



UE 64C – Synthèse organique appliquée

Travaux dirigés

Intervenants :

Site de Saint-Jérôme

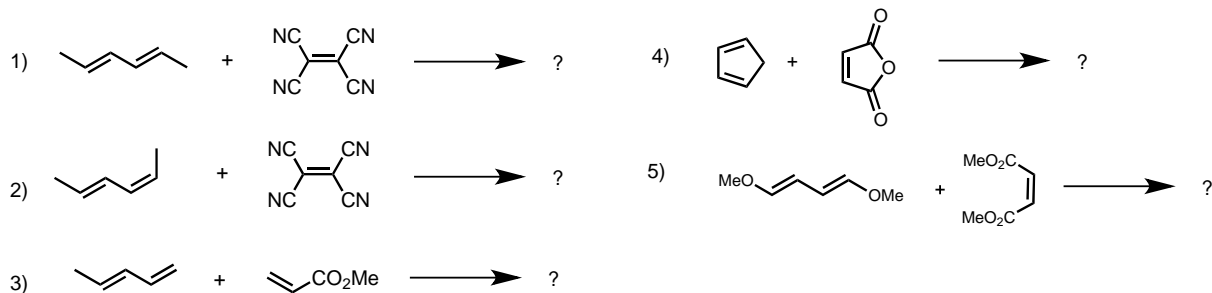
Olivier CHUZEL (olivier.chuzel@univ-amu.fr)

Cyril BRESSY (cyril.bressy@univ-amu.fr)

UE64 – SYNTHÈSE ORGANIQUE APPLIQUÉE
Travaux dirigés
2013-2014

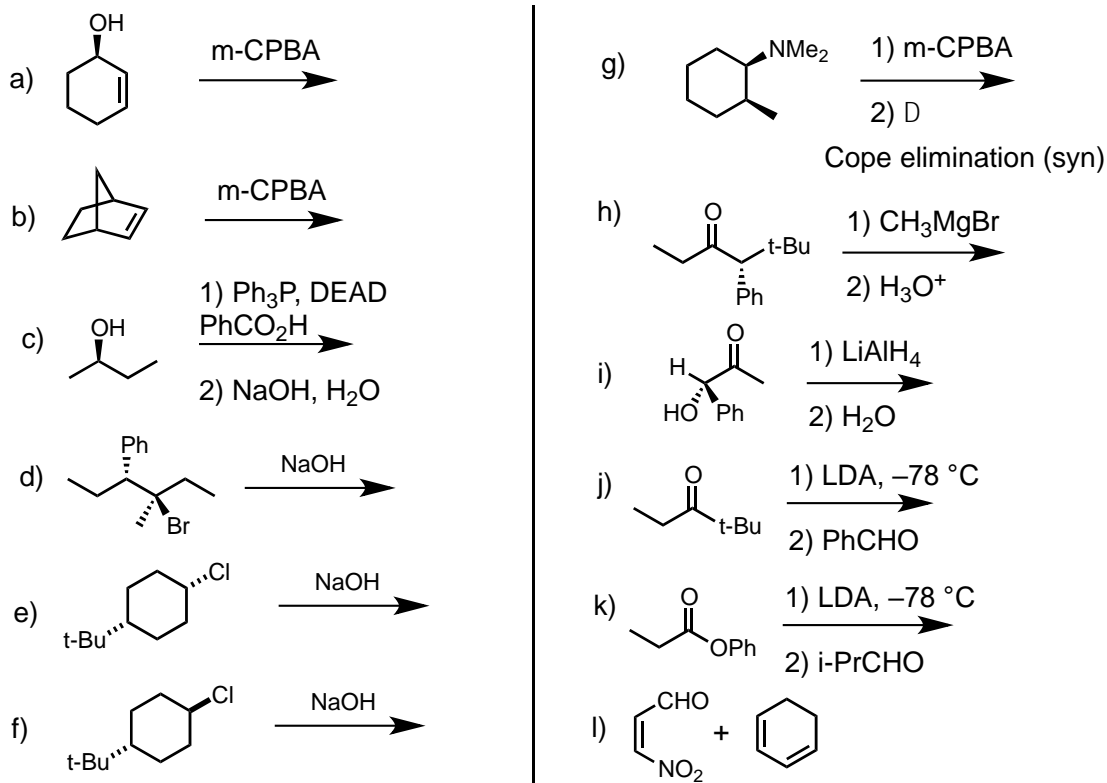
Exercice 1

Donner tous les produits des réactions de Diels Alder suivantes. Attention à la régiosélectivité dans certains cas et à bien faire apparaître la stéréochimie obtenue.



