

Synthèse organique appliquée

- **Partie 1 : Stratégies de synthèse**

I/ Introduction à la chimie organique de synthèse

II/ Outils pour la synthèse de molécules polyfonctionnelles

III/ Introduction à la rétrosynthèse

- **Partie 2 : Substances bio-actives**

I/ Anticancéreux

II/ Antibactériens

III/ Contraceptifs

IV/ Anti-inflammatoires

I. Introduction à la chimie organique de synthèse

- ✓ La chimie est une science expérimentale et par-dessus tout créative.
- ✓ Domaine très important aussi bien sur le plan **académique qu'industriel** dans **l'amélioration de notre qualité de vie** (Pharmacie, Agrochimie, Polymères, Alimentaire, Cosmétiques...).
- ✓ Que l'on soit intéressé par des **propriétés physiques, chimiques, physiologiques ou encore structurales** d'un composé donné (naturel ou non naturel) il faut pouvoir en disposer dans son état pur en quantité raisonnable (médicaments).
- ✓ Les produits sont disponibles en trop faible quantité ou très difficilement accessibles: la synthèse totale permettra de résoudre ce problème.
- On peut comparer la synthèse organique et la synthèse totale au **jeu d'échec** : les **règles sont très simples et très facile à mémoriser** pourtant il faut des **années de pratique pour maîtriser le sujet**.

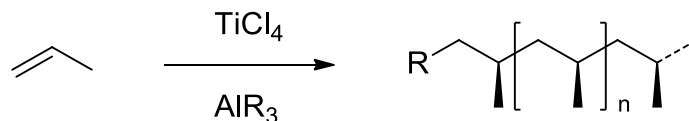
I.1. Généralités sur la chimie de synthèse

La chimie industrielle de synthèse comporte essentiellement trois secteurs :

- La chimie lourde
 - La chimie des spécialités
 - La chimie fine
- **La chimie lourde**

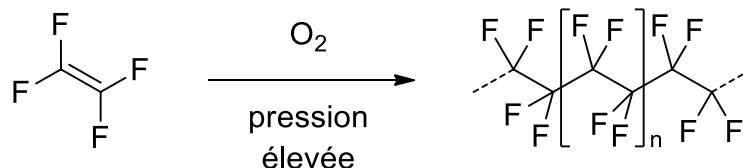
C'est la chimie des grands volumes de production et des faibles coûts. Par exemple la fabrication du polyéthylène (bouteilles de lait, sacs, emballages, etc...), des fibres textiles (nylons).

❖ Polyéthylène haute densité (PE-HD) (procédé Ziegler-Natta)

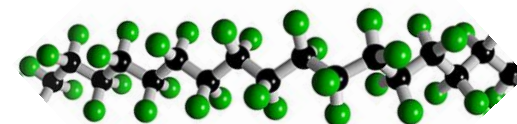


Polymérisation catalysée par un catalyseur Ti/Al
(polypropylène isotactique)

❖ Téflon (PTFE)



Polymérisation radicalaire du tétrafluoroéthylène

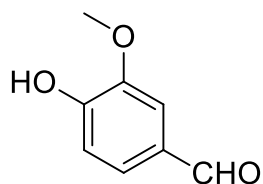


- **La chimie des spécialités**

C'est une chimie intermédiaire entre la chimie lourde et la chimie fine. Elle permet la fabrication de produits courants (arômes, parfums, colorants, herbicides, fongicides, etc...).

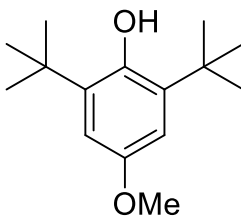
- ❖ **Alimentaire**

- Arôme**



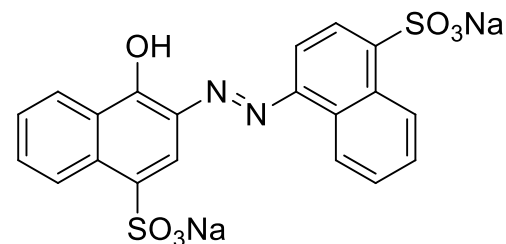
Vanilline
(Vanille)

- Anti-oxydant**



Butylatedhydroxyanisole
(BHA)

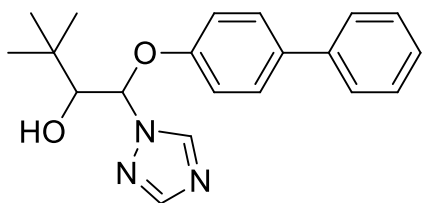
- Colorant**



azorubine ou carmoisine (rouge)
(E122)

