

Chapitre CHIM5 : Stratégie de synthèse

Plan du chapitre :

I. Protection de groupes fonctionnels

1. Protection du groupe carbonyle par un acétal
2. Protection d'un diol par un acétal
3. Protection du groupe hydroxyle
4. Protection du groupe amino

II. Synthèse multi-étapes

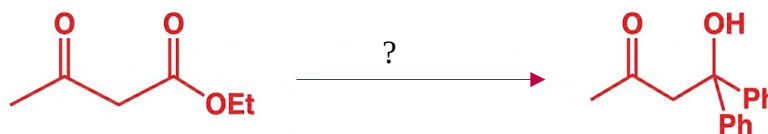
1. Nature des modifications
2. Rétrosynthèse
3. Rendement
4. Impact environnemental

Capacités exigibles :

1. *Justifier la nécessité de protéger un groupe caractéristique dans une synthèse multi-étapes, une banque de réaction étant fournie le cas échéant.*
2. *Identifier les étapes de protection et de déprotection d'un groupe carbonyle, d'un groupe carboxyle, d'un groupe amino, d'un groupe hydroxyle ou d'un diol dans une synthèse multi-étapes.*
3. *Analyser une synthèse multi-étapes fournie en termes de stratégie de synthèse : ordre des étapes, activation, protection de groupes caractéristiques, rendement, sélectivité.*
4. *Proposer ou justifier, éventuellement en s'appuyant sur une banque de réactions fournie, une méthode de modifications de groupes caractéristiques et de chaînes carbonées adaptée à une synthèse multi-étapes.*
5. *Concevoir une stratégie de synthèse simple en tenant compte des impacts environnementaux.*

Chapitre CHIM5 : Stratégie de synthèse

Position du problème :



I. Protection de groupes fonctionnels

- Le but d'une **protection** est de préserver une fonction intacte en l'empêchant de réagir. On la transforme en général en une nouvelle fonction peu réactive. Il est alors possible de faire de nombreuses étapes de synthèse sur le reste de la molécule. Lors d'une ultime étape de **déprotection**, la fonction protégée est reformée.
- Le **groupe protecteur** utilisé pour la protection doit être **résistant** aux étapes suivantes de la synthèse et **sélectif** de la fonction à protéger.
- Les étapes de protection et déprotection doivent être **faciles à mettre** en œuvre et **posséder un rendement élevé**.

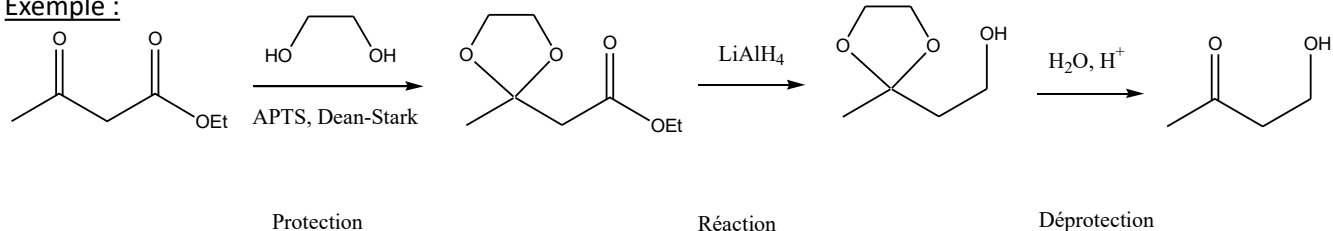
1. Protection du groupe carbonyle par un acétal

On peut **protéger un groupe carbonyle par un acétal** en milieu neutre ou basique.

