

TD Chimie n°4 : Stratégie de synthèse

Exercice 1 : Premières étapes de la synthèse de la manzamine A

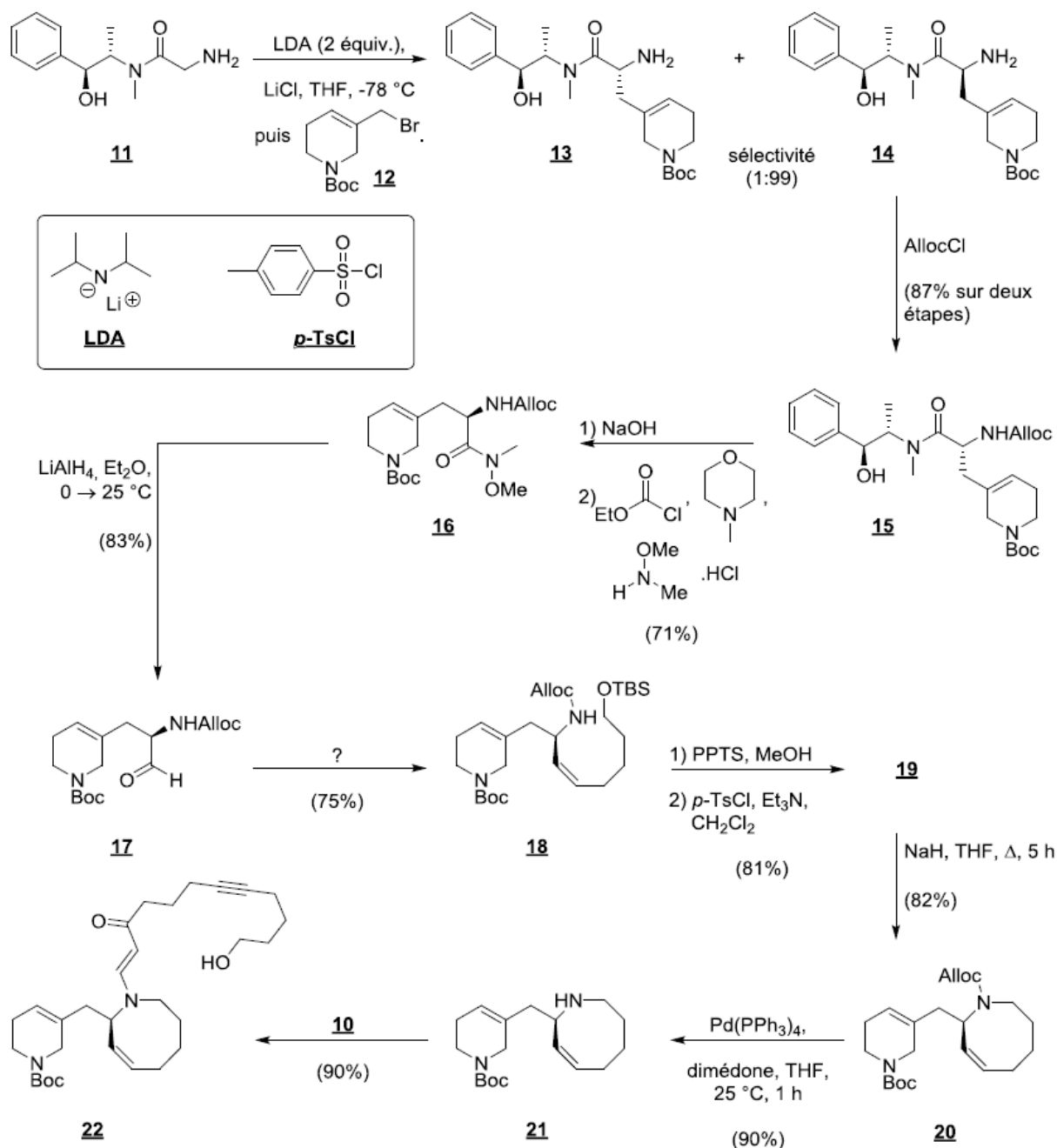
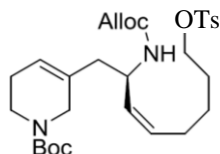


Figure 10 – Premières étapes de la synthèse de la manzamine A.