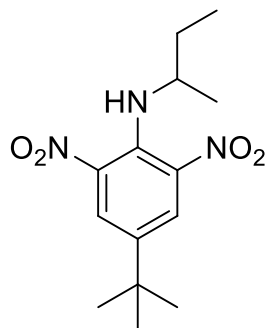
- ❖ **Pesticides**

- Fongicide**



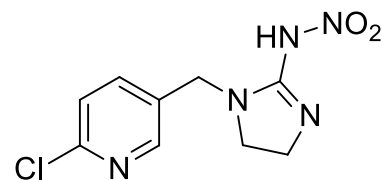
Bitertanol

- Herbicide**



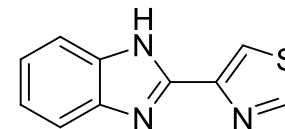
Butraline

- Insecticide**



Imidaclopride (el gaucho)

- Parasiticide**



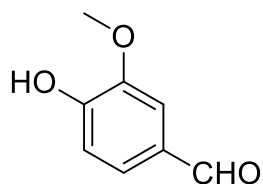
Thiabendazole

• **La chimie des spécialités**

C'est une chimie intermédiaire entre la chimie lourde et la chimie fine. Elle permet la fabrication de produits courants (arômes, parfums, colorants, herbicides, fongicides, etc...).

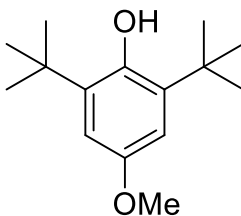
❖ **Alimentaire**

Arôme



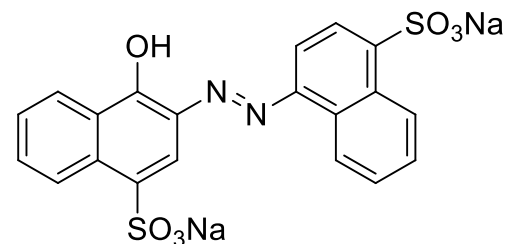
Vanilline
(Vanille)

Anti-oxydant



Butylatedhydroxyanisole
(BHA)

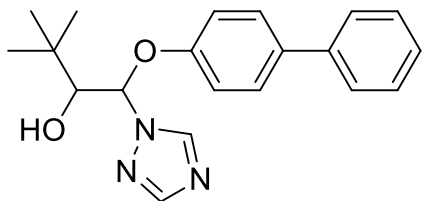
Colorant



azorubine ou carmoisine (rouge)
(E122)

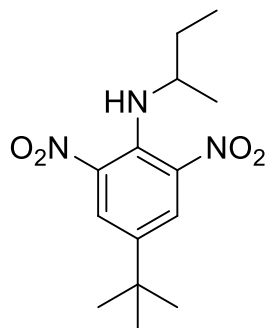
❖ **Pesticides**

Fongicide



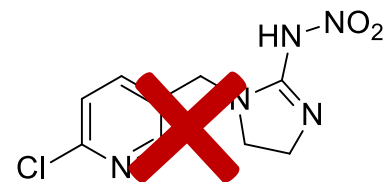
Bitertanol

Herbicide



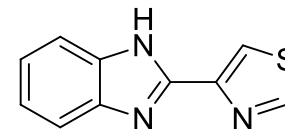
Butraline

Insecticide



Imidaclopride (el gaucho)

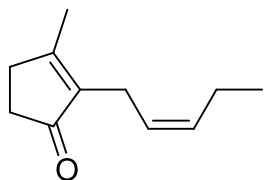
Parasiticide



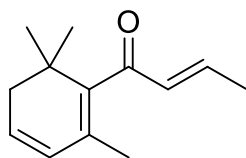
Thiabendazole

❖ **Cosmétiques**

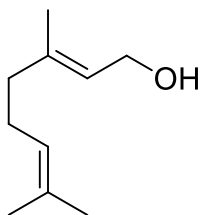
**Molécules naturelles
synthétisées industriellement**



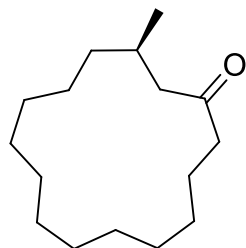
cis-jasmone
**odeur florale
(jasmin)**



β -Damascénone
**odeur fruitée et
rosacée très puissante**

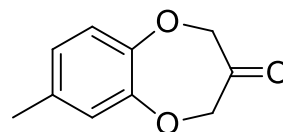


Géraninol (terpénoïde)
**odeur douce,
florale (rose), fruitée**

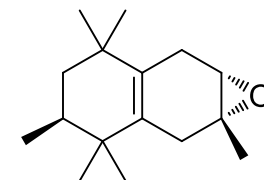


(-)-(R)-Muscone
odeur musquée
(phéromone d'un cerf d'Asie,
Moschus moschiferus)

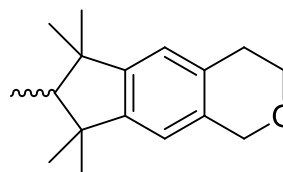
**Molécules non naturelles
synthétisées industriellement**



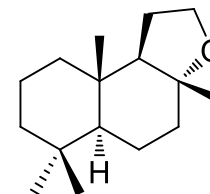
Calone 1951[®]
note marine et pastèque
(pas d'équivalents naturels)



Moxalone[®]
musquée/fruitée



Galaxolide[®]
Odeur musquée



Ambroxol[®]
Ambre gris
(analogue, hémisynthèse)

- **La chimie fine**

La chimie fine produit des molécules complexes comportant facilement une structure carbonée comptant des dizaines d'atomes, à partir d'autres molécules de synthèse. La synthèse implique souvent plusieurs étapes et une purification finale poussée. Le faible tonnage est compensé par une **haute valeur ajoutée** du produit final.