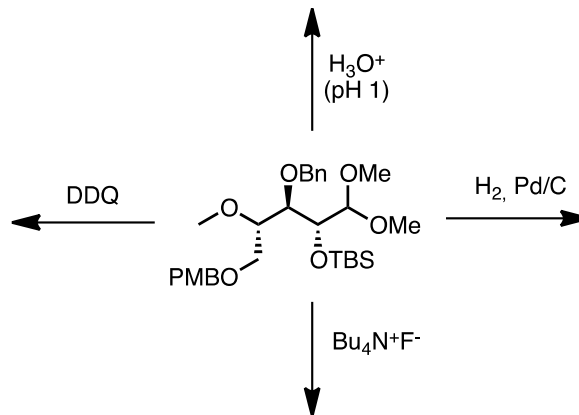
Exercice 2

Donner tous les produits des réactions suivantes. Attention à bien faire apparaître la stéréochimie obtenue.



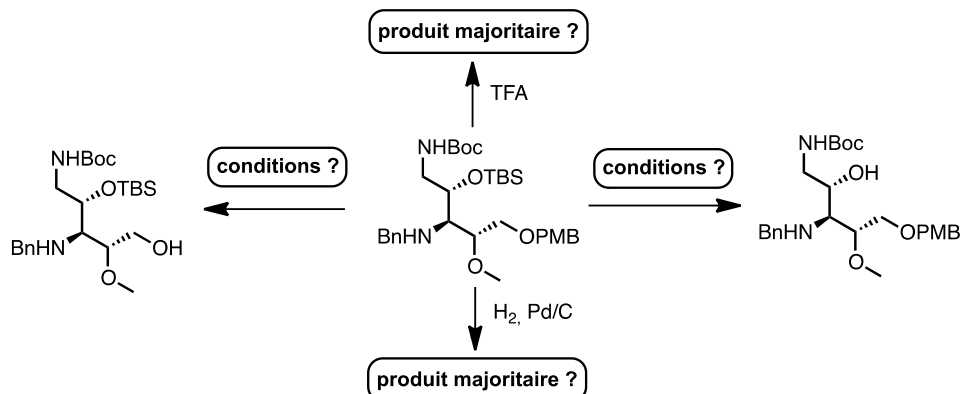
Exercice 3

Donner le produit majoritaire quand le produit ci-dessous est traité avec les réactifs suivants :



Exercice 4

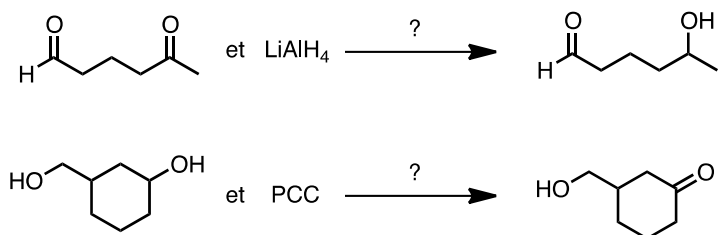
Donner le produit majoritaire ou les conditions réactionnelles nécessaires dans le schéma suivant :



Boc = *tert*-butoxycarbonyle ; TBS = *tert*-butyldiméthylsilyle ; Bn = benzyle ; PMB = *p*-méthoxybenzyle ; TFA = acide trifluoroacétique

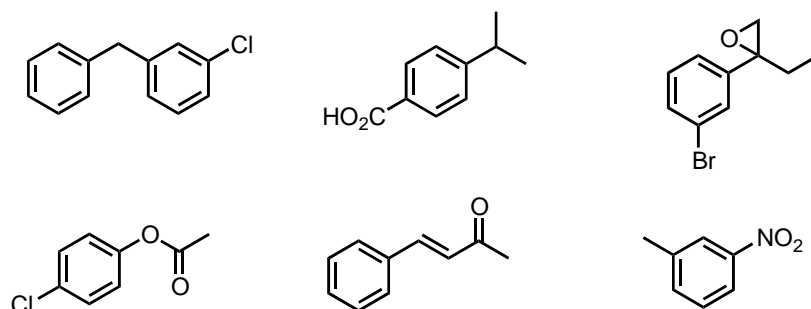
Exercice 5

Donner les étapes nécessaires pour accomplir les transformations suivantes, utilisant les produits de départ et réactifs suivants, ainsi que n'importe quels autres réactifs requis pour l'introduction et le clivage des groupes protecteurs nécessaires.



