

Rétrosynthèse ou analyse rétrosynthétique

Principe

Il s'agit de déterminer comment synthétiser une molécule cible à partir d'un ou plusieurs composés organiques dont on va retrouver les atomes de carbone dans la molécule cible. On dispose de tous les solvants et de tous les composés inorganiques nécessaires (oxydants, bases ...), notamment le dioxyde de carbone et le cyanure de sodium (sources inorganiques de carbone). On dispose aussi des composés organiques nécessaires pour des protections de fonction (voire pour des aménagements fonctionnels). Les composés organiques de départ sont soit totalement soit partiellement spécifiés. Dans le premier cas, on ne peut pas utiliser d'autres composés organiques que ceux qui sont imposés et tous les atomes de carbone de la molécule cible proviennent de ces composés, dans le deuxième cas on a la possibilité d'utiliser d'autres composés de son choix en plus de celui ou de ceux qui sont spécifiés.

La démarche rétrosynthétique consiste à "partir" de la molécule cible puis à la "déconstruire" progressivement. Les étapes importantes ou étapes clés à identifier sont les étapes de formation de liaison C-C (les autres étapes étant des conversions fonctionnelles plus faciles à identifier).

Quelques conseils méthodologiques :

Représenter la molécule cible et essayer de reconnaître dans la molécule cible ou dans l'un de ses précurseurs les composés organiques utilisables.

Déterminer le "C⁺" et le "C⁻", autrement dit le site électrophile et le site nucléophile entre lesquels s'est créée une liaison C-C.

Se rappeler des méthodes les plus fréquentes de création de liaison C-C : aldolisation, magnésien sur cétones ou esters, alkylation de cétone, Wittig ... Ne pas oublier Diels-Alder et métathèse.

Un impératif : chaque étape proposée doit avoir le composé souhaité comme produit majoritaire, sinon, le rendement présumé de la synthèse multi-étape sera trop faible.

Lors d'un oral, il faut réfléchir à voie haute et ne pas hésiter à annoncer les inconvénients que l'on pressent dans la méthode choisie (mauvaise régiosélectivité, réaction parasite, nécessité de protection de fonction ...). On met ainsi ses connaissances en évidence et on amorce un dialogue qui permet de se faire aider par l'examineur.

Une fois le schéma rétrosynthétique établi, on reprend chaque étape de la synthèse dans le sens direct en précisant les conditions opératoires (espèces inorganiques et organiques employées, quantités relatives, catalyseur, chauffage, pression élevées ...).

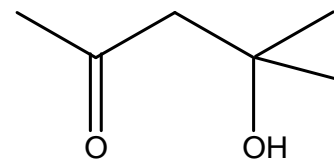
On se souvient enfin que "tous les chemins conduisent à Rome" : il peut exister plusieurs voies raisonnables de synthèse.

Les mécanismes ne sont généralement pas demandés (sauf spécification explicite).

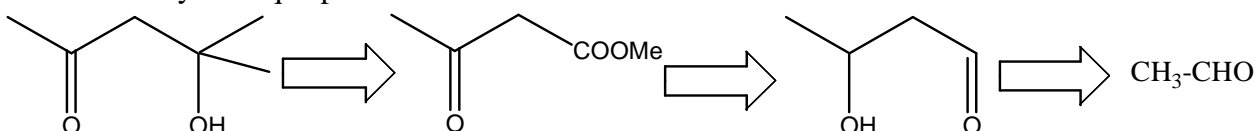
Exemple et notations employées

Proposer une méthode de synthèse de la 4-hydroxy-4-méthylpentane-2-one à partir d'éthanal et de méthanol.

On représente d'abord la molécule cible et on fait un peu d'arithmétique :
La molécule cible a 6 atomes de carbone dont un a forcément été amené seul et on a $6 = 2 \times 2 + 2 \times 1$. On peut supposer que l'on va utiliser deux fois l'éthanal et deux fois le méthanol (ou des espèces qui en dérivent).



Un schéma rétrosynthétique possible :



On le lit de la manière suivante :

La molécule cible doit pouvoir s'obtenir à partir du 3-oxobutanoate de méthyle (et de MeMgCl).

Le 3-oxobutanoate de méthyle peut s'obtenir à partir du 3-hydroxybutanal et le 3-hydroxybutanal peut être obtenu à partir de l'éthanal (par aldolisation).

On reprend ensuite chaque étape dans le sens direct (les étapes n'étant pas forcément à décrire dans l'ordre).

(*) Ethanal \rightarrow 3-hydroxybutanal : aldolisation par traitement de l'éthanal par la soude.

(*) 3-hydroxybutanal \rightarrow 3-oxobutanoate de méthyle : Oxydation du 3-hydroxybutanal par le permanganate en présence d'acide, on obtient l'acide-3-oxobutanoïque. Estérification par le méthanol en excès en présence d'acide sulfurique ou d'APTS.