En termes de santé environnementale, la chimie fine est à la fois source de risque (pollutions à court, moyen ou long terme, molécules cancérigènes ou mutagènes, reprotoxiques, perturbateurs endocriniens retrouvés dans l'environnement) et de progrès (**médicaments**, chélateurs, catalyseurs utiles pour la dépollution, etc.).

➤ **application à la chimie du médicament**

I.2. La chimie du médicament

La chimie médicinale est la sous-discipline des sciences chimiques qui concerne la découverte et la conception de composés chimiques exprimant une activité thérapeutique et leur développement en médicaments utiles.

- **La chimie médicinale**

- ❖ Synthèse de substances naturelles, de leurs analogues et de nouveaux composés
- ❖ Etude des relations « structure-activité »
- ❖ Elucidation des modes d'action
- ❖ Etude de la biodisponibilité (absorption, transport et distribution)
- ❖ Etude des transformations métaboliques

- **Découverte d'un médicament**

- ❖ Criblage de substances naturelles
- ❖ Conception rationnelle
- ❖ Approche combinatoire

➤ En général, une molécule « tête de série » est d'abord repérée pour son potentiel thérapeutique, puis optimiser par modification structurale selon une logique rationnelle et/ou combinatoire

II. Outils pour la synthèse de molécules polyfonctionnelles



II.1. Protection des groupements fonctionnels

Il s'agit de **neutraliser la réactivité d'une fonction** vis-à-vis d'un réactif destiné à **réagir avec un autre groupe fonctionnel** de la même molécule. Cette opération doit être **temporaire**, par conséquent le groupe protecteur doit pouvoir être **facilement éliminé** et le plus résistant possible à une grande variété de réactifs et de conditions. De plus il est nécessaire que **le rendement de l'opération protection-déprotection soit le plus élevé** possible et que les réactions utilisées soient très faciles à mettre en œuvre.

II.1.1. Protection des liaisons O-H

❖ Protections stables en milieu basique

- essentiellement sous forme d'éthers
- déprotection en milieu acide plus ou moins fort

- Ethers d'alkyles :

- conditions de déprotection dures
- utilisation des éthers *tertio*-butyliques clivables plus facilement en milieu acide ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, HBr, AcOH) :

❖ Protections stables en milieu basique

- Ethers tétrahydropyranniliques :

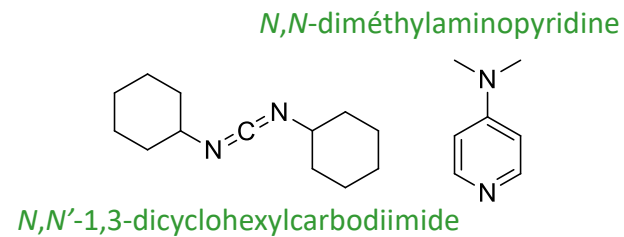
- Ethers silylés :

- R = Me (triméthylsilyle), très labile, même sur la silice légèrement acide
- utilisation de **dérivés silylés plus encombrés** : Cl-SiMe₂tBu (TBDMS), Cl-SiPh₂tBu (TBDPS) qui formeront des éthers silylés plus stables mais qu'on peut déprotéger facilement en milieu acide (AcOH, *p*TsOH, CF₃CO₂H) ou avec les ions fluorures (HF, KF, TBAF).

❖ Protections stables en milieu acide modéré

➤ essentiellement sous forme d'esters

- Alcools primaires et secondaires :



on peut aussi utiliser une
activation DCC/DMAP

- Alcools tertiaires :

❖ Protections stables en milieu acide modéré

- Déprotection des alcools :

- déprotection : différences sensibles en fonction de l'ester
- possibilité de réduire les esters avec des hydrures : LiAlH_4 , *i*-Bu₂AlH (DIBAL-H)
- protections orthogonales :

❖ Protections stables en milieux basique et acide

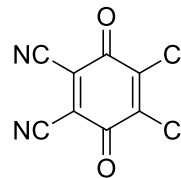
- Ethers benzyliques :

- protection :

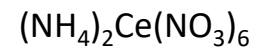
- déprotection :

➤ hydrogénolyse (hydrogénation catalytique, métaux dissous)

➤ oxydation



DDQ



CAN

❖ Cas des diols

- Cas des diols :

- **protection :**

➤ Elimination d'eau : utilisation d'agents desséchants, entraînement azéotropique

- Les acétals cycliques sont plus faciles à former que les acycliques
- Les acétals d'aldéhydes se forment plus facilement
- La conjugaison du C=O désactive l'acétalisation
- L'encombrement stérique du C=O ralentit ou inhibe l'acétalisation
- Aldéhyde > Cétone aliphatiques et C6 > C5 > α,β -éthylénique > α -aromatiques