Abréviations : **LDA** : diisopropylamide de lithium ; **THF** : tétrahydrofurane ; **Alloc-** : allyloxycarbonyl ;
Boc- : *tert*butyloxycarbonyl ; **PPTS** : *para*-toluènesulfonate de pyridinium ;
p-Ts- : *para*-toluènesulfonyl ; **4-DMAP** : 4-diméthylaminopyridine.

Structure de **19** :

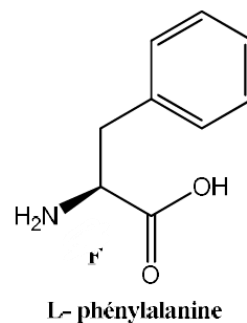
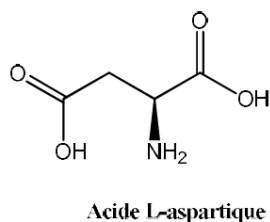
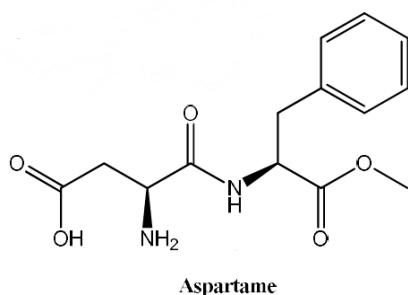


Identifier dans la synthèse décrite ci-dessus, les étapes d'activation, de protection et de déprotection.