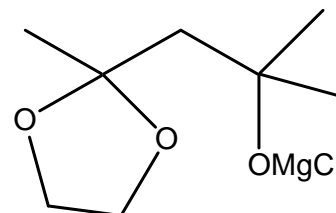
(*) Acide-3-oxobutanoïque \rightarrow 4-hydroxy-4-méthylpentane-2-one : il faut se souvenir que la réaction entre un organomagnésien et un ester conduit à un alcool tertiaire par consommation de deux équivalents de magnésien par équivalent d'ester. On aura donc à faire réagir MeMgX sur le 3-oxobutanoate de méthyle. Le groupe cétone est à protéger car il est plus électrophile qu'un groupe ester.

(1) : protection du groupe cétone par acétalisation par l'éthanediol en présence d'APTS avec ajout de cyclohexane et chauffage pour déplacer la réaction par enlèvement hétéroazéotrope de l'eau.

(2) : Passage de MeOH à MeCl avec SOCl_2 puis passage à MeMgCl (rappeler succinctement les conditions de synthèse d'un organomagnésien).

(3) : Réaction du magnésien sur l'ester pour former un alcoolate.

(4) : Hydrolyse acide complète de l'alcoolate : on passe de l'alcoolate à l'alcool et on hydrolyse le groupe cétal pour retrouver le groupe cétone. L'hydrolyse de l'alcoolate se fait à froid puis il faut chauffer pour la rétrocétilisation.



1) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse des composés **B**.

A : butan-2-ol

B : a) butanone b) butan-2-amine c) 4-hydroxy-3,4-diméthylhexan-2-one

2) A partir des composés **A** comme seules sources de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : méthanol et propan-2-ol **B** : 2-méthoxypropane

3) A partir des composés **A** comme seules sources de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : but-1-ène et méthanol **B** : le 2-méthylbutanoate de méthyle

4) A partir des composés **A** comme seules sources de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : le 2-méthylpropanal et le méthanal **B** : le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol

5) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : propanone **B** : 2-méthylpent-2-én-4-ol

6) A partir des composés **A** comme seules sources de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : cyclopentanone et propanal **B** : 2-propylcyclopentanone

7) Proposer deux méthodes de synthèse de l'heptan-4-ol à partir de propan-1-ol :

a) l'une utilise également le méthanal.

b) l'autre utilise également un ester, le méthanoate d'éthyle par exemple.

8) A partir des composés **A** comme seules sources de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : éthanal et iodométhane **B** : acide-2-méthylpropanoïque

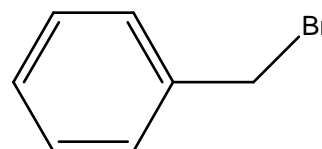
9) A partir du composé **A** comme seule source de carbone, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

A : éthanal **B** : hexan-2-ol

10) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : bromure de benzyle

B : le 1,2-diphényléthanol



bromure de benzyle

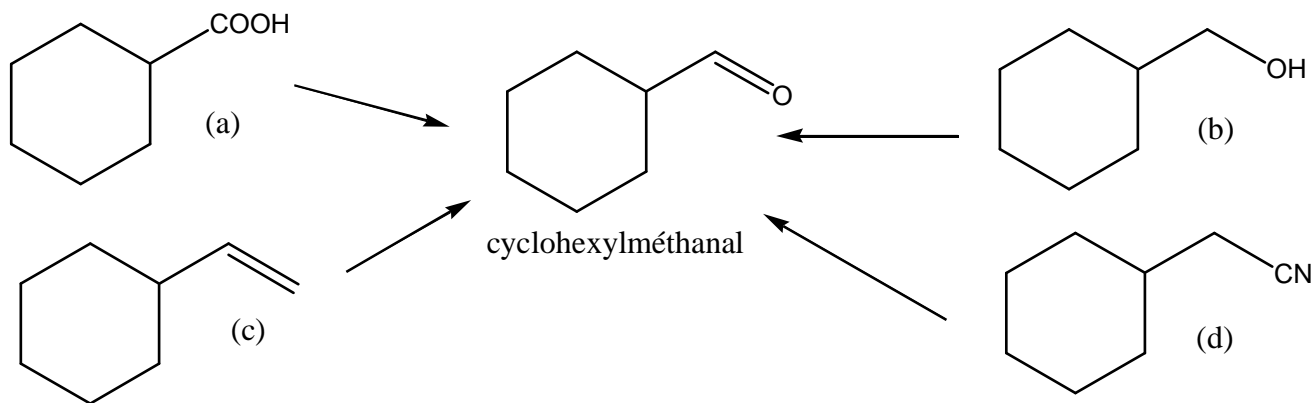
11) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : monochlorocyclohexane

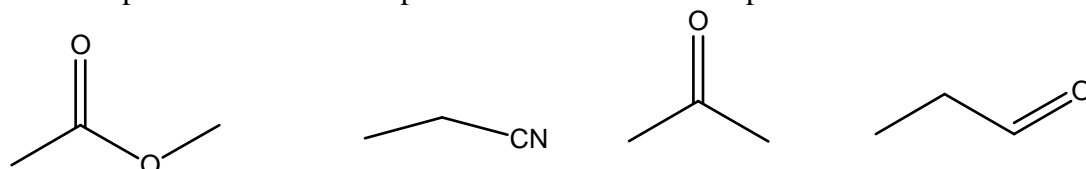
B : le tricyclohexylméthanol

12) Oral Centrale

1) Comment passer des composés (a), (b), (c) ou (d) au cyclohexylméthanal ?