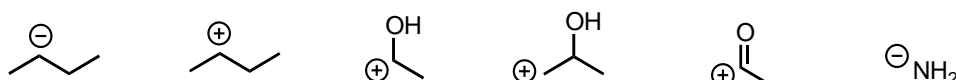
Exercice 6

Effectuer l'analyse rétrosynthétique pour chacun des composés aromatiques ci-dessous. Ensuite, proposer une voie de synthèse pour ces composé à partir du benzène.



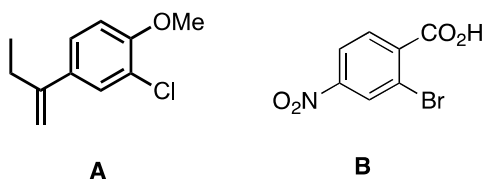
Exercice 7

Donner les équivalents synthétiques pour chacun de ces synthons. En d'autres termes, quels produits de départ auraient la réactivité souhaitée :



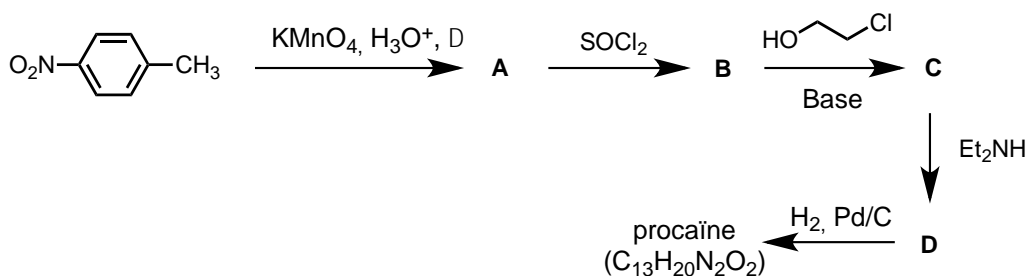
Exercice 8

Pour les molécules suivantes, proposez un schéma rétrosynthétique complet aboutissant au phénol pour la molécule **A** et au benzène pour la molécule **B**. Ensuite, proposez la synthèse correspondante en précisant au mieux la nature des réactifs utilisés.



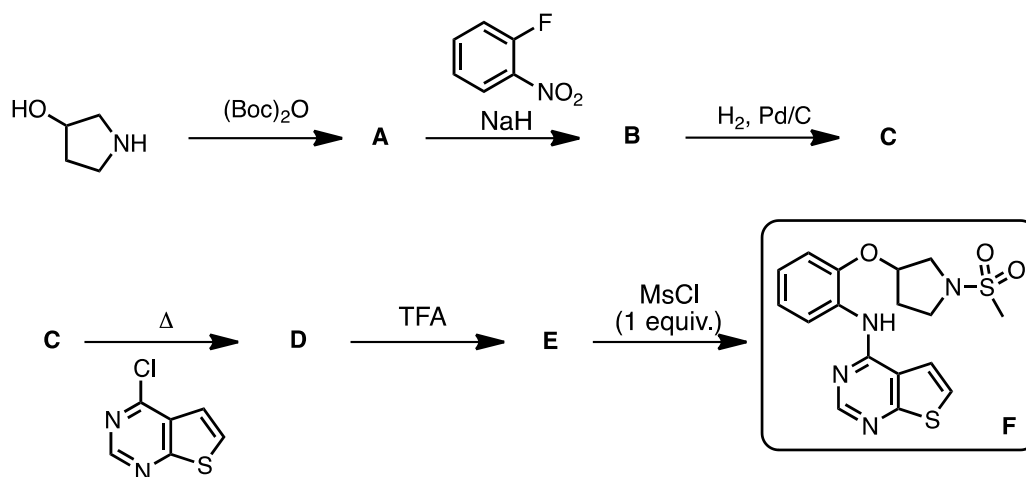
Exercice 9

La procaine est le nom générique d'un produit anesthésique. Complétez la synthèse ci-dessous en identifiant les composés **A**, **B**, **C** et **D**.



