

Analyse rétrosynthétique

On appelle **cible** la molécule à synthétiser. Le but est de proposer la meilleure **stratégie** pour réaliser la synthèse, connaissant les matières premières disponibles et les réactions de la chimie organique.

Il est important de se placer dans le cadre de la **chimie verte** : minimiser les matières premières, limiter les déchets, optimiser les conditions (choix du solvant, peu de dépenses énergétiques) et le rendement.

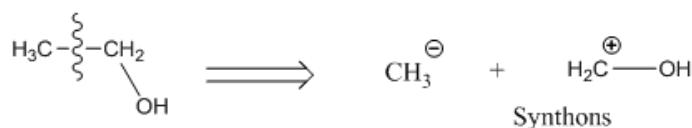
Une première possibilité consiste à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule cible. Cela permet une forte économie d'atomes. C'est l'**hémisynthèse**.

Si cela n'est pas possible, il faut envisager un **schéma rétrosynthétique** : il faut découper la molécule cible en **synthons** qui sont des fragments théoriques, habituellement un cation et un anion. Enfin il faut déduire les **réactifs** correspondants ou **équivalents synthétiques**, c'est-à-dire en molécules réelles qui possèdent la même réactivité.

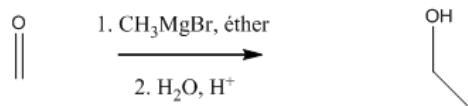
: flèche de rétrosynthèse

Molécule cible Synthons réactifs ou équivalents synthétiques
déconnexion

Un **organomagnésien** est un **équivalent synthétique du synthon R-** et un groupe carbonyle est un équivalent synthétique du synthon $R^+ \cdot OH$. On peut donc proposer diverses synthèses permettant de créer des liaisons C-C. La coupure est **envisagée sur le carbone voisin de celui portant le groupe hydroxyle**.



Soit avec les équivalents synthétiques appropriés :



On ne peut pas envisager l'autre découpage : CH_3Br et $BrMg \cdot CH_2OH$ car l'organomagnésien est détruit immédiatement par une réaction A/B.

La solution peut ne pas être unique. Il faut ensuite regarder d'autres critères : coût, facilité de la mise en pratique, disponibilité des réactifs... afin de choisir la bonne méthode.

Réactions qui permettent un allongement de chaîne carbonée

- $RMgX$
- Aldolisation
- alkylation des cétones
- Michael
- DA

Réactions qui permettent un allongement de chaîne carbonée d'1 seul C

- CO_2 sur $RMgX$
- H_2CO (méthanal) sur $RMgX$
- S_N avec CN^- (les nitriles sont des dérivés d'acide)

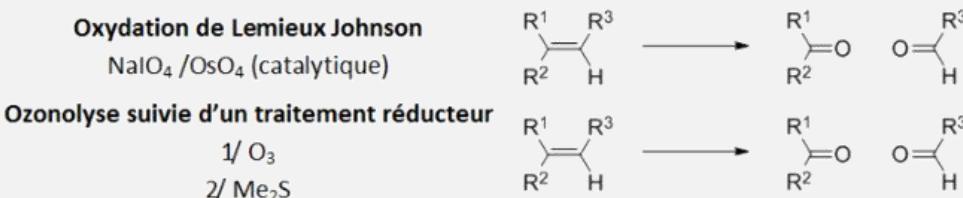
Diminution de la chaîne carbonée : réaction de Lemieux Johnson : cf. réactionthèque : oxydation des alcènes

Résumé

Molécule cible	Equivalent synthétique	Molécule cible	Equivalent synthétique
Alcool II ^{aire}	RMgX + Aldéhyde RmgX + époxyde	aldol	aldolisation
Alcool III ^{aire}	RMgX + Cétone RmgX + époxyde	α -énone	Condensation aldolique
AC	RMgX + CO ₂	1-5-dicarbonyle	Michael
Alcool I ^{aire}	RMgX + méthanal RmgX + époxyde	cyclohexène	DA

Réactionthèque :

Document 1 : ruptures oxydantes des alcènes



Document 2 – Groupes protecteurs des alcools

Agents de protection	Conditions de protection	Conditions de déprotection
DHP	THP, APTS, CH ₂ Cl ₂	MeOH, APTS
CH ₃ OCH ₂ Cl	iPr ₂ NEt, CH ₃ OCH ₂ Cl, CH ₂ Cl ₂	HCl, H ₂ O
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	C ₆ H ₅ CH ₂ Br, NaH, nBu ₄ NI, THF	H ₂ , Pd/C, EtOAc
(CH ₃) ₃ SiCl	pyridine, (CH ₃) ₃ SiCl, CH ₂ Cl ₂	HCl, H ₂ O
tBu(Ph) ₂ SiCl	Imidazole, tBu(Ph) ₂ SiCl, THF	nBu ₄ NF ou HF
CH ₃ COCl	pyridine, C ₆ H ₅ COCl, CH ₂ Cl ₂	KOH, EtOH