- **déprotection :**

- Conditions classiques : H^+/H_2O , acétone (PPTS, PTSA, AcOH...)
- résiste aux bases, aux hydrures, aux oxydants acides (sauf O_3), H_2

II.1.2. Protection des liaisons C=O des carbonyles (aldéhydes et cétones)

❖ *O,O*-Acétals

➤ cat H⁺ = pTsOH (PTSA), CSA (Camphor sulfonic acid), PPTS (pyridinium p-toluène sulfonate), H₂SO₄, HCl, BF₃ résines échangeuses d'ions (Amberlyst, Dowex)

❖ *S,S*-Acétals ou dithianes

➤ cat H⁺ = très souvent BF₃(OEt)₂

❖ *S,S*-Acétals ou dithianes

- **déprotection** :

- Conditions classiques :

➤ Conditions classiques : utilisation de sels mercuriques (HgO , $\text{BF}_3(\text{OEt})_2$, ou NBS (ou NCS) dans MeOH

- Mécanisme :

- **variante** : réduction du groupement carbonyle en groupement méthylène

II.1.3. Protection des acides carboxyliques

➤ généralement sous forme d'esters

❖ Esters d'alkyles

- méthodes classiques :

- méthode au diazométhane :

❖ Esters benzyliques (RCOOBn)

- Déprotection dans des conditions réductrices : insensibles à l'hydrolyse (H_2O , KOH)

II.1.4. Protection des liaisons N-H

- plus de 250 méthodes
- caractère nucléophile et basique des amines
- basée sur l'acidité du proton

❖ Acylations

$R_3 = \text{H, alkyle, phényle} = \text{amides}$

$R_3 = \text{O-alkyle} = \text{carbamates}$

- amides :

- clivage en milieu acide ou basique (à reflux)
- en milieu basique, dans cet ordre :

❖ Acylations

- amides :

- tosylamides :

- composés stables et cristallins
- déprotection en milieu réducteur, ou acide fort

- carbamates :

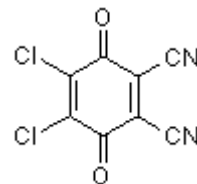
- clivage en milieu acide modéré ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)
- stable en milieu basique

❖ Alkylations

➤ déprotections en milieu réducteur ou oxydant (identiques aux alcools)

- dérivés *N*-benzyliques :

PMB $R_3 = p\text{-OMe}$



DDQ

2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone

II.2. Contrôle de la sélectivité

Comme la plupart des molécules organiques contiennent **plus d'un groupement fonctionnel**, et que la plupart des groupements fonctionnels peuvent **réagir de plusieurs façons**, les chimistes organiciens doivent prévoir **quel** est le groupement fonctionnel qui réagira, **où** il réagira et **comment** il réagira. Ces questions constituent ce que nous appelons **la sélectivité**.