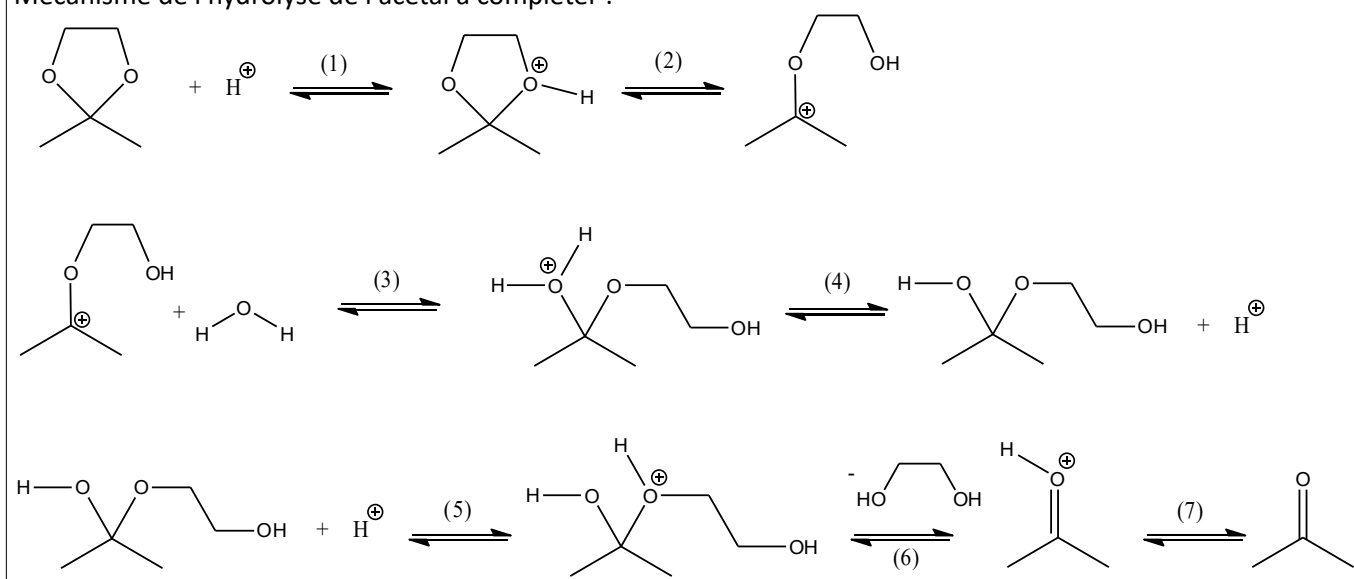
Protection :

Déprotection :

Example :