Document 3 – Propriétés redox des alcools

- Oxydation des alcools :

Transformation	Réactifs
$\text{CH}_3\text{OH} \longrightarrow \text{CH}_2=\text{O}$	COLLINS : $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}, \text{CrO}_3$ $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+, \text{ClCrO}_3^-$ $2 \text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+, \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$
$\text{CH}_3\text{OH} \longrightarrow \begin{matrix} \text{OH} \\ \\ \text{C=O} \end{matrix}$	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7, \text{H}_2\text{SO}_4$ $\text{CrO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$, propanone
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \longrightarrow \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C=O} \end{matrix}$	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7, \text{H}_2\text{SO}_4$ $\text{CrO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$, propanone COLLINS : $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}, \text{CrO}_3$ PCC : $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+, \text{ClCrO}_3^-$ PDC : $2 \text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+, \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$

- Réduction en alcools :

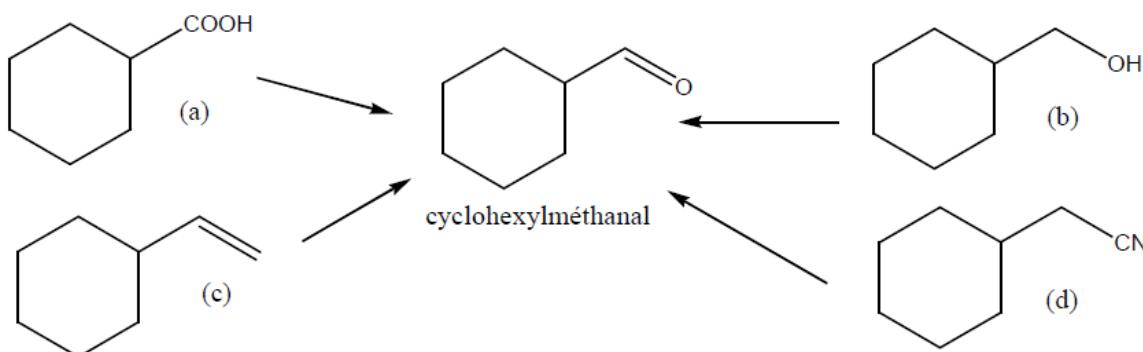
Transformation	Réactifs
$\text{CH}_2=\text{O} \longrightarrow \text{CH}_3\text{OH}$	$\text{NaBH}_4, \text{LiBH}_4, \text{LiAlH}_4, \text{BH}_3$
$\begin{matrix} \text{OR} \\ \\ \text{C=O} \end{matrix} \xrightarrow{-\text{ROH}} \text{CH}_3\text{OH}$	$\text{LiBH}_4, \text{LiAlH}_4$
$\begin{matrix} \text{NR}_2 \\ \\ \text{C=O} \end{matrix} \longrightarrow \text{CH}_3\text{OH}$	$\text{LiAlH}_4, \text{BH}_3$
$\begin{matrix} \text{OH} \\ \\ \text{C=O} \end{matrix} \longrightarrow \text{CH}_3\text{OH}$	BH_3

Rétrosynthèse Niveau 1

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

- 1) **A** : butan-2-ol
B : a) butanone b) butan-2-amine c) 4-hydroxy-3,4-diméthylhexan-2-one
- 2) **A** : méthanol et propan-2-ol **B** : 2-méthoxypropane
- 3) **A** : le 2-méthylpropanal et le méthanal **B** : le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol
- 4) **A** : butan-1-ol **B** : acide pentanoïque

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



Rétrosynthèse Niveau 2

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

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1) A : éthène | B : le propan-1-ol |
| 2) A : éthène et le bromométhane | B : propan-2-ol |
| 3) A : 1-méthylcyclohexène et le bromométhane | B : 1,2-diméthylcyclohexane |
| 4) A : propanone | B : 2-méthylpent-2-ène |
| 5) A : éthanol | B : 3-méthylpentan-1-ol |
| 6) A : éthanal | B : acide -3-aminobutanoïque |
| 7) A : tous composés organiques avec au plus 4 C | B : méso(3,4)-dicyanohexandial |
| 8) A : 4-iodobutanal + 1 autre réactif | B : (4Z)-hept-5-énal |

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