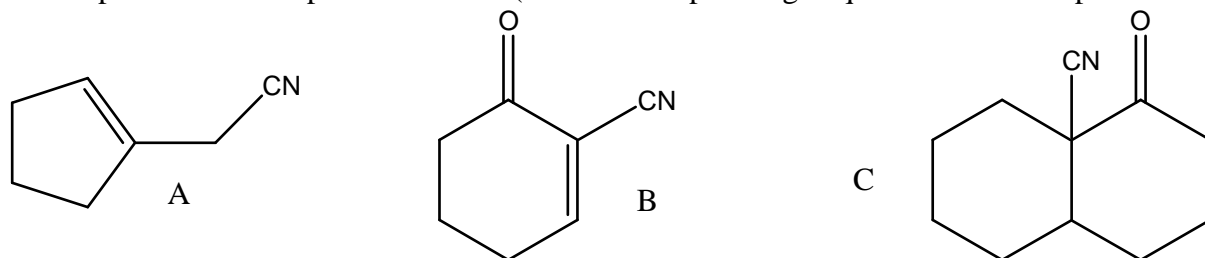


2) Nommer les composés suivants et comparer leur réactivité électrophile :



Ne pas répondre pour le nitrile : la réactivité électrophile des nitriles est devenue hors programme.

3) Comment passer de **A** à **B** puis de **B** à **C** ? (un autre composé organique est nécessaire pour **B** → **C**.)



13) A partir des composés **A** comme seules sources de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**. Remarque : il existe au moins trois voies de synthèse.

A : le 1-méthylcyclohexène et l'iodométhane **B** : le 1,2-diméthylcyclohexane

14) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : éthanol **B** : la butanone

15) A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

a) **A** : éthylène **B** : propan-1-ol

b) **A** : éthylène et bromométhane **B** : propan-2-ol

16) A partir des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : un bromoalcane et un ester à identifier **B** : le 4-méthylheptan-4-ol

17) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

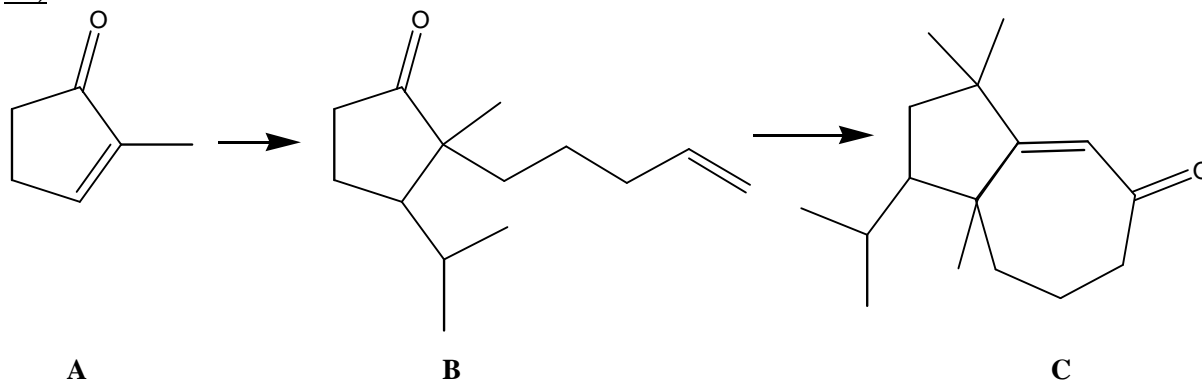
A : propan-1-ol **B** : butan-1-ol

NB : on peut aussi proposer une méthode utilisant **A** et le méthanal.

18) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer deux méthodes de synthèse du composé **B**.

A : butan-1-ol **B** : acide pentanoïque

19) Oral Centrale



Comment passer de **A** à **B** puis de **B** à **C** ? (d'autres composés organiques sont nécessaires.)

20) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : 2-chloro-2-méthylbutane

B : l'acide-2,2-diméthylbutanoïque

21) (HP) A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse des composés **B**.

A : 1-iodopropane **B** : a) le butanamide b) le N-propylbutanamide c) la dipropylamine

22) A partir des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

A : méthanol et éthanol **B** : a) propan-1-ol b) penta-1,4-diène-3-one

23) A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

A : éthanol **B** : a) le butan-2-ol b) le 3-méthylpentan-1-ol

24) Allongement de chaîne

A partir du composé **A** et d'un autre composé organique à déterminer, proposer une méthode de synthèse des composés **B**.

A : un alcool ROH

B : l'alcool R-CH₂-OH et l'alcool R-CH₂-CH₂-OH

25) A partir du composé **A**, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

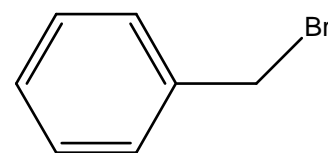
a) **A** : cyclohexanone **B** : cyclopentanone

b) **A** : cyclopentanone **notamment** **B** : cyclohexanone

26) A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : bromure de benzyle (ou chlorophénylméthane) et éthanal

B : le N-benzylbutanamide (à ne pas confondre avec N-phényl...)