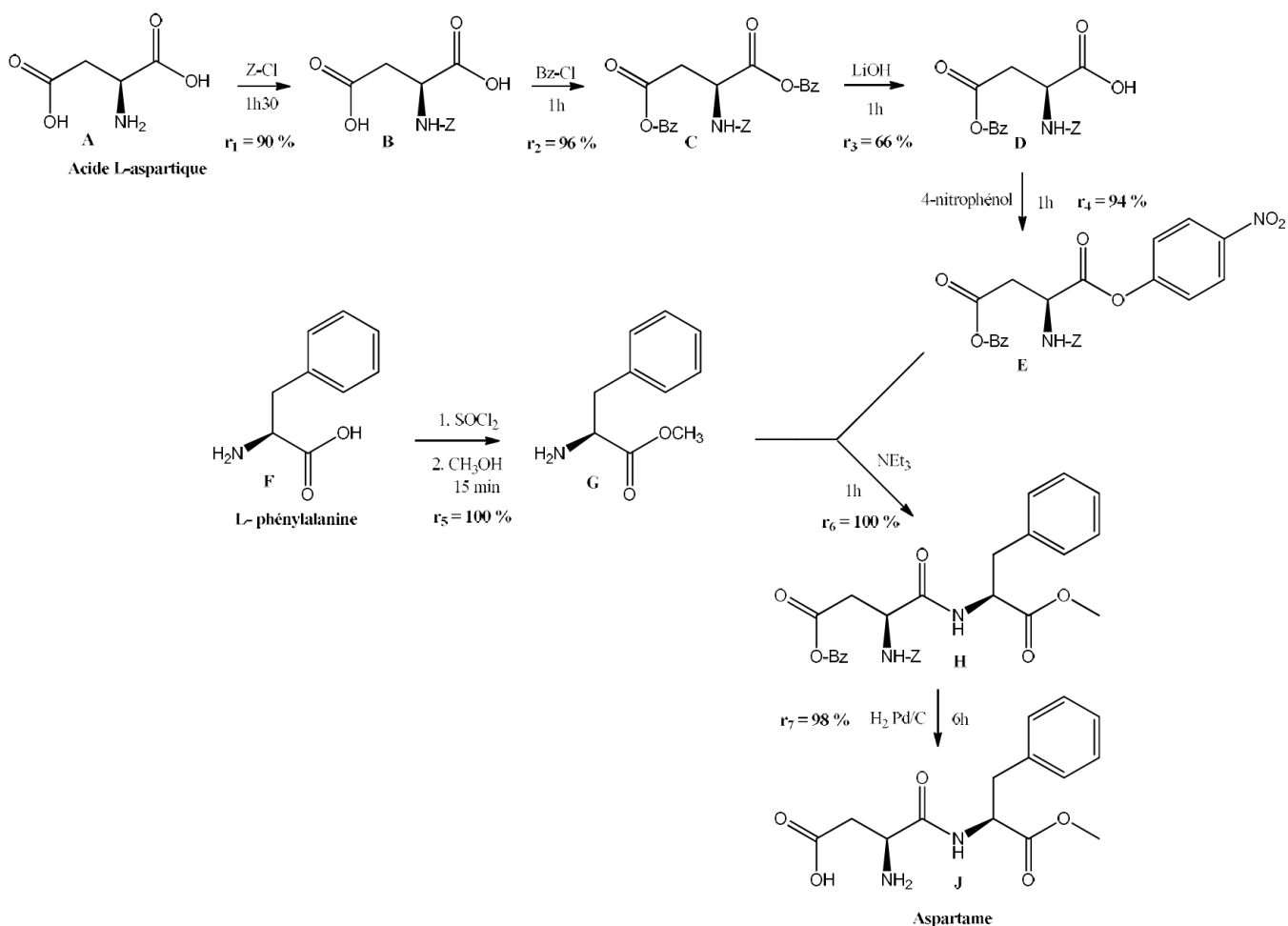
Voir cours

Exercice 2 : Synthèse de l'aspartame

1. Proposer une stratégie de synthèse, en indiquant les protections et activations nécessaires, de l'aspartame à partir de l'acide L-aspartique et du L-phénylalanine, dont les structures sont données ci-dessous, en discutant les étapes nécessaires à la synthèse :



2. La synthèse peptidique de l'aspartame peut être réalisée au laboratoire selon le schéma réactionnel suivant :



Analyser cette synthèse. Identifier le rôle de chaque étape.

1 : Voir cours, prévoir les protections et les activations en critiquant votre stratégie ; 2 : Voir cours

Exercice 3 : Chimie verte

Les engagements pris lors de la COP 21 par tous les pays de réduire leurs émissions de gaz à effet de serre invitent tous les secteurs de la recherche, du développement et de la production à débiter ou poursuivre des réflexions pour limiter la consommation d'énergie, économiser les ressources naturelles, mieux contrôler la pollution et favoriser le recyclage. Le secteur de la chimie a initié depuis plusieurs décennies de nombreuses études et évolutions pour diminuer l'empreinte environnementale des procédés ; cela a conduit en particulier au concept de « chimie verte », ensemble de principes et techniques visant à réduire ou éliminer la formation de substances dangereuses ou toxiques dans la conception, la production et l'utilisation des produits chimiques. Par ailleurs, la substitution de produits issus de la pétrochimie est encouragée au profit d'espèces renouvelables provenant de la biomasse.

L'étude qui suit porte sur les travaux conduits par Freddy Pessel dans la cadre de sa thèse de doctorat « Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme anti-oxydants potentiels ». L'ajout d'un motif sucre (le glucose par exemple) accroît la solubilité du flavonoïde.