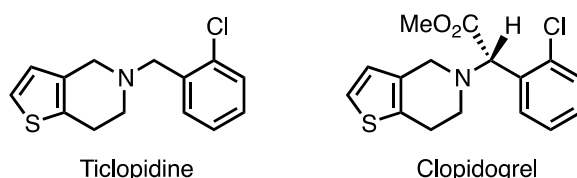
Exercice 10

La molécule **F**, une thiénoypyrimidine, possède des activités anticancéreuses. Une synthèse de ce composé se déroule suivant la séquence suivante. Donnez la structure de chaque intermédiaire de sa synthèse.

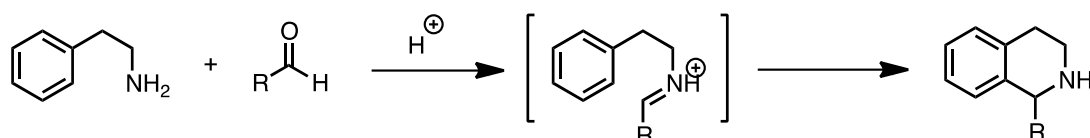


Exercice 11

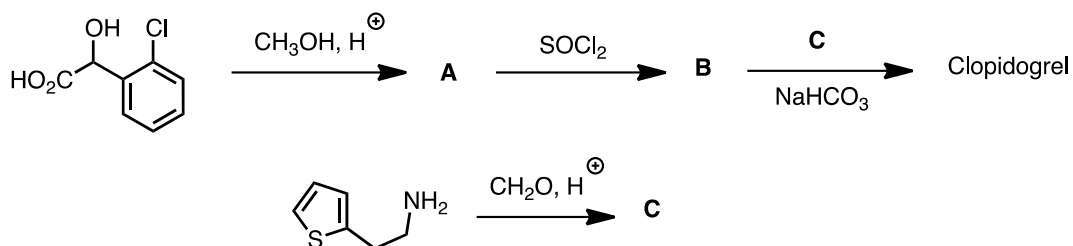
La thrombose est un phénomène physiologique qui déclenche une agrégation des plaquettes sanguines (phénomène de coagulation) formant un caillot dans le système vasculaire et par la suite une embolie (en générale pulmonaire ou cérébrale). Plusieurs agents thérapeutiques ont été développés pour inhiber cette agrégation initiale comme la Ticlopidine ou le Clopidogrel.



Proposez un schéma rétrosynthétique pour la Ticlopidine en employant des synthons puis leurs équivalents synthétiques pour les déconnexions majeures. Vous vous appuyerez sur la réaction de Pictet-Spengler (voir ci-dessous) faisant intervenir un aldéhyde et une amine ayant un substituant aromatique :

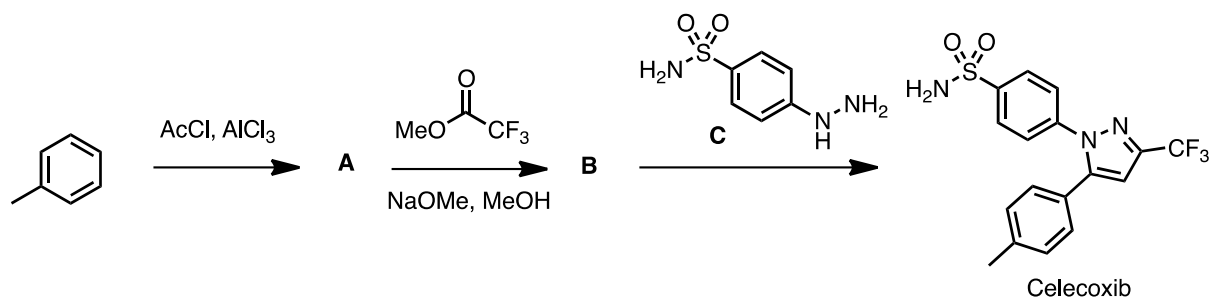


Compléter la synthèse racémique suivante du Clopidogrel :