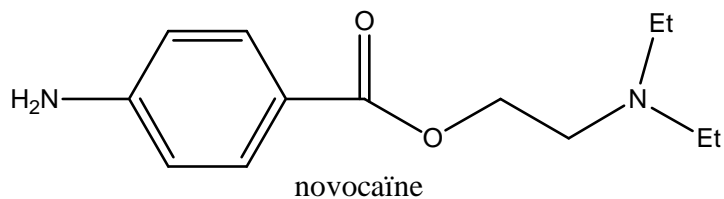
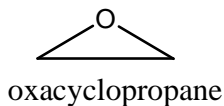
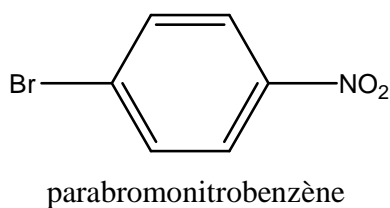


bromure de benzyle

27) A partir des composés **A** comme seule source de carbone, proposer une méthode de synthèse du composé **B**, la novocaïne.

A : parabromonitrobenzène, oxacyclopropane, diéthylamine (et dioxyde de carbone).

B : la novocaïne



On précise que la réduction d'un groupe $-\text{NO}_2$ en groupe $-\text{NH}_2$ est facile et peut être réalisée par action de l'hydrure NaBH_4 ou par hydrogénation sur nickel.

28) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

A : éthanal **B** : l'acide-3-aminobutanoïque

29) Oral centrale

A partir de propanone comme seule source de carbone, mais en disposant bien évidemment de toute espèce minérale et de tout solvant, proposer une méthode de synthèse du 2-méthylpent-2-ène. (On peut proposer trois types différents d'étape-clé).

30) Augmentation de la taille d'un cycle (Oral X)

1) Proposer une méthode de passage de la cyclopentanone à la cyclohexanone. Une autre source de carbone est bien évidemment nécessaire.

2) Une méthode plus directe utilise le diazométhane, CH_2N_2 .

L'atome de carbone du diazométhane est un site basique et nucléophile. On trouve dans le diazométhane un enchaînement C-N-N et les deux atomes d'hydrogène sont liés à l'atome de carbone.

a) Ecrire les formules mésomères qui représentent le mieux le diazométhane.

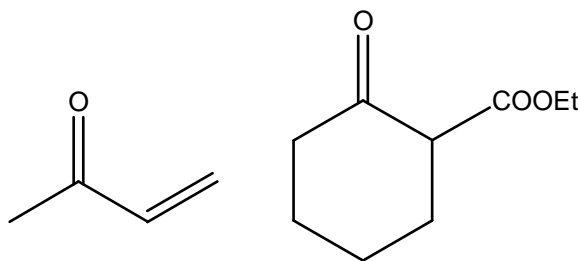
b) L'addition nucléophile du diazométhane sur la cyclopentanone suivie d'une transposition peut conduire à la cyclohexanone. Proposer un mécanisme et une force motrice pour cette transformation.

31) (Oral ENS)

a) Proposer une synthèse de la but-3-ène-2-one à partir d'éthanol.

b) En milieu basique, ce composé réagit avec le 2-oxo-cyclopentanecarboxylate d'éthyle.

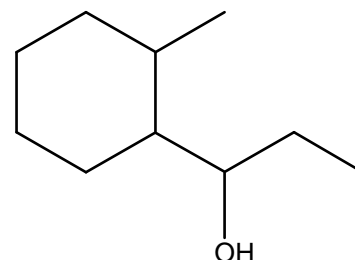
Qu'obtient-on ? Ecrire le mécanisme.



32) A partir des composés **A** comme seules sources de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

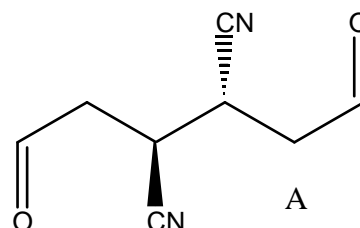
A : le 1,2-époxy cyclohexane, le chlorométhane et le propanal

B : Le 1-(2-méthylcyclohexyl)-propan-1-ol, représenté à droite.



33) (Oral ENS)

Comment synthétiser le composé **A** à partir de composés contenant au maximum quatre atomes de carbone ?



34) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

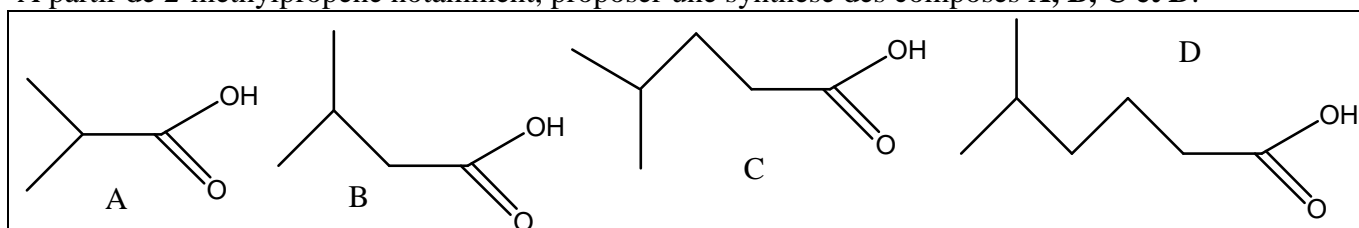
A : éthanol

B : l'acide-2-aminopropanoïque ou alanine

On pourra utiliser la réaction de Hell-Volhard-Zelinski qui transforme un acide 2-alkyléthanoïque en acide 2-chloro-2-alkyléthanoïque, à l'aide de dichlore et de phosphore.