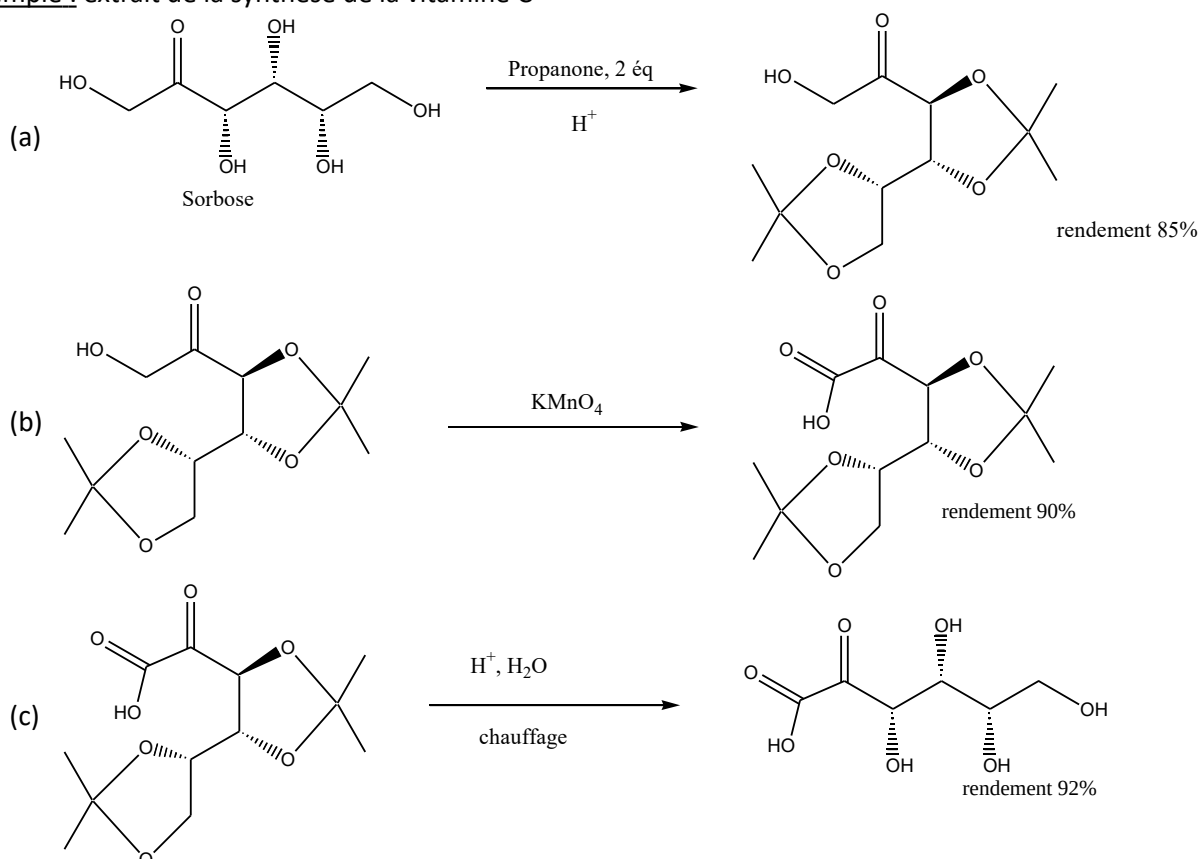
Mécanisme de l'hydrolyse de l'acétal à compléter :



2. Protection d'un diol par un acétal

- De façon réciproque, **un diol 1,2 ou 1,3 peut être protégé par une fonction acétal**. La réaction de protection se fait par ajout d'une cétone, en général la propanone, en milieu acide et la déprotection se fait par une hydrolyse acide.
- Ce type de protection est particulièrement utilisé dans la chimie des sucres puisque ceux-ci possèdent de nombreuses fonctions alcools.

Exemple : extrait de la synthèse de la vitamine C



3. Protection du groupe hydroxyle

a) par un étheroxyde

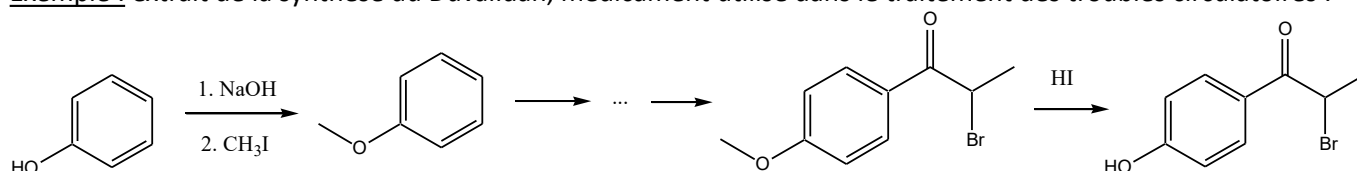
La *fonction étheroxyde* (notée $R-O-R'$) est une fonction très peu réactive, souvent *utilisée pour protéger la fonction alcool* ($R-OH$).

Remarque : les éthers, peu réactifs, sont souvent utilisés comme solvants. Exemples : éther diéthylique, THF,...