II.2.1. La chimiosélectivité

- **Définition :**

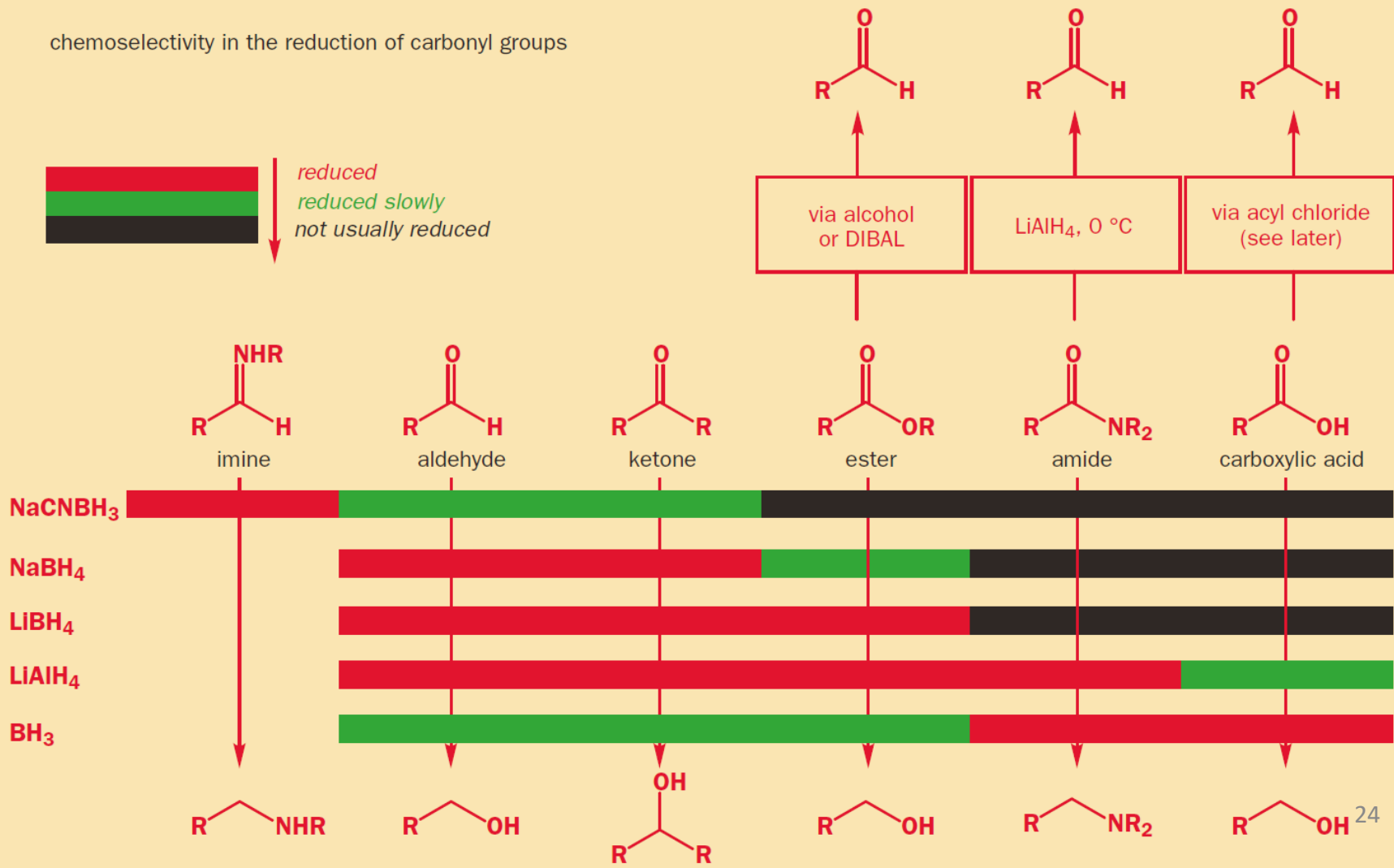
La chimiosélectivité c'est le choix pour une fonction. C'est l'aptitude pour un réactif de réagir préférentiellement avec une fonction donnée, dans un substrat en possédant plusieurs de même nature.

Lorsqu'on sera en présence de fonctions de même nature il faudra repérer les différences de réactivité pour une réaction donnée et sélectionner les conditions qui permettront de faire réagir sélectivement la plus réactive ou bien avoir recours à la **protection sélective de fonctions** (voir II.1).

❖ Réductions

- Réduction des dérivés carbonyles par les hydrures :

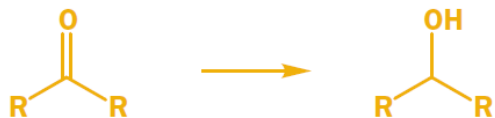
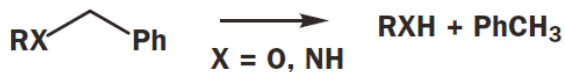
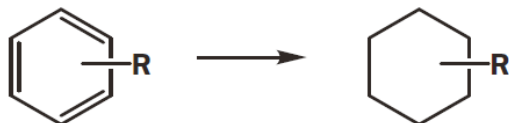
chemoselectivity in the reduction of carbonyl groups



❖ Réduction

- Hydrogénation catalytique :

easiest to hydrogenate

réaction de **Rosenmund** (H_2 , Pd/BaSO₄, quinoléine) H_2 , Pt, EtOH, AcOH**Lindlar** (H_2 , Pd/BaSO₄, quinoléine) H_2 , Nickel de Raney (alliage Ni/Al) H_2 , Pd/C H_2 , Nickel de Raney (alliage Ni/Al), Rh, Ru... (1 atm H₂) H_2 , Pd/C H_2 , Nickel de Raney (alliage Ni/Al)

hardest to hydrogenate

❖ Réduction

- Réduction des dérivés carbonylés insaturés :

- en présence d'hydrure

- hydrogénation catalytique

❖ **Oxydations : chimioselectivité alcools/alcènes**

- **Oxydants chimiospécifiques des alcools :**

- oxydation des alcools secondaires en cétones

- oxydation des alcools primaires en aldéhydes :

❖ **Oxydations : chimioselectivité alcools/alcènes**

- **Oxydants chimiospécifiques des alcools :**

- oxydation des alcools primaires en aldéhydes :

- oxydation des alcools primaires ou aldéhydes en acides carboxyliques

❖ Oxydations

- Oxydation des alcènes :

- utilisation des peracides (RCO_3H) :

- tétroxyde d'osmium (OsO_4) :

- ozonolyse (O_3) :

II.2. Contrôle de la sélectivité

II.2.2. La régiosélectivité

- **Définition :**

La régiosélectivité c'est le choix pour un site réactif particulier. C'est l'aptitude pour un réactif de réagir sélectivement sur une partie bien précise d'une fonction donnée.