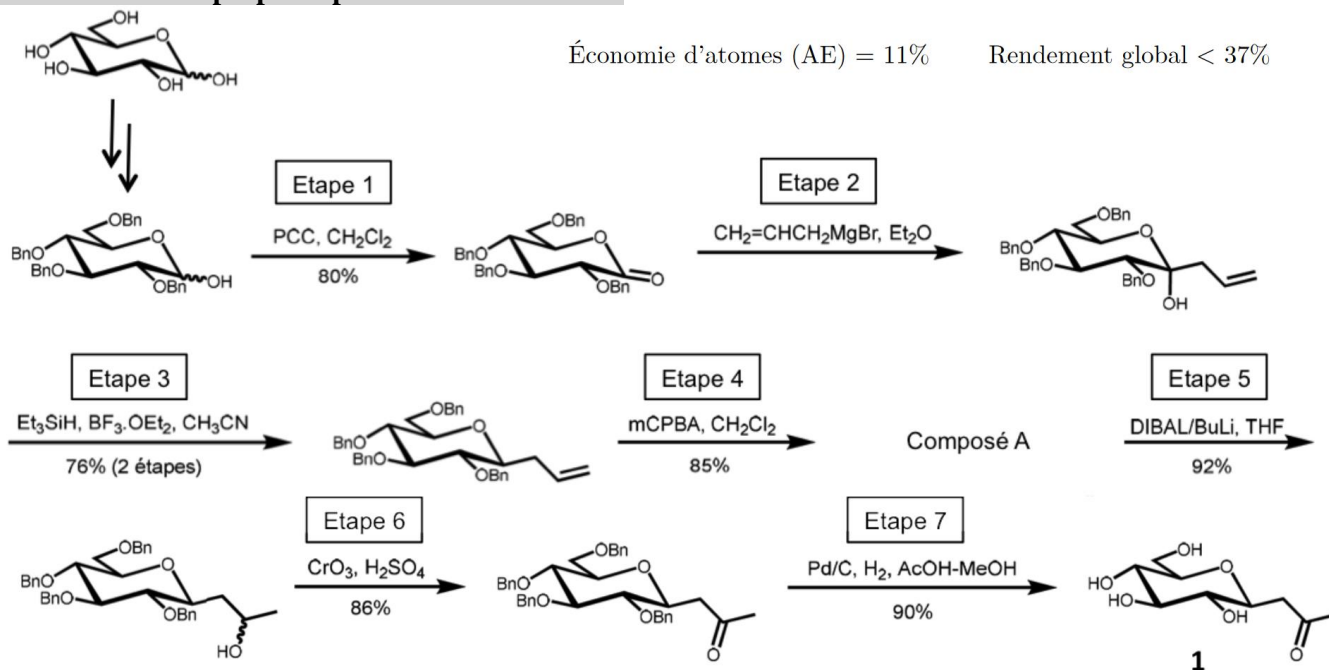
Métriques de la chimie verte

Économie d'atomes $AE = \frac{M_{\text{produit}}}{\sum M_{\text{réactifs}}}$ avec M = masse molaire

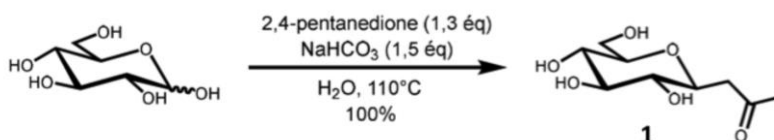
Efficacité de masse de la réaction $RME = \frac{m_{\text{produit}}}{\sum m_{\text{réactifs}}}$ avec m = masse

Facteur environnemental $E = \frac{\text{masse totale des déchets}}{\text{masse du produit}}$