Protection : synthèse de Williamson

Déprotection : action de l'acide iodhydrique HI

Exemple : extrait de la synthèse du Duvalidan, médicament utilisé dans le traitement des troubles circulatoires :



Mécanisme de déprotection d'un éther méthylique par HI :

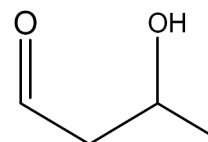
b) par un ester

Protection : synthèse des esters

Déprotection : hydrolyse des esters

Exemple :

on cherche à oxyder l'aldéhyde de la molécule suivante sans toucher à la fonction alcool

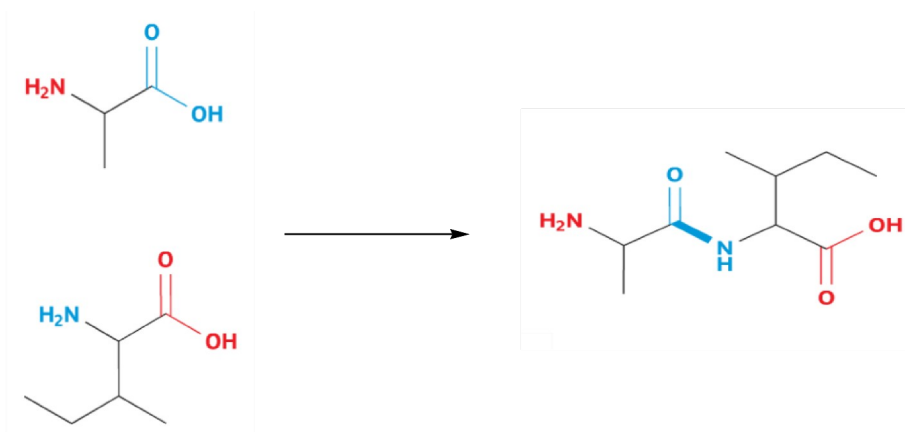
**4. Protection du groupe amino**

Protection : synthèse d'un amide

Déprotection : hydrolyse d'un amide

Exemple 1 : synthèse d'un dipeptide

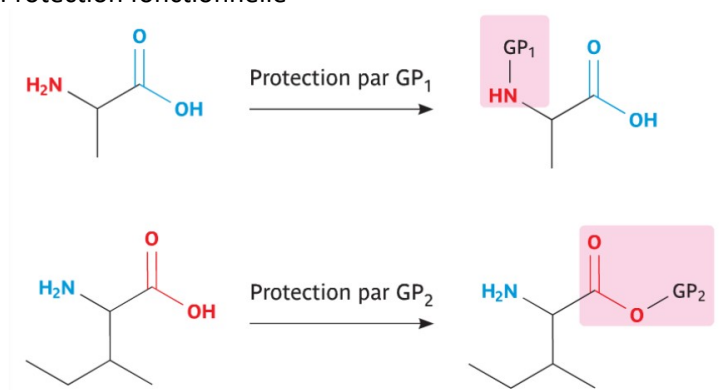
Objectif :



Problème rencontré : 3 autres dipeptides peuvent se former

Stratégie de synthèse :

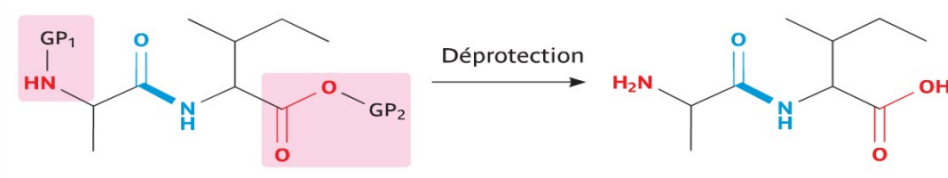
- Protection fonctionnelle



- Création de la liaison peptidique

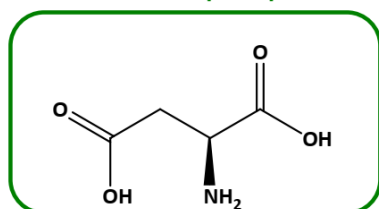


- Déprotection

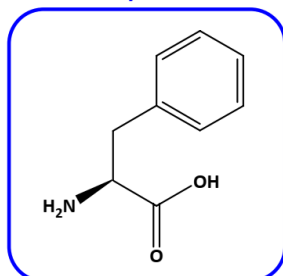


Exemple 2 : synthèse de l'aspartame à partir de l'acide aspartique et de la phénylalanine