❖ Les réactions d'éliminations peuvent être régiosélectives

- Cas des E1 :

- les alcènes les plus substitués sont les plus stables :

➤ le **système π** de la double liaison est **stabilisé** lorsque l'orbitale **antiliante π^* vide** entre en interaction avec les orbitales des **liaisons C-H et C-C parallèles**. Plus il y a de liaisons C-C ou C-H, plus l'alcène est stable (**hyperconjugaison**).

❖ Les réactions d'éliminations peuvent être régiosélectives

- Cas des E2 :

- avec de bases non encombrées, les alcènes les plus substitués sont formés majoritairement
- avec des bases encombrées la régiosélectivité augmente pour l'alcène le moins substitué

➤ les protons du site le moins substitué sont plus acides : la déprotonation est plus rapide.

❖ Les réactions d'additions sur les alcènes dissymétriques

- **Addition d'acide et hydratation d'un alcène :**

- on passe par le carbocation le plus stabilisé

- **Réaction d'hydroboration :**

- mécanisme concerté, addition *syn*, le bore s'additionne sur le carbone le moins substitué

❖ Ouverture des ions bromoniums cycliques et des époxydes dissymétriques

- Ions bromoniums cycliques :

- Ouverture via un **état de transition S_N2 détendu** (dans un solvant nucléophile : H_2O , alcool...):

- lorsque le brome commence à partir, création d'une **charge partielle positive sur le carbone le plus stabilisé** (ici, III>I)
- **une des liaisons C-Br** plus longue et plus polarisée que l'autre, donc plus faible
- dans l'état de transition S_N2 détendu, la **charge positive du carbone est considérable**

❖ Ouverture des ions bromoniums cycliques et des époxydes dissymétriques

- **Epoxydes** : la régiosélectivité dépend des conditions

- Ouverture via un **état de transition S_N2 détendu** (réaction acido-catalysée) :

- Ouverture via une réaction **S_N2 pure** (en milieu basique, avec un bon nucléophile) :

- pas de création de charge positive
- l'oxygène de l'époxyde est un mauvais groupe partant : besoin d'un nucléophile fort
- la gêne stérique devient le facteur prédominant

❖ Alkylation régiosélective des cétones

- Contrôle thermodynamique :

- le plus stable des énolates se forme (le plus substitué généralement)
- nécessite un mécanisme d'équilibration entre les deux énolates, via un transfert de proton (excès de cétone, par exemple).

❖ Alkylation régiosélective des cétones

- Contrôle cinétique :

- énolate cinétique favorisé par une base forte et encombrée, à basse température
- la base abstrait les protons les plus acides
- formation de l'énolate le moins stable (le moins substitué)

❖ La réaction de Diels-Alder est régiosélective

- Contrôle orbitalaire :

- La régiosélectivité dépend des valeurs des coefficients des orbitales frontières sur les atomes terminaux (non traité car pas au programme), mais on peut simplement l'expliquer avec les effets mésomères et inductifs des substituants qui polarisent les substrats.

- Mémento :

La réaction de Diels-Alder est une cycloaddition dont l'état de transition aromatique est ortho/para orienteur.

❖ La réaction de Diels-Alder est régiosélective

- La façon la plus simple de déterminer le produit qui se formera, consiste à dessiner pas à pas un mécanisme « ionique » de la réaction, pour trouver les extrémités du diène et du diénophile qui réagiront ensemble. Attention ce mécanisme n'est pas juste mais il permet de déterminer l'orientation correcte des réactifs.

II.2. Contrôle de la sélectivité

II.2.3. La stéréosélectivité

- **Définition :**

On peut définir la stéréosélectivité comme étant la préférence pour un stéréoisomère. Une réaction **stéréosélective** conduira **préférentiellement** ou **exclusivement** à un stéréoisomère parmi plusieurs possibles. Par extension : une réaction **diastéréosélective** conduira préférentiellement ou exclusivement à un diastéréomère parmi plusieurs possibles. (ed en %) ; une réaction **énantiosélective** conduira préférentiellement ou exclusivement à un énantiomère parmi plusieurs possibles (ee en %).

❖ Préparation stéréosélective des alcènes

- Réactions d'élimination :

Les réactions d'élimination **E1** ou **E2** donnent, en général, majoritairement des **alcènes de configuration (E)**. L'énergie de **l'état de transition** qui conduit à la double liaison **E** est inférieure à celle de celui qui conduit à la double liaison **Z** (contrôle **cinétique**).

- Oléfination de Julia :

❖ Préparation stéréosélective des alcènes

- La réaction de Wittig :

- avec les ylures non stabilisés, la réaction est **Z**-sélective (contrôle **cinétique**).

❖ Préparation stéréosélective des alcènes

- La réaction de Wittig :

- avec les ylures stabilisés, la réaction est *E*-sélective (contrôle thermodynamique).

❖ Préparation stéréosélective des alcènes

- Variante de Horner-Wadsworth-Emmons :

- les ylures stabilisés, sont peu réactifs, il vaut mieux utiliser un phosphonate.

- Addition sur les alcynes :

- Réduction **Z-sélective des alcynes** avec le catalyseur de Lindlar.