35) (Oral X)

A partir de 2-méthylpropène notamment, proposer une synthèse des composés **A**, **B**, **C** et **D**.



Quelques questions posées au cours de l'oral : rôle de l'éthoxyéthane ? Avantage du THF ? Comment doser un RMgX ? Comment rendre l'éther anhydre ?

36) A partir du composé **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse des composés **B**.

A : propanone et iodométhane

B : a) 2-méthylpropan-2-ol b) 2,4-diméthylpent-3-én-2-ol

37) A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de carbone, proposer deux méthodes de synthèse du composé **B**, l'acide benzoïque.

a) **A** : bromobenzène et CO₂

b) **A** : bromobenzène et méthanal

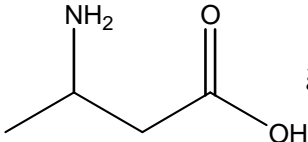
38) A partir des composés **A** comme seules sources de carbone, proposer une méthode de synthèse des composés **B**.

A : propanone et iodométhane

B : a) acide-2,2-diméthylpropanoïque b) 2,3-diméthylbut-2-ène.

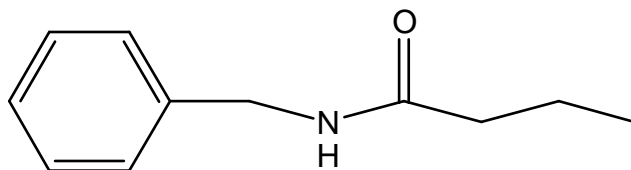
Pour le cas a) on peut aussi proposer une méthode utilisant le dioxyde de carbone.

39) Oral Centrale

Synthétiser  à partir d'éthène et de tout réactif minéral ou solvant nécessaire.

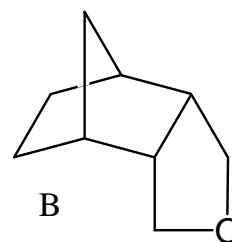
40) Synthèse d'un amide (oral Centrale)

A partir d'éthanal et de chlorure de benzyle ou chlorophénylméthane, Proposer une méthode de synthèse du N-benzylbutanamide ?



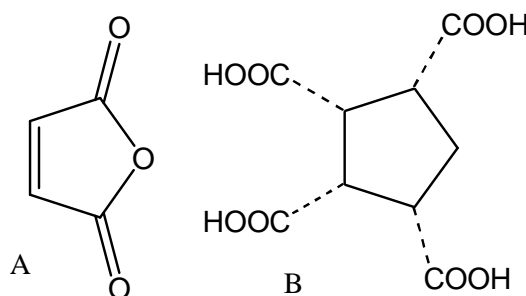
41)

A partir de (Z)-maléate d'éthyle (EtOOC-CH=CH-COOEt) et d'un composé à identifier, proposer une méthode de synthèse du composé **B** représenté ci contre.



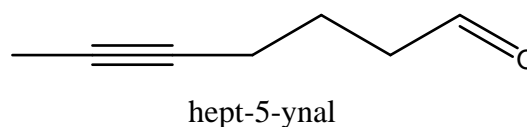
42)

A partir d'anhydride maléique, **A**, et de cyclopenta-1,3-diène, proposer une méthode de synthèse de **B**, l'isomère tout cis de l'acide cyclopentane-1,2,3,4-tétracarboxylique.



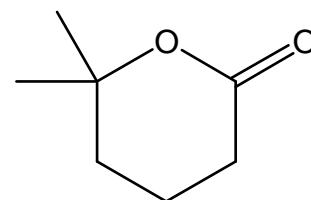
43) Oral Centrale

Présenter une réaction de protection d'un groupe fonctionnel. En déduire une méthode de synthèse de l'hept-5-ynal à partir notamment de 4-iodobutanal.

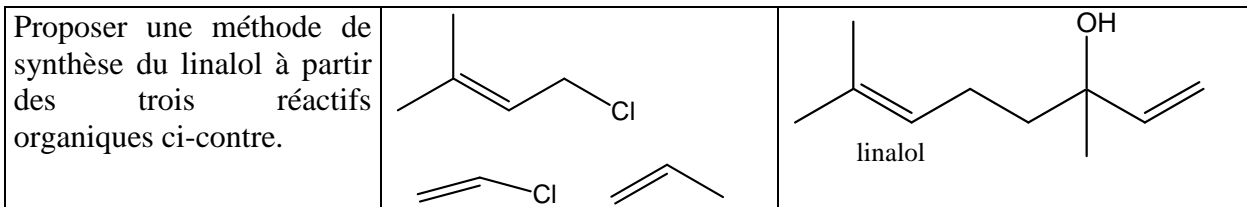


44) Oral Centrale

Comment synthétiser la lactone (ester cyclique) ci-contre à partir de cyclopentanone et de bromométhane comme seules sources de carbone ? Comme d'habitude dans ce genre d'exercice, on a le droit d'utiliser tous les réactifs minéraux et tous les solvants nécessaires.