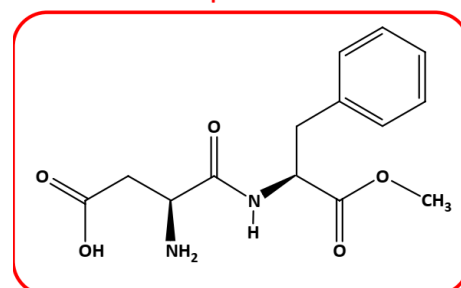
Acide aspartique



Phénylalanine

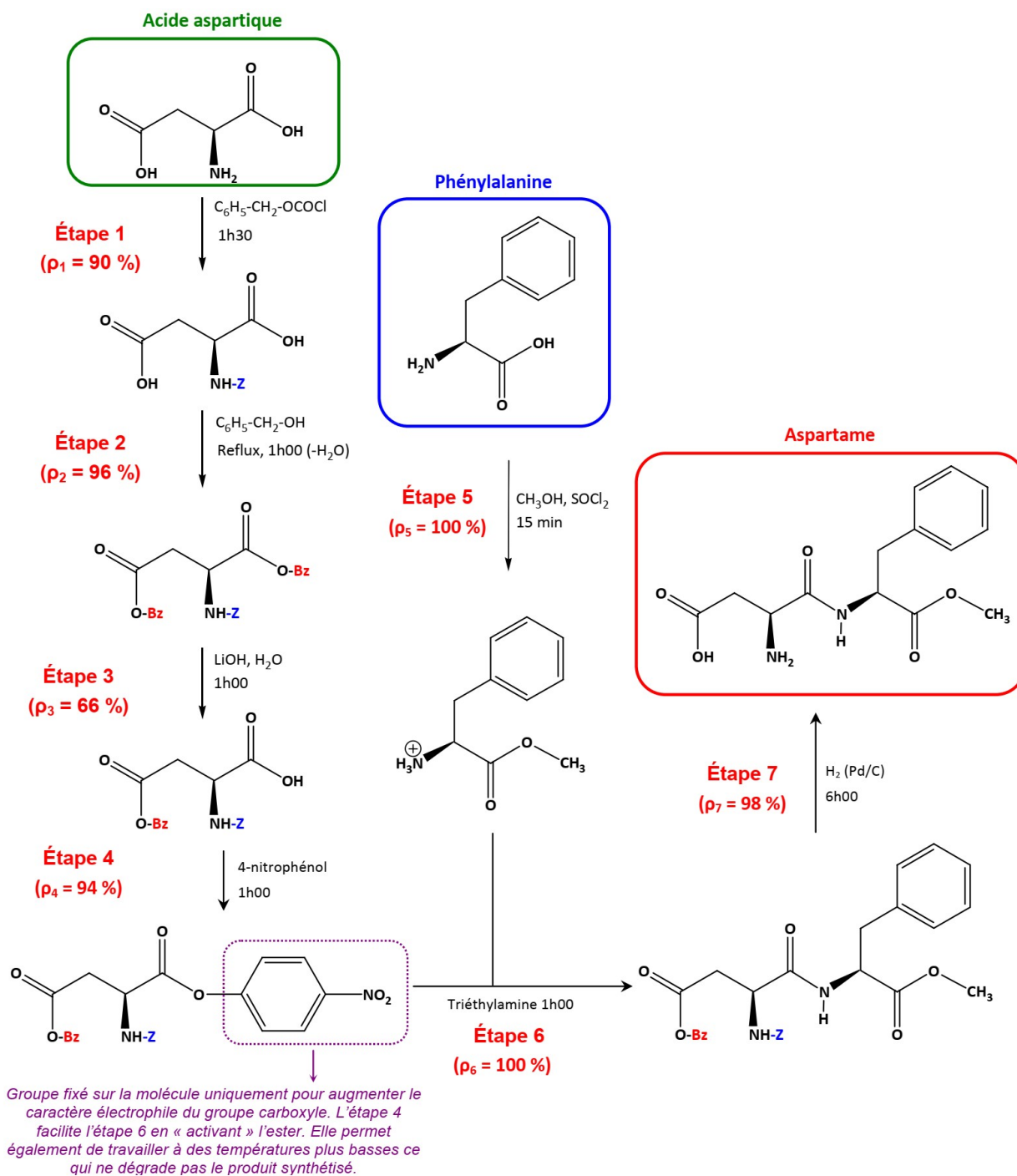


Aspartame



Analyse du problème :