Synthèse du sucre 1 proposée par Howard et Withers

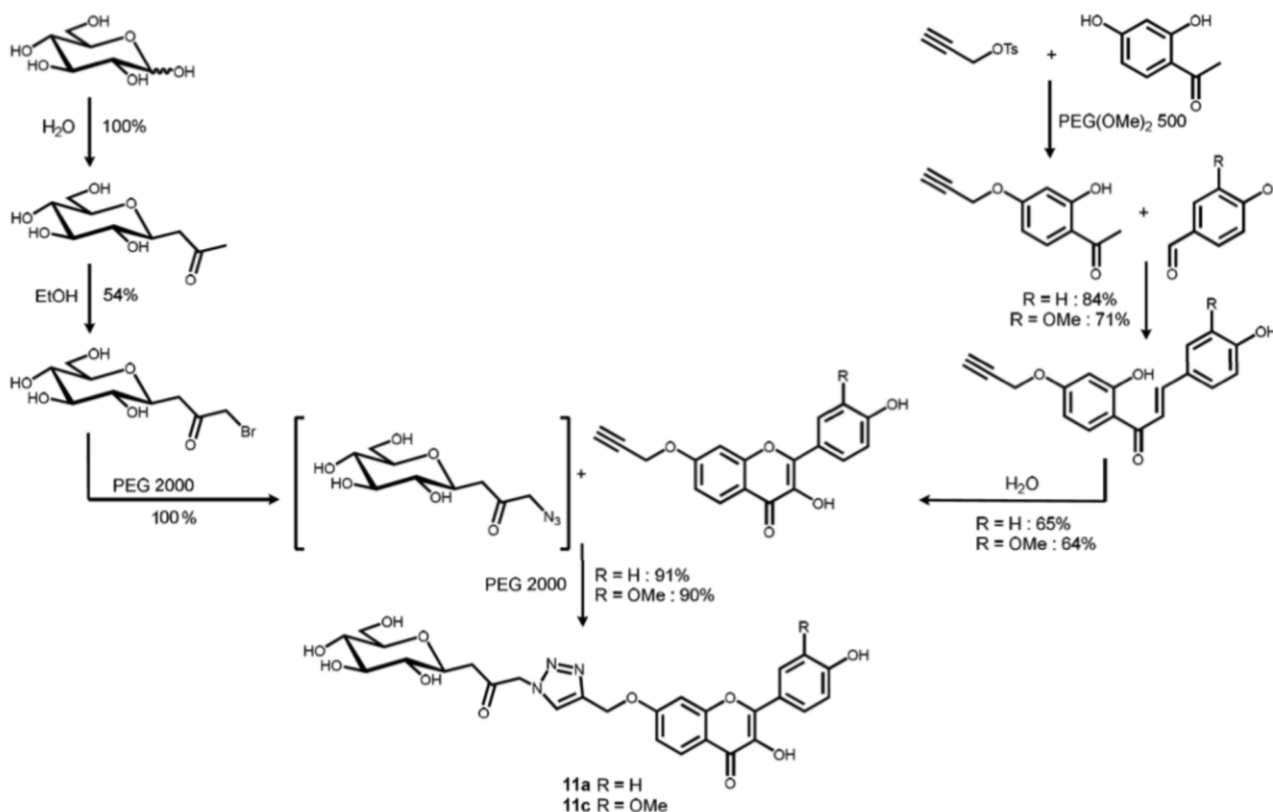


Synthèse du sucre 1 proposée par Lubineau



1. Quel(s) inconvénient(s) présente la synthèse proposée par Howard et Withers du point de vue de la « chimie verte » ?
2. Calculer l'économie d'atomes (AE) pour la synthèse de Lubineau et la comparer à celle de la synthèse d'Howard et Withers.

Synthèse globale



Composé	RME	E global
11a	22%	1199,0
11c	18%	1513,6

Évaluation de la synthèse des composés 11a et 11c par les métriques de la chimie verte

Industrie	Tonnage	Facteur E
Raffinerie de pétrole	$10^6 - 10^8$	< 0,1
Chimie lourde	$10^4 - 10^6$	1 - 5
Chimie fine	$10^2 - 10^4$	5 - 50
Industrie pharmaceutique	$10 - 10^3$	25 - 100

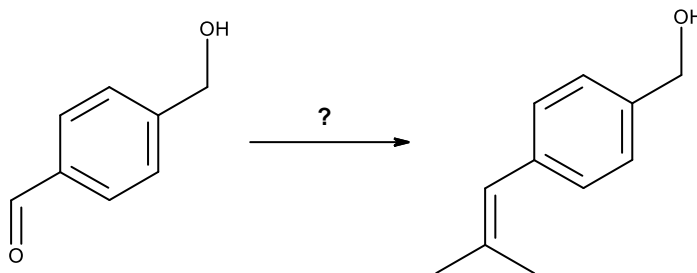
Facteur E des industries chimiques

3. Calculer le rendement global de la synthèse sur l'exemple du composé 11a et commenter les chiffres obtenus pour les indicateurs de la chimie verte. Quelle(s) amélioration(s) proposeriez-vous pour abaisser le facteur E de la synthèse proposée ?

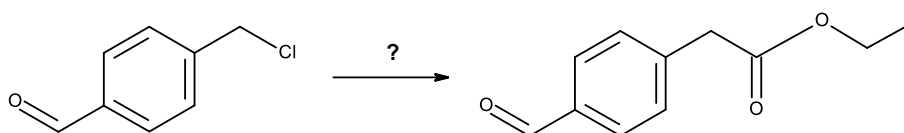
1, 2 et 3 : Lire attentivement les informations, le cours n'est pas vraiment nécessaire ici

Exercice 4 : Rétrosynthèses

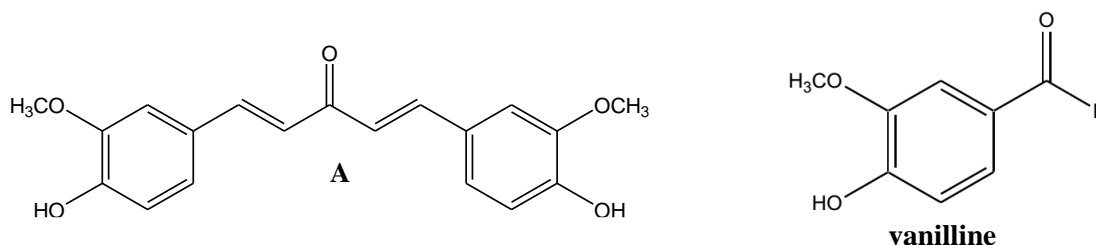
1. Proposer une séquence réactionnelle (en plusieurs étapes) permettant de réaliser la synthèse suivante à partir de propène et de toute autre réactif de votre choix.