Exercice 12

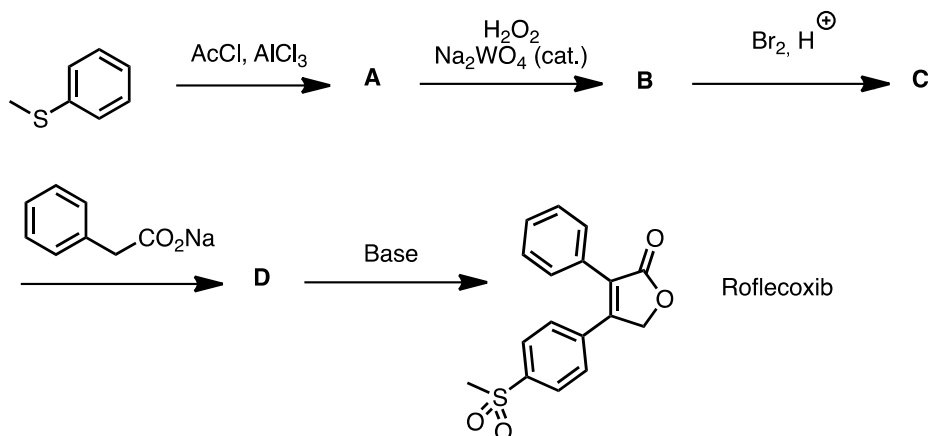
Une synthèse classique du Celecoxib (anti-inflammatoire) s'appuie sur la séquence suivante :



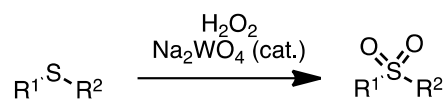
Identifier les intermédiaires **A** et **B**.

Rationaliser la régiosélectivité de la condensation de l'hydrazine **C** avec l'intermédiaire **B**. Quel autre régioisomère pourrait-on imaginer ?

Le Roxecofib est un anti-inflammatoire dont une synthèse emprunte la séquence suivante :



Indication : les conditions du passage de **B** en **C** permettent l'oxydation douce des sulfures en sulfones



Identifier les intermédiaires de cette séquence synthétique.

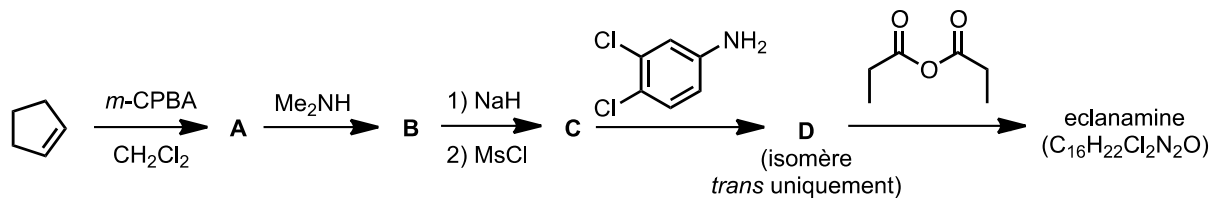
Pourquoi ne pas faire débiter la synthèse par la réaction d'oxydation ?

Exercice 13

L'éclanamine est un médicament qui a été breveté comme antidépresseur, mais n'a jamais été commercialisé. Il agit en inhibant la recapture de la sérotonine et la noradrénaline.

Donnez la structure des intermédiaires **A**, **B**, **C**, **D** en indiquant clairement la stéréosélectivité obtenue.

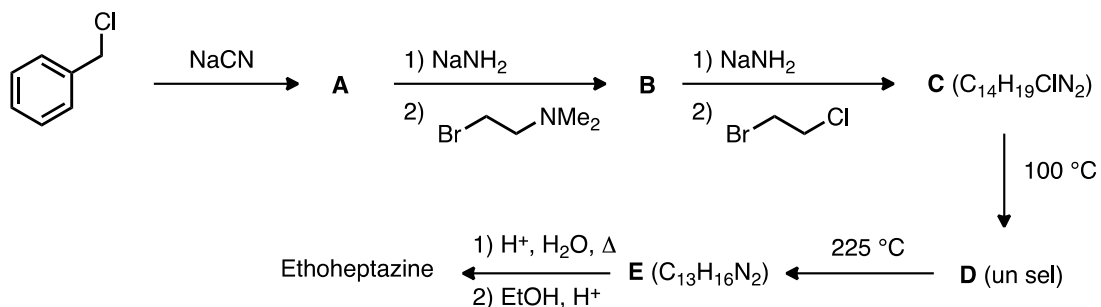
Pourquoi le produit **D** est-il obtenu sous forme du seul diastéréomère *trans* ?