Schéma de synthèse à commenter :



II. Synthèse multi-étapes

1. Nature des modifications

Lors de la synthèse totale d'une molécule organique, il y a souvent un grand nombre d'étapes à partir d'un précurseur issu, en général, soit de la pétrochimie, soit de la nature (pool chiral). Chaque étape a un rôle bien particulier. Ainsi, si l'on vous fournit une synthèse multi-étapes, vous devez pouvoir **analyser le rôle** de chacune, même si vous ne connaissez pas forcément la réaction mise en jeu.

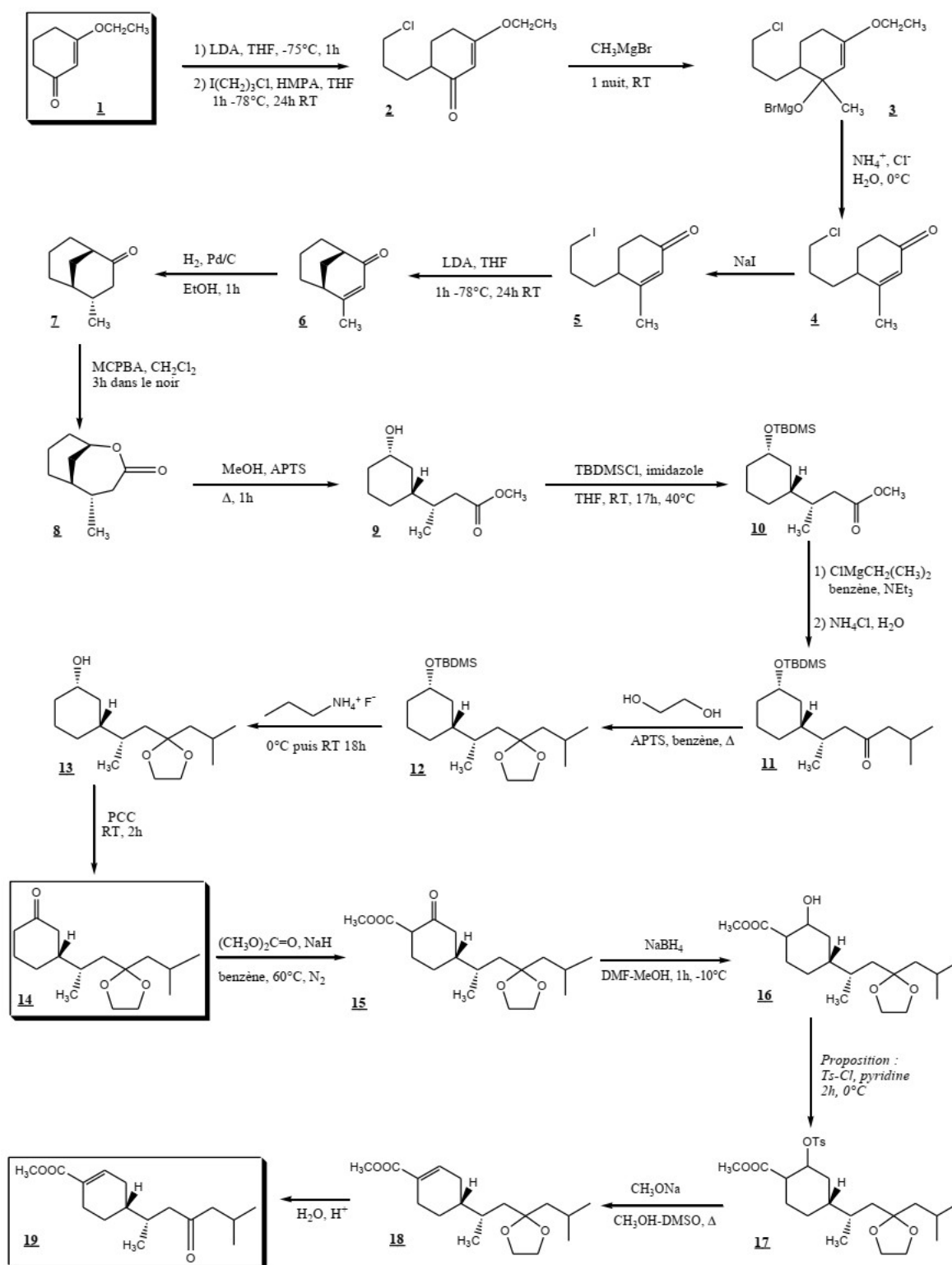
Vous devez d'abord identifier si l'étape conduit à la **modification d'un groupe caractéristique** (= **aménagement fonctionnel**) ou à la **modification de la chaîne carbonée** (= **aménagement structurel**). Dans ce dernier cas, il y a le plus souvent **création de liaison(s) carbone – carbone** mais on peut parfois aussi observer des ruptures.

