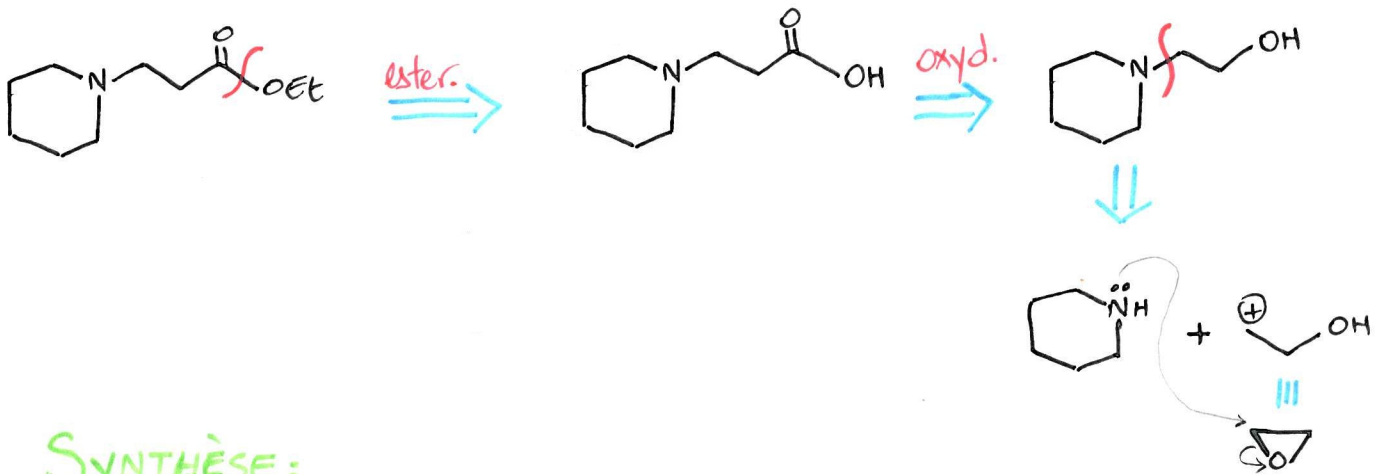
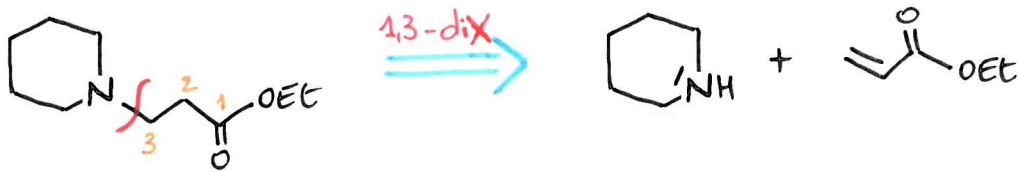
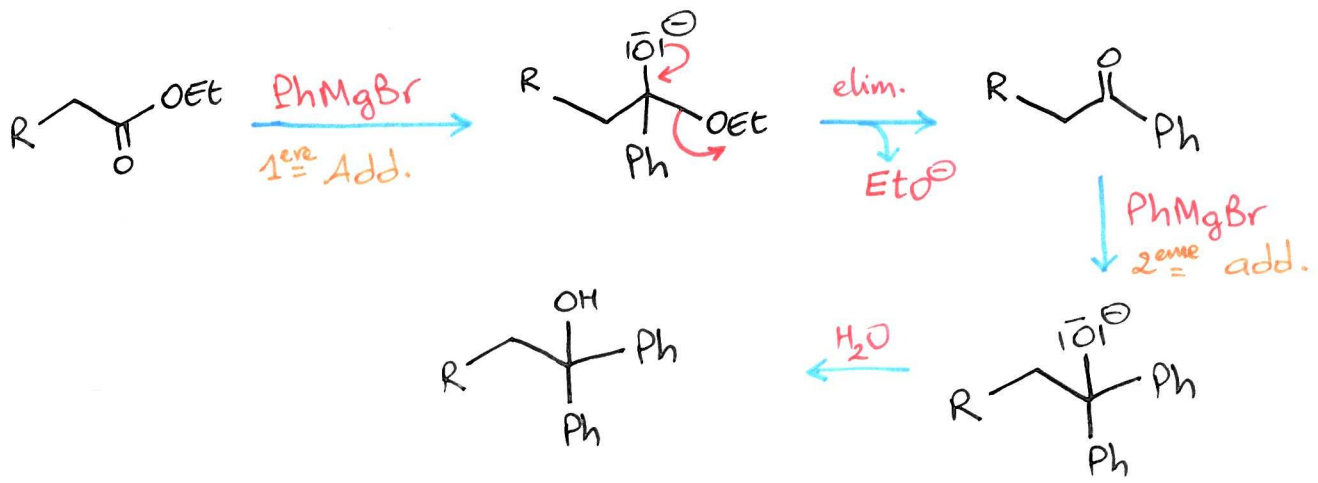
SYNTHÈSE:



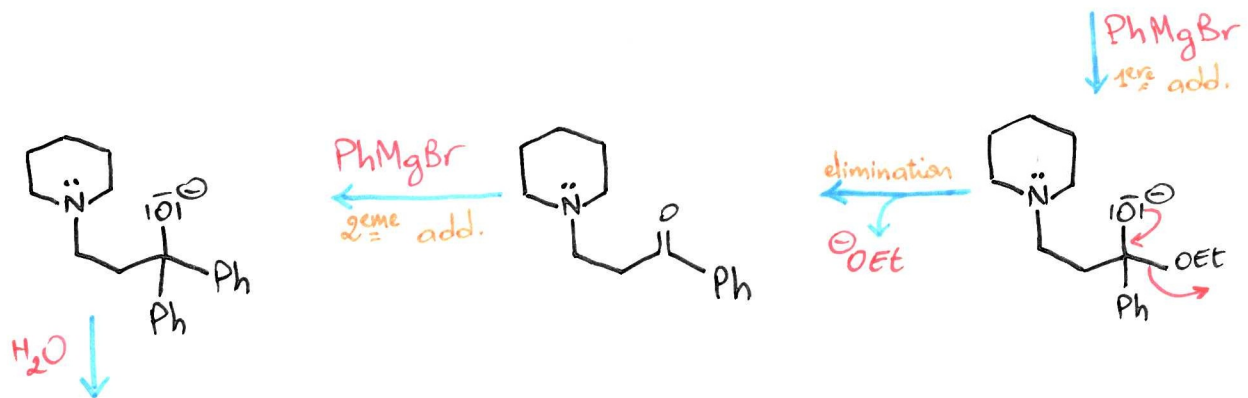
Expl 03:



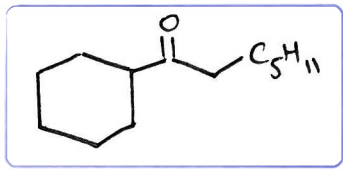
ce n'est plus la nature des fct's qui compte, mais la position.



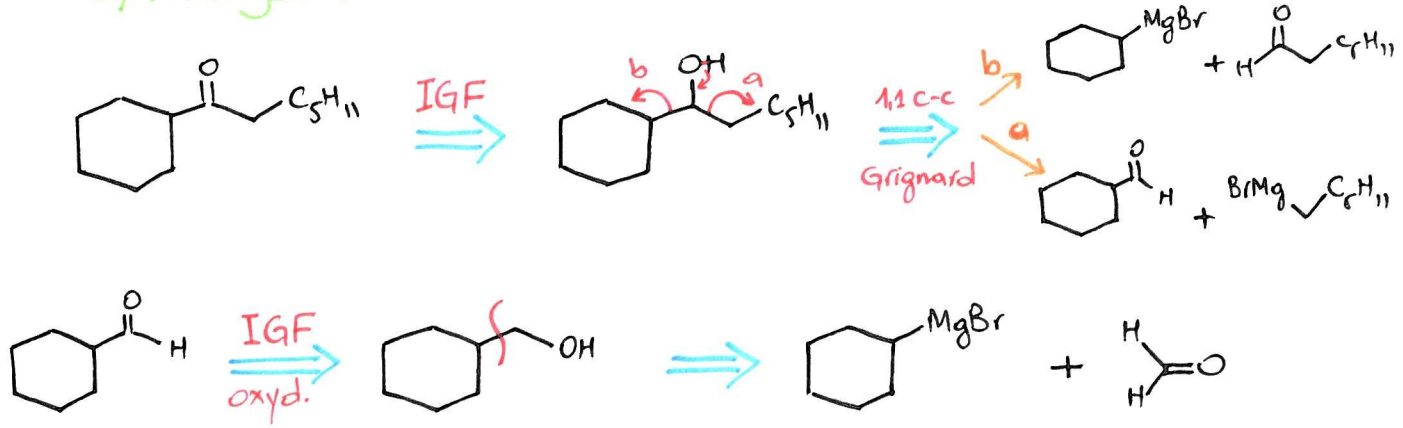
SYNTHÈSE:



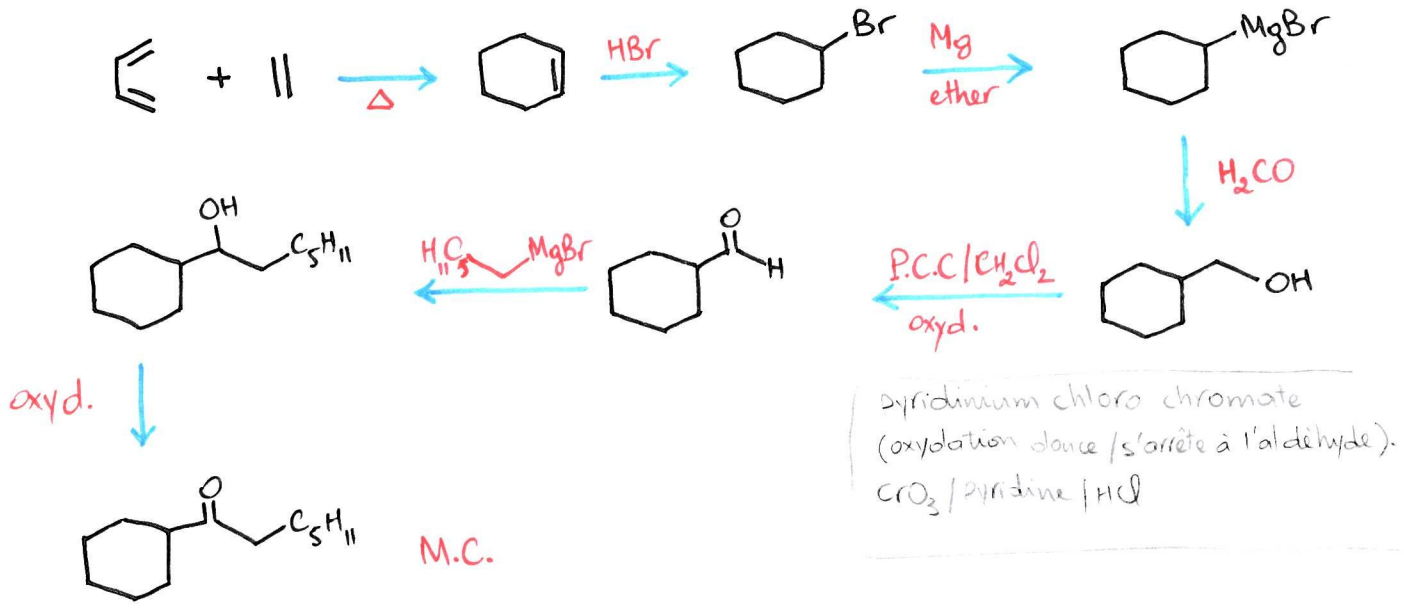
Expt 04 :



1). Analyse :



2). Synthèse :



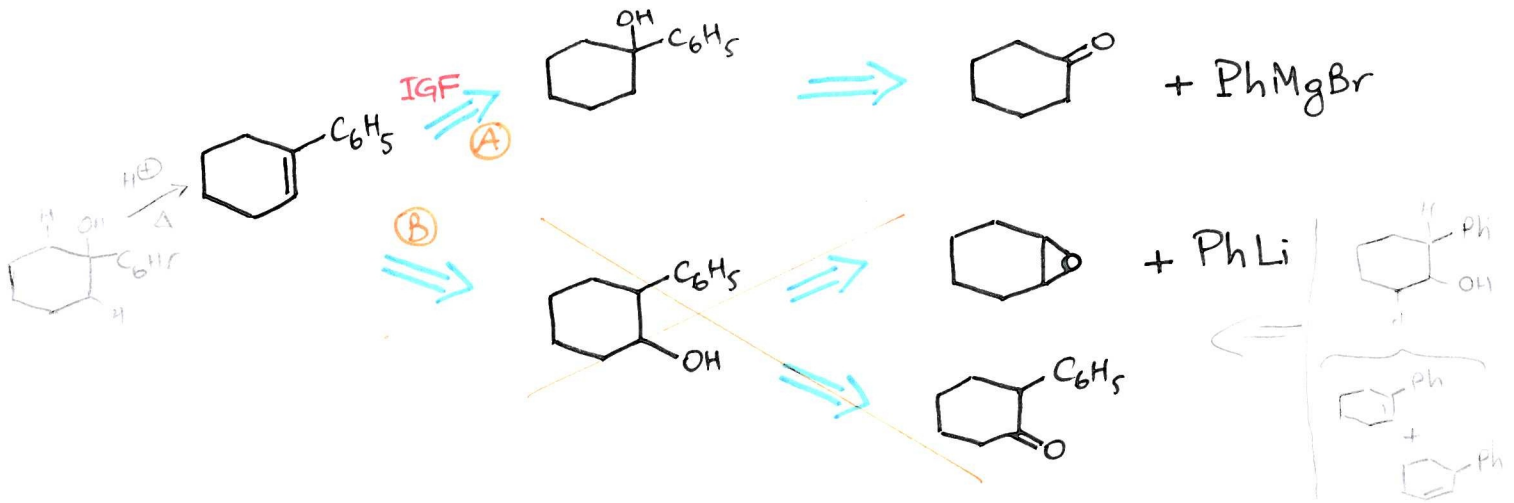
pyridinium chloro chromate
(oxydation douce / s'arrête à l'aldéhyde).
CrO₃ / pyridine / HCl

Tableau : Agents d'oxydation des alcools

NOM	Méthodes	RCH ₂ OH → R-CHO
-	Na ₂ Cr ₂ O ₇ / H ⁺	Distillation de R-CHO
JONES	CrO ₃ / H ₂ SO ₄ , acétone	Distillation de R-CHO
COLLINS	CrO ₃ / pyridine	Solution de CH ₂ Cl ₂
PCC	CrO ₃ / pyridine / HCl	Solution de CH ₂ Cl ₂
PDC	2 pyridinium H ⁺ Cr ₂ O ₇ ⁻	Solution de CH ₂ Cl ₂

Déconnection d'Oléfines Simples:

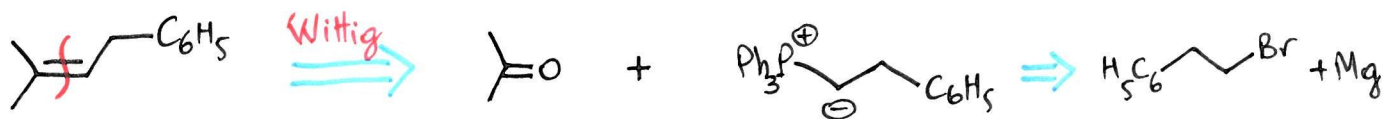
- Retour aux alcools par IGF :



Les déconnexions qui passent par la voie B ne sont pas simple et B peut nous conduire à C_6H_5 qui est un produit secondaire, et on aura donc un problème de séparation. Par contre, pour la voie (A) - ce problème ne se pose pas.

- Par réaction de Wittig :

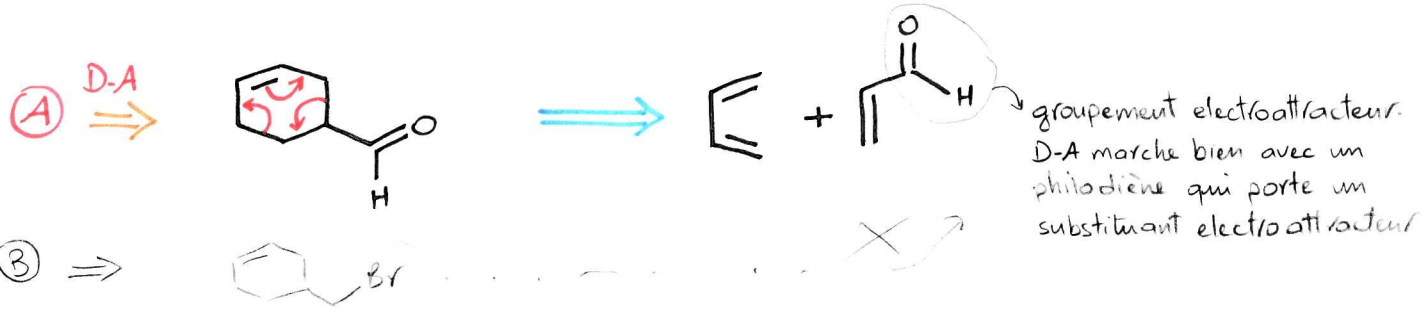
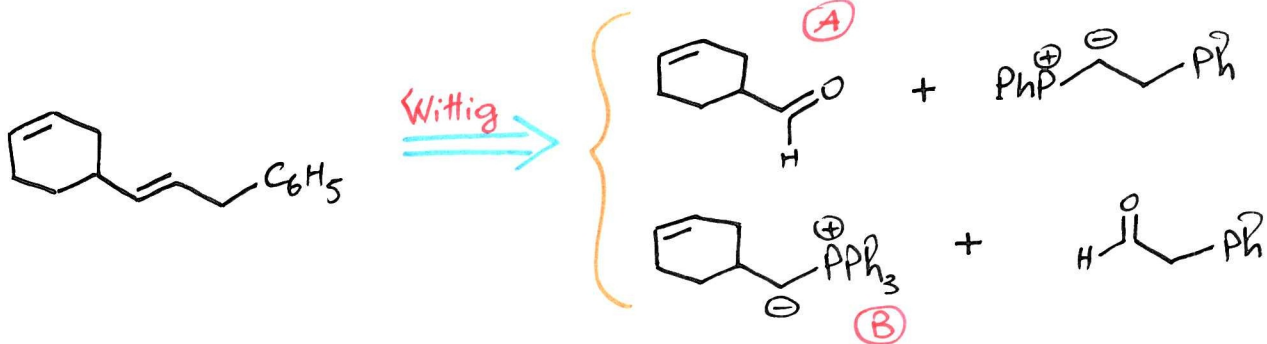
La réaction de Wittig constitue le moyen d'accès le plus univoque aux oléfines, elle permet une déconnection au niveau de la double liaison



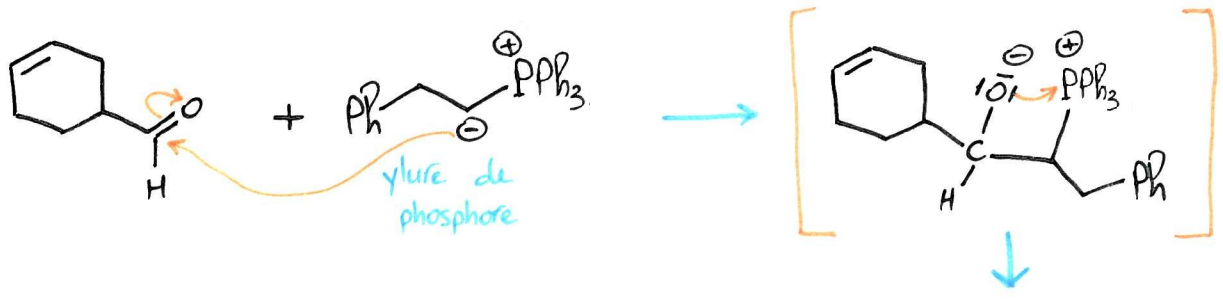
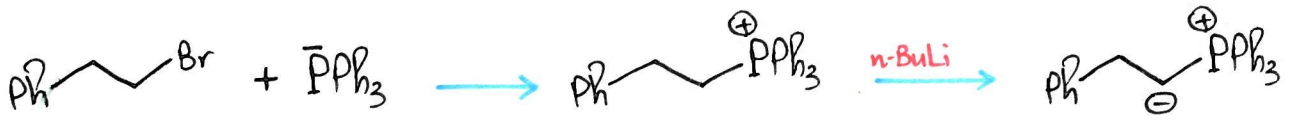
L'avantage de cette voie se situe dans sa rapidité et sa régiospécificité (ester, + amide \Rightarrow ne marche pas).