Exercice 14

L'ethoheptazine est un analgésique opioïde de la famille des phenazepine. Il a été inventé dans les années 1950 et produit des effets similaires à d'autres opioïdes. Il a été vendu sous le nom Zactane, et est toujours disponible en combinaison avec d'autres molécules (acide acétylsalicylique et le méprobamate), pour le traitement de la douleur quand elle est associée à de l'anxiété.

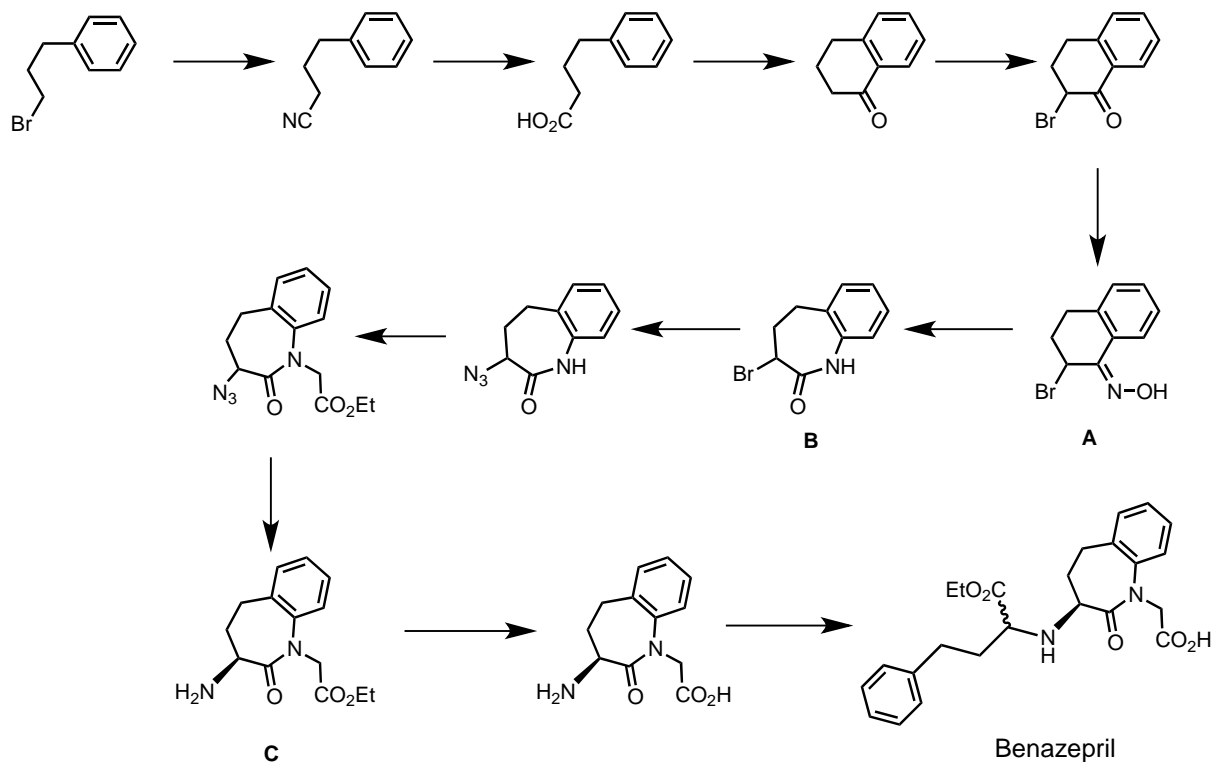
Dans la synthèse suivante, donner la structure des intermédiaires **A**, **B**, **C**, **D** et **E**.



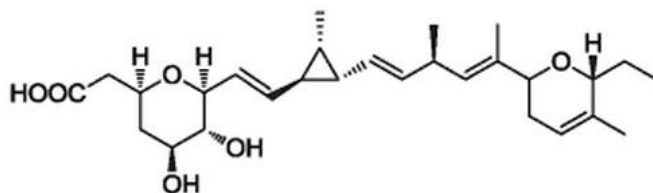
Exercice 15

Le bénazépril appartient à la classe des médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Il s'utilise pour traiter une pression artérielle légèrement à modérément élevée. Voici ci dessous une synthèse de ce médicament.