Lorsqu'il s'agit de la modification d'un groupe caractéristique, cela peut parfois être une **activation** ou une **protection** ou une **déprotection**...

Dans l'exemple de la synthèse de la juvabione, analyser le rôle de chaque étape :

- Quelles sont les étapes d'aménagement structurel ?
- Quelles sont les étapes d'aménagement fonctionnel ?
- Si aménagement fonctionnel, préciser sur la synthèse s'il s'agit d'une activation (si oui, de quel type), d'une protection (si oui de quel groupe ? par quel groupe?), ou d'une déprotection (idem),...
- Si aménagement structurel, surligner la liaison créée. Identifier quelle a été la source de carbone électrophile et la source de carbone nucléophile.

Schéma de la synthèse de la juvabione (Ficini et al., 1974; Schultz & Dittami, 1984)



Rq : le TBDMSCl est le chlorotertbutyldiméthylsilane

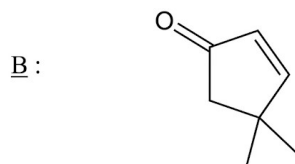
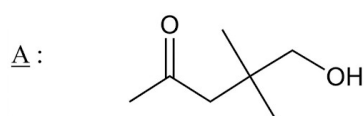
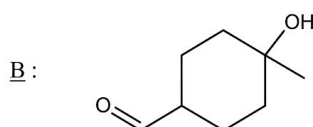
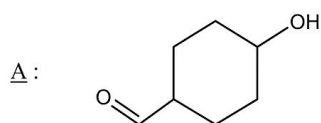
2. Rétrosynthèse

La rétro-synthèse d'une molécule cible représente sur le papier la stratégie déployée pour la synthétiser à partir de substrats simples. Lors d'une rétrosynthèse, il convient de préciser les **conditions opératoires** (réactifs, nombre d'équivalents, solvant particulier, chauffage éventuel, hydrolyse éventuelle, catalyseur, montage particulier ...). Sauf demande particulière, **il ne faut pas donner les mécanismes**.

Méthode :

1. On observe **la chaîne carbonée principale** et on regarde si elle a été modifiée :
 - Le nombre de carbones a-t-il été modifié ?
 - Quelle liaison C- C a été formée ? Comment faire ? (aldolisation, organomagnésiens, KCN ...)
2. On observe **les groupes fonctionnels** :
 - Quel groupe fonctionnel a été modifié ? Si oui comment faire (voir cours ou documents) ?
 - Quel groupe fonctionnel n'a pas été modifié ? Si oui comment faire ? Est-ce compatible avec les traitements précédents ? Faut-il prévoir une étape de protection ? et donc de déprotection ?
3. Ensuite on établit une stratégie en adoptant un niveau de description macroscopique : on fournit les conditions opératoires, on n'écrit pas de mécanismes.

