

Partie IV

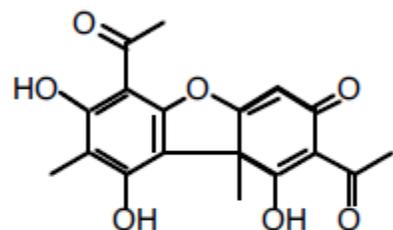
Découvrir les enjeux du chimiste organicien

- Stratégie lors des synthèses
- Application à la chimie du vivant (biochimie)
- Application à la fabrication de matériaux polymères

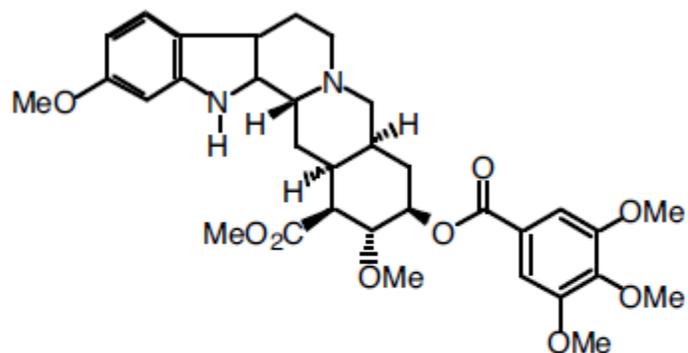
Introduction

- Historique

Can it be made? (1950's)