❖ Préparation stéréosélective des alcènes

- Addition sur les alcynes :

- Réduction ***E*-sélective des alcynes** avec le sodium dans l'ammoniac liquide.

- Cas particulier : réduction ***E*-sélective des alcynes** avec LiAlH_4 .

❖ Aldolisations stéréosélectives

- Diastéréosélectivité de l'aldolisation :

- En général (mais certainement pas toujours), lors de l'aldolisation :

❖ Aldolisations stéréosélectives

- **Etat de transition de l'aldolisation** : conformation chaise (Zimmerman-Traxler)

- Enolate *cis* :

➤ produit de la réaction :

❖ Aldolisations stéréosélectives

- **Etat de transition de l'aldolisation** : conformation chaise (Zimmerman-Traxler)

- Enolate *trans* :

➤ produit de la réaction :

❖ Additions sur les groupements carbonyles avec un centre chiral en α

- Utilisation du modèle de Felkin-Anh :

- Conformations de plus faible énergie d'un composé carbonylé :

- Le produit majoritaire provient du conformère le plus réactif :

➤ ce sont les énergies relatives des états de transition qui contrôlent la sélectivité, et non les énergies relatives des substrats de départ (principe de Curtin-Hammett)

❖ Additions sur les groupements carbonyles avec un centre chiral en α

- Utilisation du modèle de Felkin-Anh :

❖ Additions sur les groupements carbonyles avec un centre chiral en α

- Utilisation du modèle de Felkin-Anh :

Exemples :

➤ Synthèse de la Dolostatine (anticancéreux, extrait du lièvre de mer)

➤ Synthèse de la Pénarésidine A (produit naturel, issu d'une éponge Japonaise)

❖ Additions sur les groupements carbonyles avec un centre chiral en α

- La chélation peut inverser la stéréosélectivité :

- Influence du métal et de l'hétéroatome :

➤ La chélation :

- peut changer le sens de la diastéréosélectivité
- conduit à de hauts niveaux de diastéréosélectivité
- augmente la vitesse de la réaction d'addition (effet activant des acides de Lewis)

➤ Métaux couramment impliqués dans la chélation : Li^+ (parfois), Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ti^{4+} , Ce^{3+} , Mn^{2+} .

➤ Métaux en général non impliqués dans la chélation : Li^+ (souvent), Na^+ , K^+ .

❖ Additions sur les groupements carbonyles avec un centre chiral en α

- La chélation peut inverser la stéréosélectivité :

Exemples :

❖ Additions sur les groupements carbonyles avec un centre chiral en α

- En résumé :

Y a-t-il un **hétéroatome** sur le **centre stéréogène** ?

Y a-t-il un **ion métallique** capable de chélaté l'hétéroatome ?

Utilisez le **modèle de la chélation** : considérez les réactions sur la conformation où **C=O** et l'**hétéroatome** sont **maintenus proches** dans l'espace.

Utilisez le **modèle de Felkin-Anh** : considérez les réactions sur les conformations où le **plus gros groupement** est **perpendiculaire** à C=O

Utilisez le **modèle de Felkin-Anh** : considérez les réactions sur les conformations où **l'atome le plus électronégatif** est **perpendiculaire** à C=O

II.2. Contrôle de la sélectivité

II.2.4. La stéréospécificité

- **Définition :**

Contrairement à la stéréosélectivité, la stéréospécificité est directement liée au **mécanisme des réactions** et à la **stéréochimie des substrats**. La stéréospécificité décrit une réaction dont le mécanisme impose une issue **stéréosélective** bien déterminée et ce indépendamment de la stabilité des produits formés.

Une **réaction stéréospécifique** sera capable de **transformer totalement** chaque **stéréoisomère d'un substrat de départ** en **stéréoisomères différent d'un produit d'arrivé**. Ils pourront être soit diastéréomères soit énantiomères. On parlera alors de réactions **diastéréospécifiques** ou **énantiospécifiques**.

❖ Les réactions S_N2 sont stéréospécifiques

- **Inversion de configuration** : la stéréochimie absolue du substrat de départ détermine celle du produit final.

- Etat de transition :

- Stéréochimie :

❖ Les réactions S_N2 sont stéréospécifiques

➤ Réaction de Mitsunobu : utilisation de la chimie du phosphore.

divers nucléophiles peuvent être
utilisés : ROH, N_3 , RCO_2H ...

❖ Les réactions E2 sont stéréospécifiques

- **Obtention spécifique des alcènes *E* ou *Z*** : la configuration de la double liaison dépend du diastéréomère de départ.