45) Rétrosynthèse du linalol

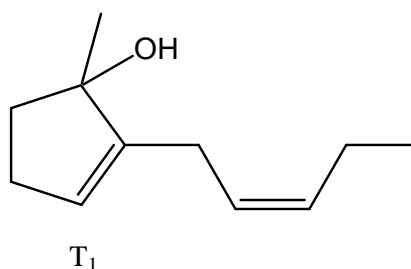
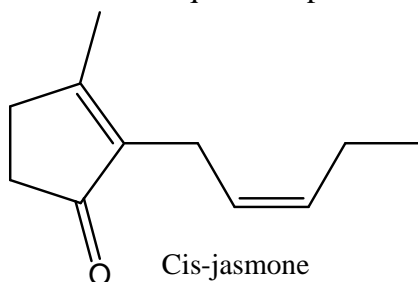


46) La cis-jasmone est un intermédiaire important dans le domaine de la parfumerie. On peut l'obtenir par trois voies différentes :

a) A partir de cyclopentane-1,3-dione et de (Z)-1-bromopent-2-ène notamment.

b) A partir de (Z)-undéc-8-ène-2,5-dione.

c) Par traitement acide aqueux en présence de CrO_3 du composé T_1 .

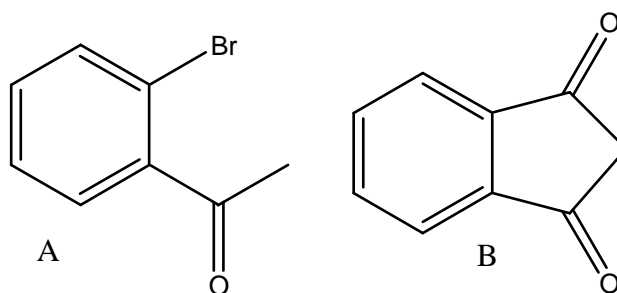


Expliciter l'enchaînement synthétique pour les cas a) et b).

Expliquer l'évolution du système dans le cas c).

47)

Proposer une méthode de synthèse du composé **B** à partir du composé **A** et d'éthylène comme seules sources de composés organiques.

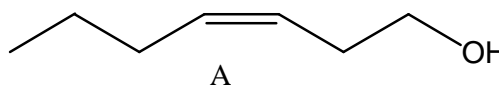


48) A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

Proposer une méthode de synthèse du benzaldéhyde et du 1-phénylprop-1-ène à partir de benzène et d'éthylène.

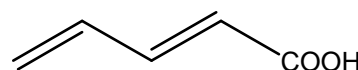
49)

Proposer une méthode de synthèse de **A** (le Z-hept-3-én-1-ol) à partir de propène, d'éthylène et d'acétylène comme seules sources de carbone.



50)

A partir d'éthylène comme seul composé organique, proposer une synthèse de l'acide penta-2,4-diénoïque.



51)

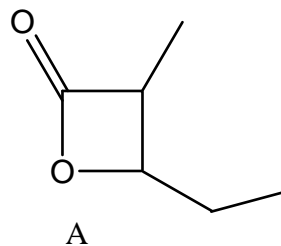
A partir de propène et d'acétylène comme seules sources de carbone, proposer une synthèse de **A** : le 2-méthylbut-3-én-2-ol et de **B** : le pent-4-én-2-ol.

52) A partir du composé **A** comme seule source de carbone, proposer une méthode de synthèse du composé **B**.

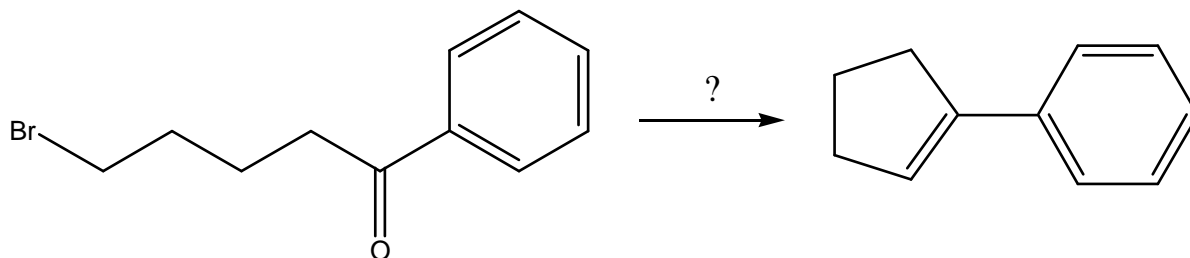
- a) **A** : propène **B** : la 4-méthylpentan-2-one
b) **A** : but-2-ène **B** : le 3-méthylpentan-2-ol

53)

A partir de propène comme seule source de carbone, proposer une méthode de synthèse du composé **A**.

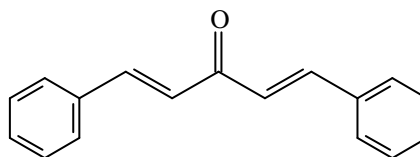


54) On dispose de 5-bromo-1-phénylpentan-1-one comme unique source de carbone. Proposer deux méthodes de synthèse du 1-phénylcyclopentène. Avec les schémas :



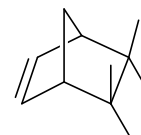
55)

On dispose de propène et de benzaldéhyde comme seules sources de carbone. Proposer une synthèse de la dibenzalacétone (voir à droite).