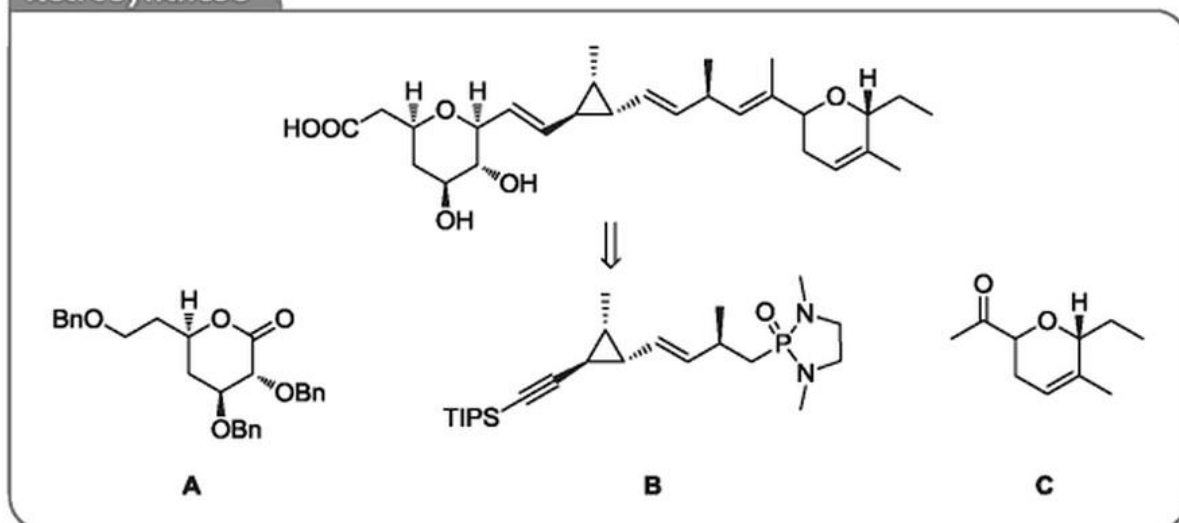
- Donner toutes les conditions réactionnelles nécessaires pour chaque réaction.
- Quel est le nom de la réaction permettant le passage de **A** à **B**. Expliquer la régiosélectivité de la réaction.
- Comment est-il possible d'obtenir **C** sous forme d'un énantiomère majoritaire ?



Exercice 16

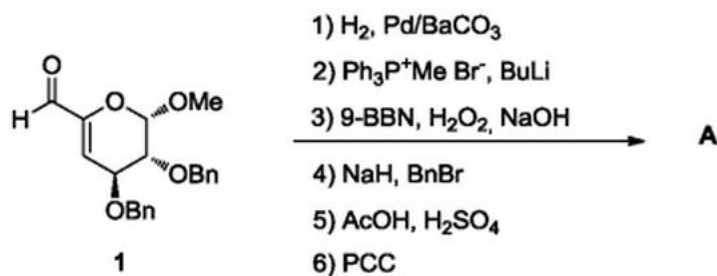


Lambruticine est une molécule antifongique isolée en 1977 de *Polyangium cellulosum*. Elle présente une activité puissante contre une large gamme de pathogènes tels que *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis* et *Hansenula anomala* avec des MIC (concentration d'inhibition minimale) de 0,03-1,6 µg/mL et pas de toxicité observée chez la souris.



1.1 Préparation de A

Le dérivé **1** qui est issu du glucose après quelques étapes, subit la suite des réactions suivantes pour conduire à A :



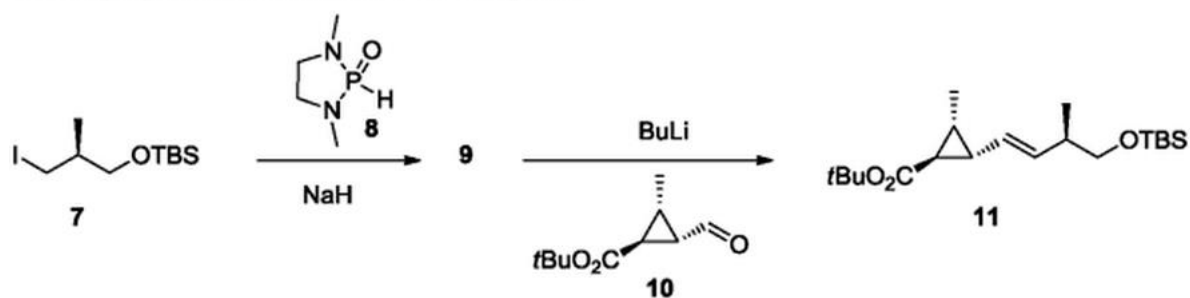
Donner la structure des intermédiaires 2, 3, 4, 5 et 6.