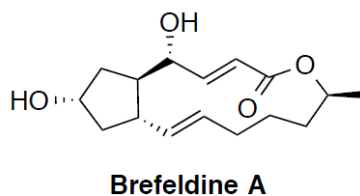
2. Proposer une séquence réactionnelle (en plusieurs étapes) permettant de réaliser la synthèse suivante à partir d'éthanol et de toute autre réactif de votre choix.



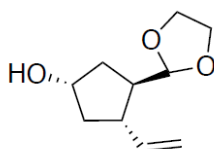
3. Proposer une méthode pour synthétiser la molécule A, à partir de la vanilline et de tout composé organique ou minéral de votre choix.



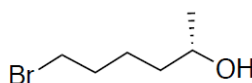
4. Les polyols présentent un intérêt dans l'industrie pharmaceutique. C'est le cas de la Brefeldine A, qui a des propriétés antivirale, antifongique et antitumorale.



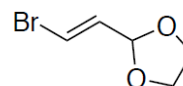
La synthèse de la **Brefeldine A** peut se réaliser à partir de l'alcool **B**. Proposer une synthèse de la **Brefeldine A** à partir de l'alcool **B**, de l'alcool **C**, de l'acétal **D** et de tout autre réactif organique et inorganique courant que vous jugerez utile.



Alcool **B**
C₁₀H₁₆O₃



Alcool **C**
C₆H₁₃BrO



Acétal **D**
C₅H₇BrO₂

Banque de réactions

Transformations		Réactifs
$R_1-CH_2OH \longrightarrow R_1-CHO$		$n-Pr_4N^+, RuO_4^-$ (cat), NMO
$R_1-CH_2OH \longrightarrow R_1-C(=O)OH$		$KMnO_4$
$R_1-CH_2OH \longrightarrow R_1-C(=O)OH$		CrO_3 (aq), H_2SO_4 , acétone
$R_1-CH=C(R_2)R_3 \longrightarrow R_1-CHO + R_2-C(=O)R_3$		OsO_4 (cat), $NaIO_4$
$R_1-CH=CH_2 \longrightarrow R_1-CH=CH-R_2$		$Pd(OAc)_2, PPh_3, R_2Br$
$R_1-CH_2Br \longrightarrow R_1-CH=CH-R_2$		1) PPh_3 2) $NaNH_2$ 3) R_2CHO
$R_1-CH=CH_2 \longrightarrow R_1-CH(OH)-CH_2OH$		$KMnO_4$, à froid
$R_1-CH=CH_2 \longrightarrow R_1-CH_2-CH_3$		Pd/C (cat), H_2 (g)
$R_1-CH_2OH \longrightarrow R_1-CH_2OTBS$		$t-BuMe_2SiCl$ (TBSCl), Imidazole

Déprotections sélectives d'alcool

$R_1-CH_2OTBS \longrightarrow R_1-CH_2OH$		Bu_4N^+, F^-
$R_1-CH_2OMe \longrightarrow R_1-CH_2OH$		HI
$R_1-CH_2OCH_2Ph \longrightarrow R_1-CH_2OH$		Pd/C (cat), H_2 (g)

1 : protection du groupe hydroxyle ?, création d'une liaison C-C en passant par un $RMgX$, donc propène -> propan-2-ol -> 2-bromopropane -> $RMgX$, action sur la molécule de départ, déshydratation de l'alcool obtenu à critiquer

2 : protection du groupe carbonyle ?, passage à $RMgX$, action de CO_2 , estérification ou ion cyanure, hydratation – hydrolyse du nitrile, estérification à critiquer

3 : protection du groupe hydroxyle ?, double aldolisation crotonisation avec action de la propanone sur A

4 : avec la bande de réaction et les réactions du cours, à critiquer et à trouver le bon ordre : déprotection de l'acétal de B, organomagnésien à partir de D, réaction entre les 2, déprotection de l'acétal de D, oxydation en acide carboxylique, estérification avec C, clivage de la liaison $C=C$ de B, couplage entre les deux