Expl :

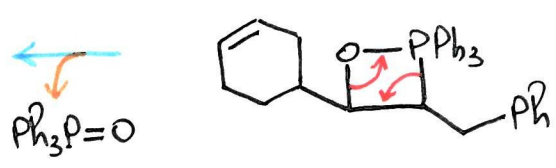
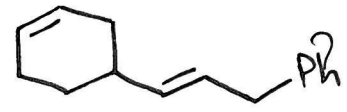




Synthèse :



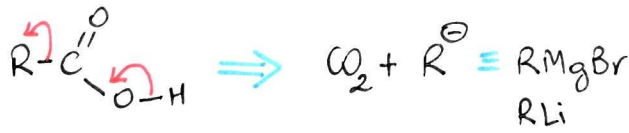
M.C



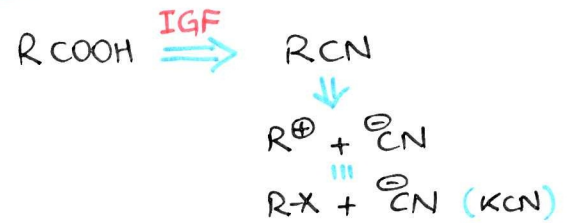
Déconnection des acides carboxyliques :

On peut relier acides et alcools par IGF et déconnecter en conséquence. Mais il y a d'autres possibilités (alternatives).

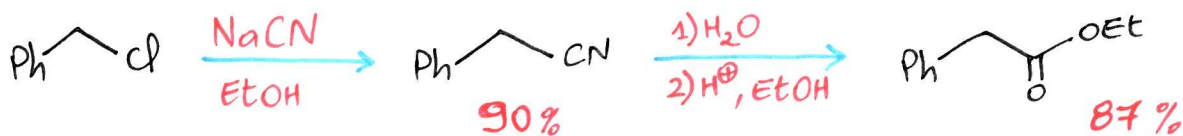
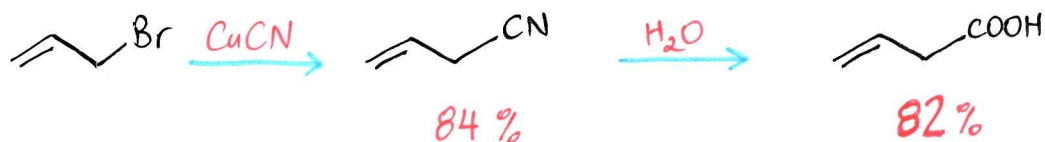
Par exemple ; on a :



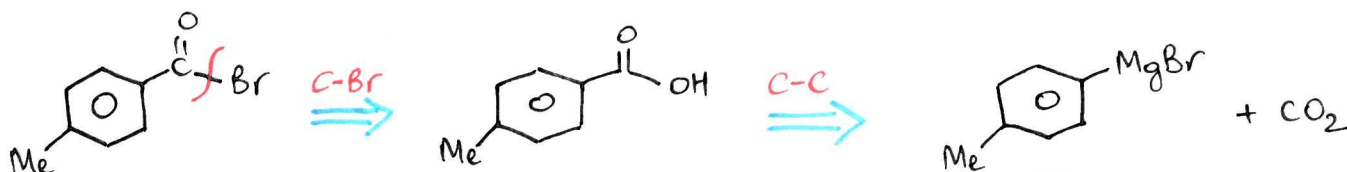
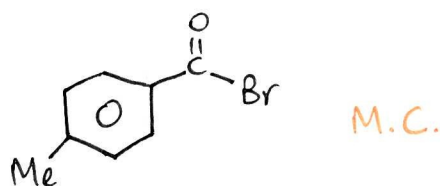
ou :