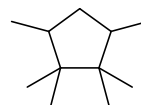


56)

1) Proposer une synthèse du composé **A** représenté à droite à partir de cyclopentadiène et de propan-2-ol.

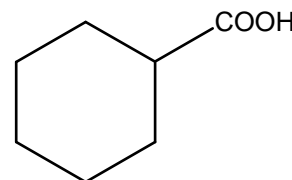


2) A partir du composé **A**, proposer une méthode de préparation du composé **B** représenté à droite.



57) Oral Centrale

Proposer une méthode de préparation de l'acide cyclohexanecarboxylique à partir de malonate de diéthyle (EtOOC-CH₂-COOEt) et 1-bromo-5-chloropentane. Une réaction de monodécarboxylation (HP) peut être nécessaire lors de cette synthèse : le chauffage d'un diacide de type R-CH(COOH)₂ conduit au monoacide R-CH₂-COOH (et à CO₂).



Suite hors programme

7) (HP)

A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

A: benzène, acide éthanoïque et dioxyde de carbone.

B: a) la méthylphénylcétone ou acétophénone b) le styrène ou vinylbenzène c) le diphenylméthanol .

Quelle est la méthode industrielle principale de synthèse du styrène?

12) (HP)

A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

A: benzène et propène

B: a) l'isopropylbenzène b) la propanone c) l'acide métanitrobenzoïque d) le chlorobenzène e) le chlorure d'éthanoyle f) la diisopropylamine

19) (HP)

A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

A: benzène et acide éthanoïque a) B: la N-(2,4-dinitrophényl) éthanamide
b) B : la 2,4-dinitroaniline.

33) (HP)

A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

A: benzaldéhyde et malonate d'éthyle

B: l'acide cinnamique ou acide-3-phénylprop-2-énoïque

35) (HP)

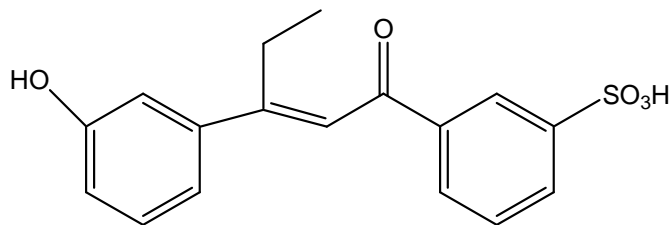
A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

A: le benzène B: le 1,3,5-trichlorobenzène . (HP)

Aide : un enchaînement, que l'on ne cherchera pas à détailler, permet de passer d'un composé de type A-NH₂ au composé Ar-H (désamination du cycle).

39) (HP)

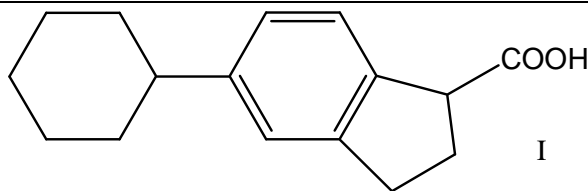
Proposer une méthode de synthèse du produit ci contre à partir de benzène et d'éthylène. Une mono bromation radicalaire en position benzylique est nécessaire : elle transforme un composé de type Ar-CHR₂ en Ar-CBrR₂ .



Une oxydation, par le permanganate, de l'éthylbenzène en acide benzoïque est également nécessaire. On peut enfin passer de ArNO₂ à ArOH. On utilisera ces trois réactions sans chercher à les interpréter.

40) (HP)

On s'intéresse à la synthèse d'un anti-inflammatoire, I : Décrire les réactions jusqu'à la formation de D puis proposer une suite de réactions pour achever cette synthèse.

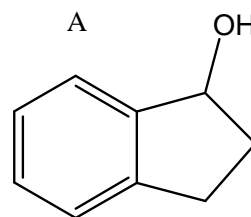


Le 4-cyclohexylbenzaldéhyde réagit sur le malonate d'éthyle en présence d'éthanolate de sodium ; on obtient A qui se déshydrate facilement en B ; traité par KCN en solution aqueuse, B conduit à C par addition globale de cyanure d'hydrogène ; l'hydrolyse acide de C, à chaud, conduit à D, comportant une fonction nitrile, la formation de D s'accompagnant d'un dégagement gazeux. On passe de D à I en plusieurs étapes à préciser.

50) (HP)

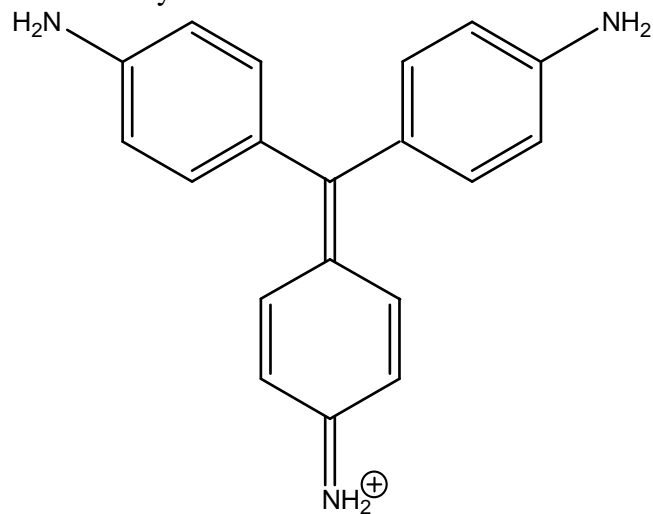
A partir du composé ou des composés **A** comme seule source de matière organique, proposer une méthode de synthèse du ou des composés **B**.