• L'état de transition des éliminations E2 est anti-périplanaire :

- La nouvelle liaison π se forme par recouvrement de la liaison σ C-H avec l'orbitale antiliante σ^* C-X
- Pour un meilleur recouvrement, les deux orbitales doivent se retrouver dans le même plan
- 2 conformations possibles : *syn*-périplanaire et *anti*-périplanaire

❖ Les réactions E2 sont stéréospécifiques

Exemples :

❖ Les réactions E2 sont stéréospécifiques

- Réaction de Peterson :

- Réaction générale :

- Elimination stéréospécifique :

❖ Réactions stéréospécifiques sur les alcènes

- Addition électrophile de dihalogènes :

- sur un alcène de configuration (**Z**) :

- sur un alcène de configuration (**E**) :

❖ Réactions stéréospécifiques sur les alcènes

- Addition électrophile de dihalogènes :

- iodolactonisation :

- Préparation des époxydes :

- Ouverture des époxydes :

❖ La réaction de Diels-Alder est stéréospécifique

- Si il y a une stéréochimie dans le diénophile, elle est fidèlement reproduite dans le produit :

- De la même manière, si il y a une stéréochimie dans le diène, elle est fidèlement reproduite dans le produit :

❖ La réaction de Diels-Alder est stéréospécifique

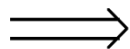
- Quand le diène et le diénophile possèdent une stéréochimie précise :

- Règle *ENDO* : De manière générale, le cycloadduit *endo* (qui est le moins stable) est cinétiquement favorisé du fait d'une interaction orbitalaire secondaire liante entre le carbonyle et l'orbitale π en C2 du diène

III. Introduction à la rétrosynthèse

- ✓ la plus grande partie de la chimie que vous avez apprise jusqu'ici s'est concentrée sur les réactions ou **les produits** (qu'est ce qui se passe si X et Y réagissent ensemble) : **faire de la synthèse**
- ✓ Maintenant on va raisonner à l'envers et examiner **les produits de départ** c'est à dire quels X et Y devez vous faire réagir ensemble pour obtenir Z (**molécule CIBLE**) : **faire de la rétrosynthèse**

Pour ces réactions inverses on utilise un symbole particulier appelé **flèche rétrosynthétique**



III.1.1. Définition

Une déconnexion est en fait l'inverse d'une étape de synthèse ou d'une réaction :
il faut donc faire la déconnexion uniquement si l'on connaît une réaction qui donnera la liaison envisagée.

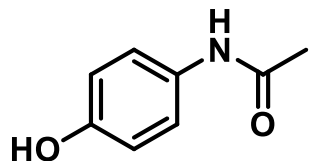
Les déconnexions vont donner des fragments chargés que l'on appelle des **SYNTHONS**

Ces synthons sont des **réactifs schématiques** (fragments de molécules associés à une polarité + ou -) et **non pas d'existence propre**

Ils correspondent à des **équivalents synthétiques** c'est à dire des substrats facilement accessibles

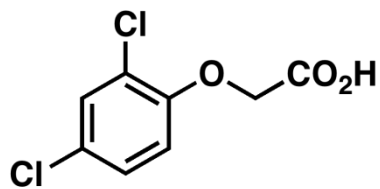
Attention aux déconnexions illogiques

Exercice : proposée une déconnexion logique, les synthons puis les substrats pour la synthèse du paracétamol



paracétamol

Exercice : proposée une déconnexion logique, les synthons puis les substrats pour la synthèse de l'herbicide suivant



2,4-D

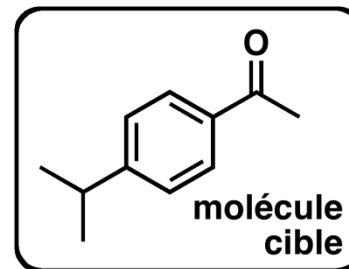
III. 2. L'approche par Transformation de Groupe Fonctionnel

Une autre simplification que l'on est souvent amené à faire est l'Interconversion de **Groupe Fonctionnels** symbolisée **IGF (ou TGF Transformation de Groupe Fonctionnel)**. C'est le cas lorsque un groupe fonctionnel présent dans la molécule **CIBLE** ne peut pas être obtenu facilement.

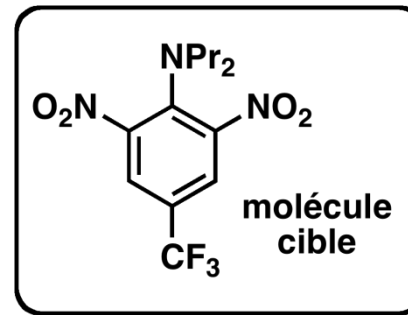
Alors, avant la déconnexion on le remplace au préalable par un autre groupe qui sera le précurseur en utilisant des réactions simples:

III. 3. application composés aromatiques

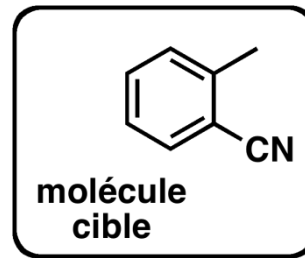
III.3.1. Exemple 1 : proposer une rétrosynthèse puis une synthèse du composé ci-contre utilisé en parfumerie



III.3.2. Exemple 2: Trifluralin B (herbicide)



III.3.3. Exemple 3 : *ortho*-cyanotoluène



III.3.3. Exemple 4 : *Benzocaine (anesthésique local)*