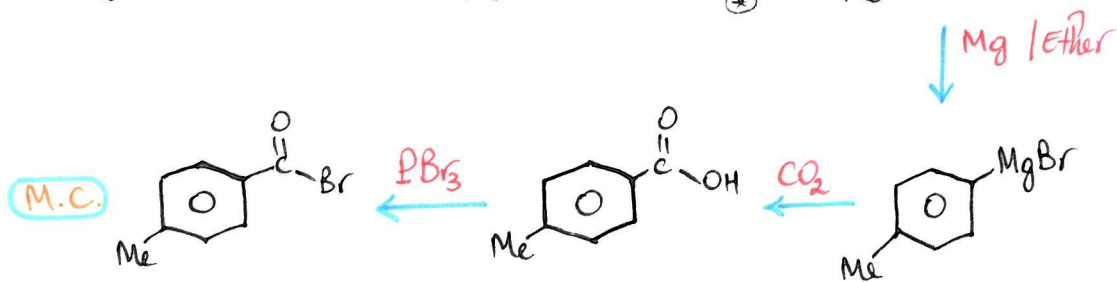
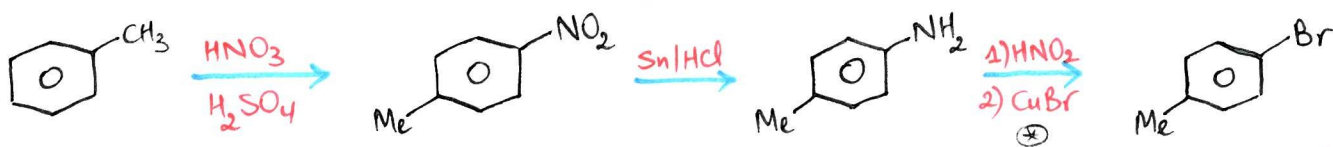
La méthode au cyanure est meilleure pour les composés allyliques réactifs et les halogénures benzyliques.



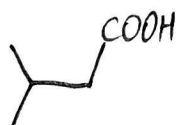
Expl:



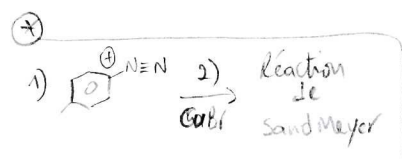
Synthèse:

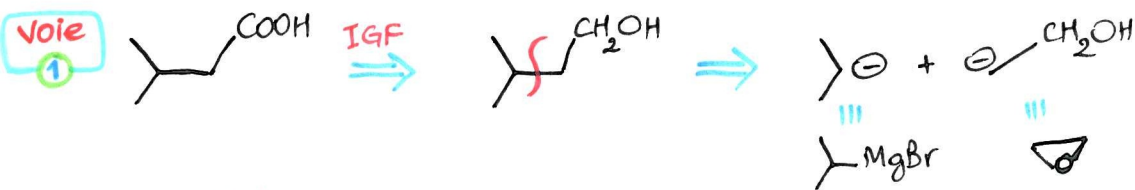


Expl 2:

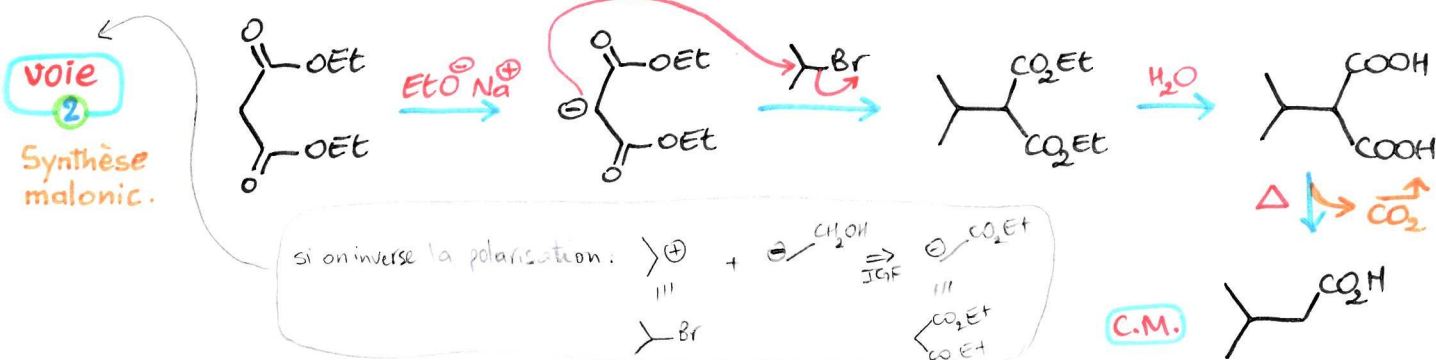
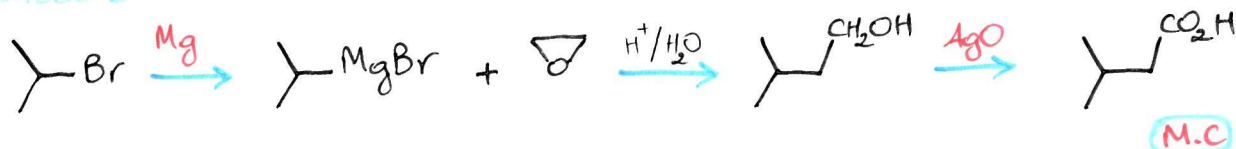


En utilisant la déconnection 1,2-C-C de deux manières.