Proposer une synthèse de l'alcool **A** à partir de benzène et de propéanal.



60) Synthèse de la fuschine (oral X) (HP)

Comment synthétiser la fuschine :



à partir d'aniline et d'éthène comme seuls réactifs organiques.

On peut utiliser tous les composés inorganiques souhaités, ainsi que tous les solvants.

Donner un schéma réactionnel ou proposer un mécanisme si possible.

62) Oral CCP (HP)

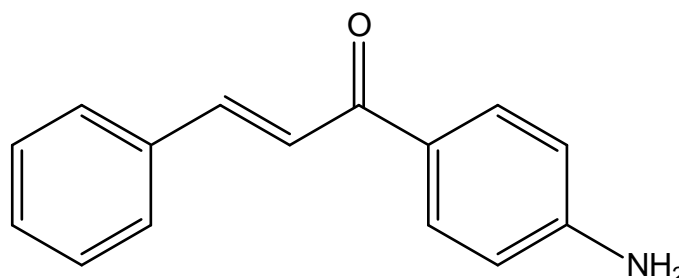
On cherche à synthétiser la 1-(4-aminophényl)éthanone.

1) Peut-on l'obtenir à partir de l'acétophénone Ph-CO-CH₃ ? Justifier la réponse.

2) On part de l'aniline ; quelle précaution particulière faut-il prendre pour synthétiser le composé recherché ?

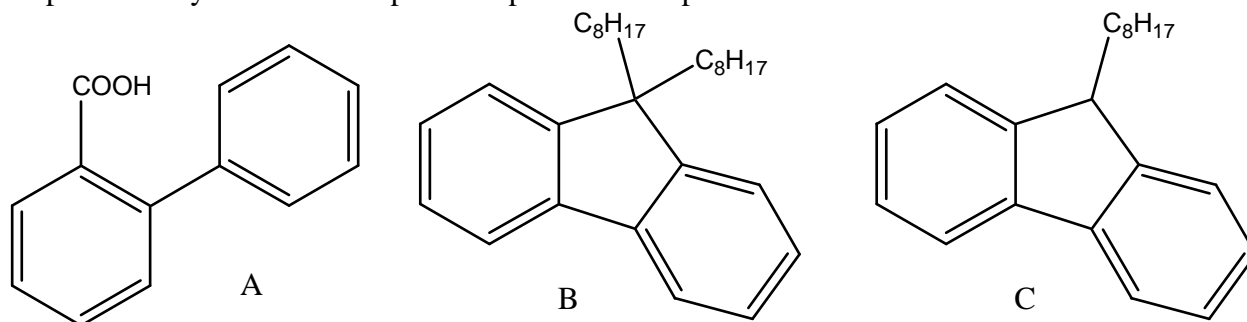
3) Proposer une voie de synthèse du composé ci-contre à partir notamment d'aniline et de benzaldéhyde.

Donner tous les mécanismes réactionnels.



63) Oral X (HP)

Proposer une synthèse du composé **B** à partir du composé **A** et de 1-chlorooctane.

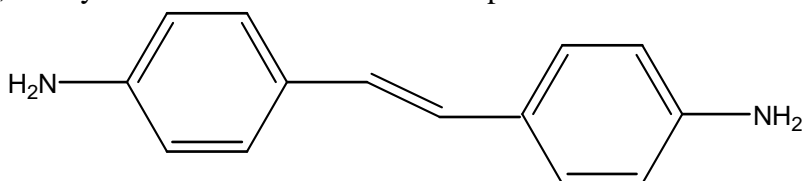


Aide apportée au cours de l'oral : quel produit de réduction obtient-on en traitant **C** par du sodium ?

70) Utilisation de l'aniline dans une synthèse (Oral X)

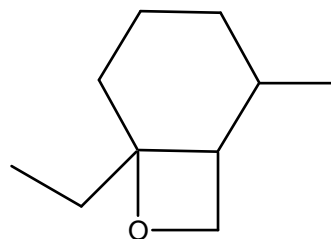
On dispose d'aniline, d'éthylène et de tous solvants et composés minéraux nécessaires.

Comment obtenir ?



71) Une synthèse difficile (Oral X)

Proposer une synthèse du composé ci-contre à partir de cyclohexane-1,2-diol et d'éthylène notamment (une autre source de carbone est nécessaire). On utilisera de plus le bromure de benzyle pour protéger des groupes alcool (voir remarque à ce propos dans le corrigé).



75) (TP Mines)

Proposer une synthèse du composé **A**, la quinoléine, à partir d'aniline (phénylamine) et de glycérol (propane-1,2,3-triol).