Exemples : Proposer les réactifs et les conditions opératoires pour obtenir B à partir de A.



3. Rendement

- Le rendement d'une synthèse est donné par le rapport entre la quantité de matière de produit effectivement obtenue n_{exp} et la quantité de matière maximale qui pourrait théoriquement se former n_{th}

$$\rho = \frac{n_{\text{exp}}}{n_{\text{th}}} \times 100$$

- Lorsqu'une synthèse comporte **plusieurs étapes**, le rendement de la synthèse est égal au **produit des rendements de chaque étape**

Application : Déterminer le rendement de la synthèse de l'aspartame

4. Impact environnemental

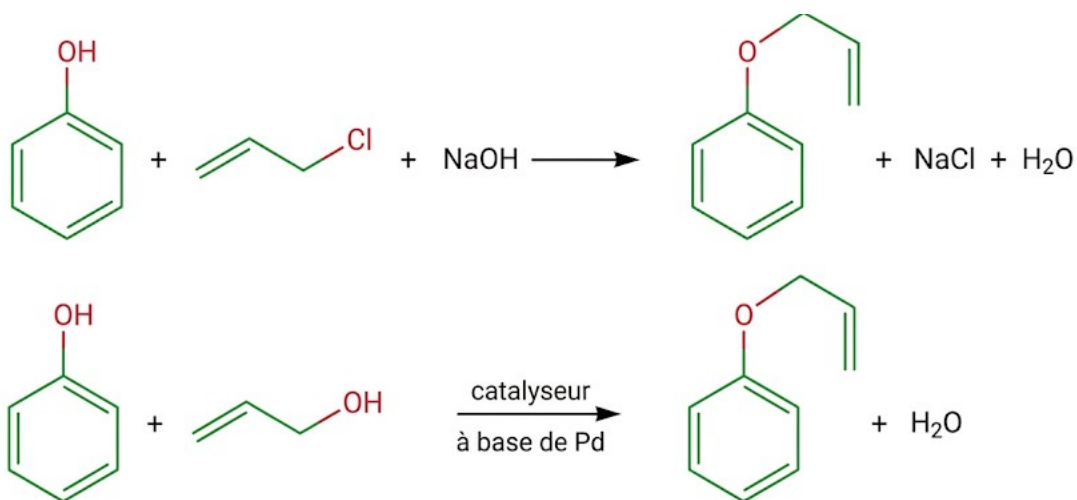
Le rendement d'une synthèse ne doit pas se faire au détriment de l'impact environnemental et la stratégie choisie doit respecter les **principes de la chimie verte** :



L'impact environnemental est quantifiable grâce à des paramètres comme l'**économie d'atomes AE** (ou **utilisation atomique**) :

$$AE = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_i M(\text{produit } i)} \times 100\% = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_j M(\text{réactif } j)} \times 100\%$$

Exemple : étude de l'allylation du phénol



1. Comparer les deux procédés : méthode utilisée, produits, réactifs,...

2. Calculer l'économie d'atomes dans chaque cas. Conclure.

Données : Masses molaires en g.mol^{-1}

- | | |
|--|---|
| • $M(\text{phénol}) = 94,1 \text{ g.mol}^{-1}$ | • $M(\text{NaOH}) = 40,0 \text{ g.mol}^{-1}$ |
| • $M(\text{produit désiré}) = 134,1 \text{ g.mol}^{-1}$ | • $M(\text{NaCl}) = 58,4 \text{ g.mol}^{-1}$ |
| • $M(3\text{-chloroprop-1-ène}) = 76,5 \text{ g.mol}^{-1}$ | • $M(\text{H}_2\text{O}) = 18 \text{ g.mol}^{-1}$ |
| • $M(\text{prop-2-èn-1-ol}) = 58,1 \text{ g.mol}^{-1}$ | |

3. Discuter des limites de la conclusion précédente