1.2 Préparation de B

Le dérivé **7** réagit avec la diazaphospholidine **8** en présence d'hydrure de sodium.

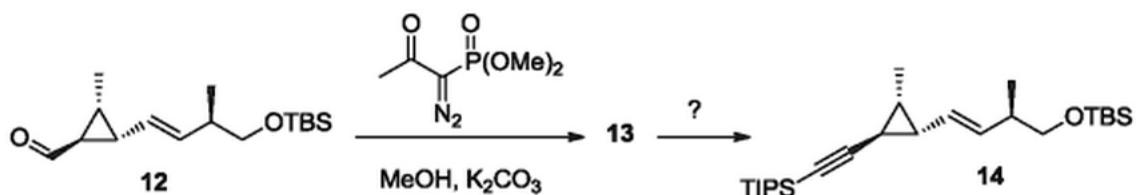
Donner la structure du composé **9** obtenu.

Celui-ci en présence de BuLi et de l'aldéhyde cyclopropanique **10** conduit au composé **11**. Expliquer la formation de ce composé.



Proposer des conditions permettant de transformer **11** en **12**.

Le composé **12** subit une homologation de Seyferth avec le réactif d'Ohira-Bestmann et l'alcyne **13** obtenu est ensuite transformé en **14**. Donner la structure de **13** en expliquant et les conditions permettant d'obtenir **14**.



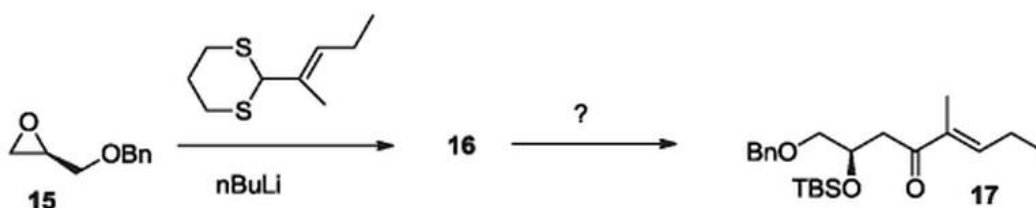
Comment peut-on obtenir **B** à partir de **14** en trois étapes ?

1.3 Préparation de C

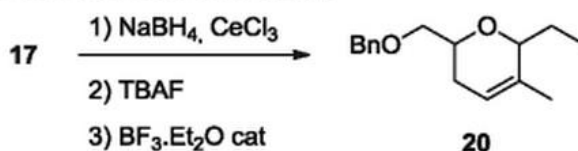
L'époxyde **15** réagit avec le dithiane ci-dessous en présence de BuLi pour conduire à **16**.

Comment peut-on préparer le dithiane ? Donner la structure de **16**.

Celui-ci est ensuite transformé en composé **17**. Donner les réactifs.



Ce dernier subit les transformations suivantes :



Donner la structure des intermédiaires **18** et **19**.

Donner le mécanisme de la transformation **19** → **20**.

Donner les étapes successives permettant d'obtenir **C** à partir de **20**.

1.4 Fin de la synthèse

Le composé **B** et le composé **C** sont couplés en présence de BuLi. Donner la structure du composé **21** obtenu en expliquant sa formation.

Celui-ci est traité avec le TBAF, puis le produit **22** obtenu, dont on demande la structure, est couplé à **A** en présence de BuLi. Donner la structure du composé **23** obtenu en expliquant. Ce dernier subit une réduction par Et₃SiH en présence de BF₃.Et₂O (obtention de **24**).

Après une débenzylation (obtention de **25**), réduction de la triple liaison en double de configuration *E* (obtention de **26**) et oxydation, l'ambruticine est obtenue.

Donner la structure des composés **24-26** et les réactifs permettant leur obtention.