Synthèse :



Rappel :

Il y a plusieurs manières de reconnaître une bonne déconnection :

1. Elle doit correspondre à un bon mécanisme.
2. Elle doit correspondre à la plus grande simplification.
3. Elle doit conduire à des matériaux de départ commerciaux, ou facilement accessibles.

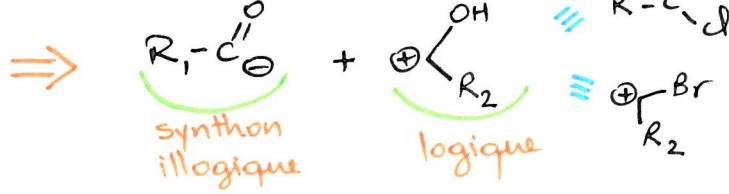
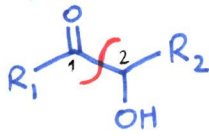
Analyse des Composés Difonctionnels :

En stratégie de synthèse, ce qui compte c'est la position des groupements fonctionnels (position de l'une, par rapport à l'autre : 1,2 ; 1,3 ; 1,4 ; 1,5 ; 1,6) plutôt que leurs nature. En générale, on se ramene à des composés dioxygénés par IGF et rupture de la liaison C-X on se ramene à des squelettes de base 1,2 ; 1,3, 1,4, 1,5, 1,6 dioxygénés, que l'on va disloquer (couper) par rupture C-C pour conduire à des synthons naturels ou logiques, ou à des synthons illogiques

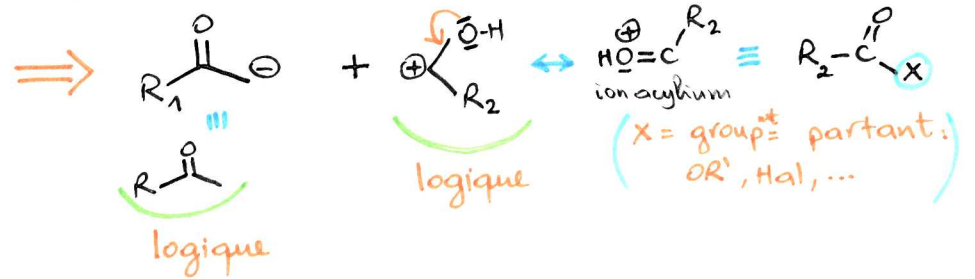
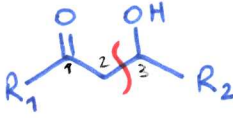
Analyse des composés dioxygénés :

type de composé

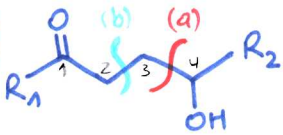
1,2-diO



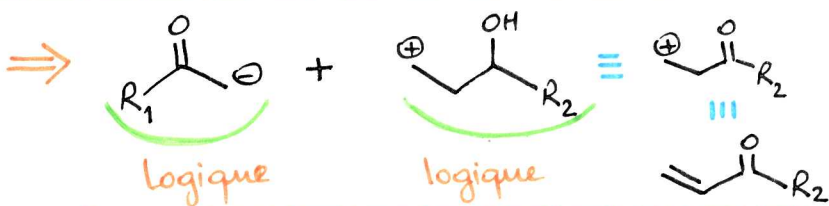
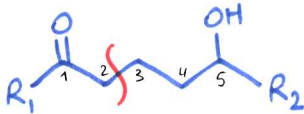
1,3-diO



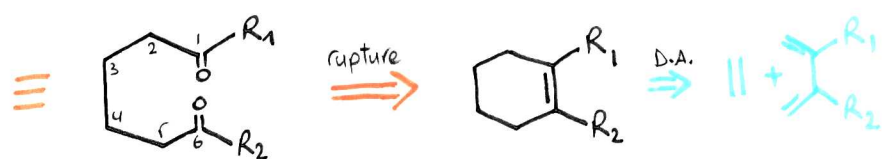
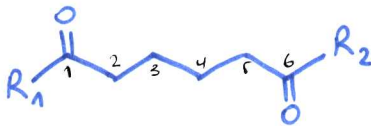
1,4-diO



1,5-diO



1,6-diO



REMP :

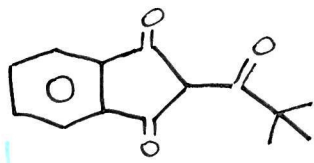
1,2 ; 1,4 : on tombe sur des synthons illogiques

1,3 ; 1,5 : on tombe sur des synthons logiques.

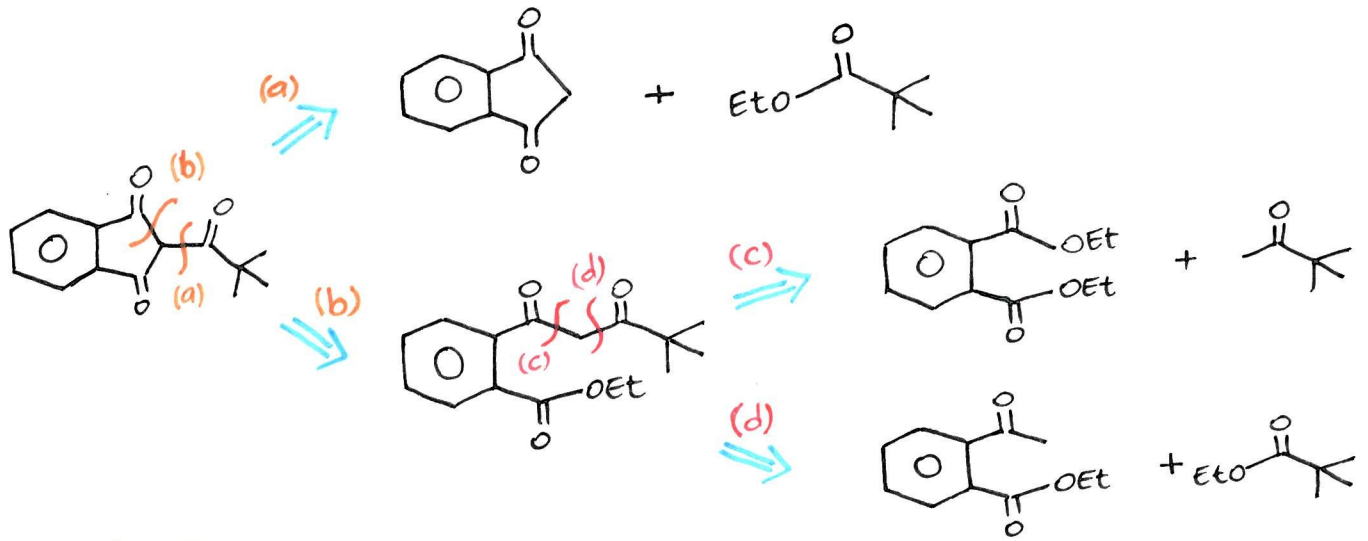
1,6 : " " " " une IGF

Expl :

Pival



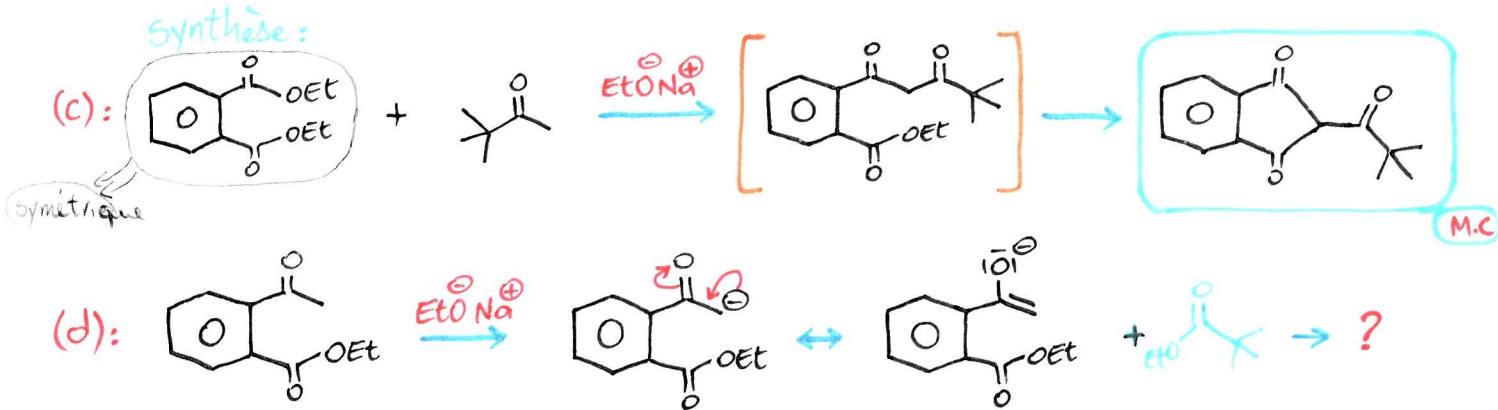
Analyse du Pival.



(a) ou (b) ? :

La voie (b) est meilleur que (a), parcequ'elle donne la plus grande simplification.

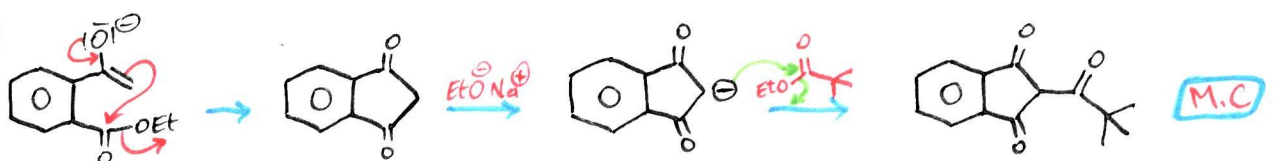
(c) ou (d) ? :



? : *On est en présence de deux sites électrophiles E^+

*L'attaque intra-moléculaire est plus favorable que l'attaque inter-moléculaire

donc :



donc la voie (c) est \oplus favorable que (d) / et en plus le découpage selon (c) nous donne une molécule symétrique. (synthèse)