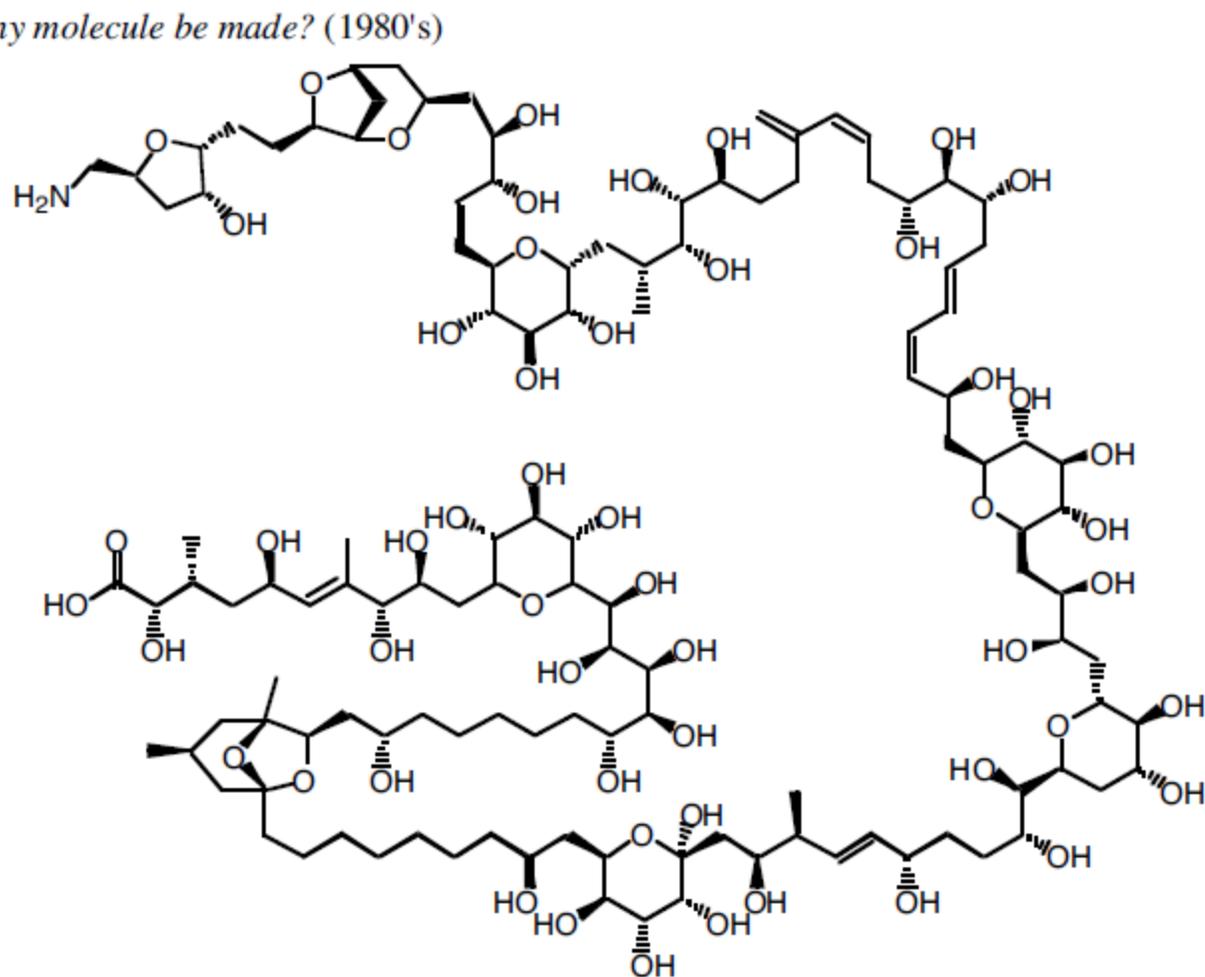


Usnic acid
Barton, DeFlorin, Edwards
J. Chem. Soc. **1956**, 530



Reserpine
Woodward
Tetrahedron **1958**, 1

Can it be made selectively? (1960's)

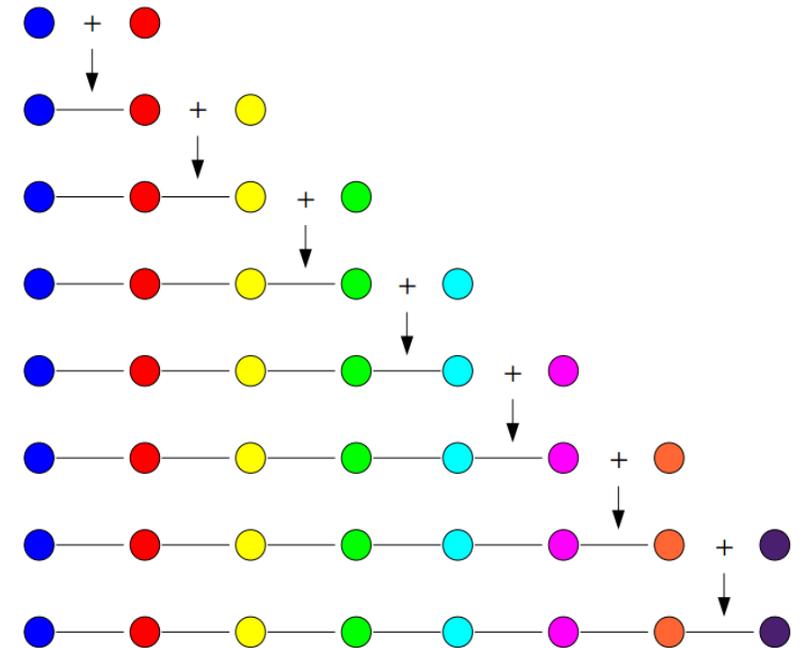
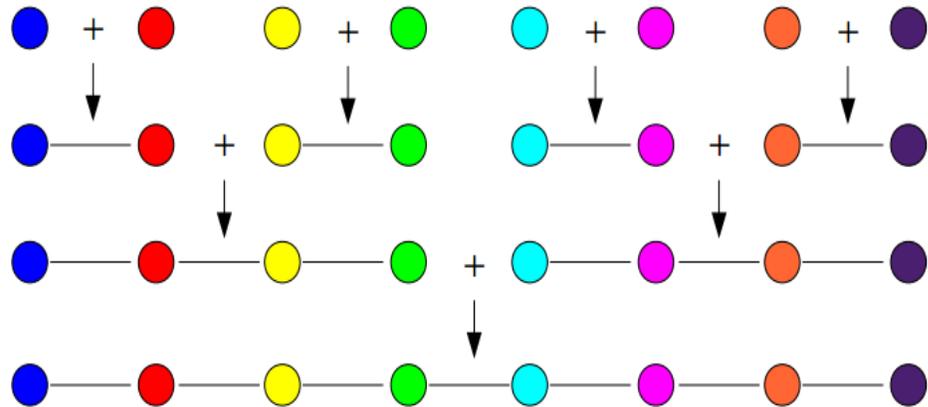


Palytoxin carboxylic acid
Kishi *et al.*
J. Am. Chem. Soc. **1989**, 7530

Can it be made in a practical way? (1990's)

Introduction

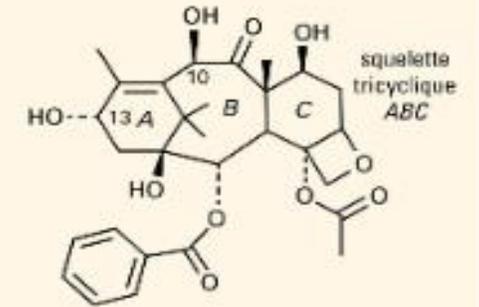
- A la maison : activité documentaire sur les synthèses totales
- Notions de
 - **Synthèse totale linéaire** (Kyriacos NICOLAOU)
 - **Synthèse totale convergente**



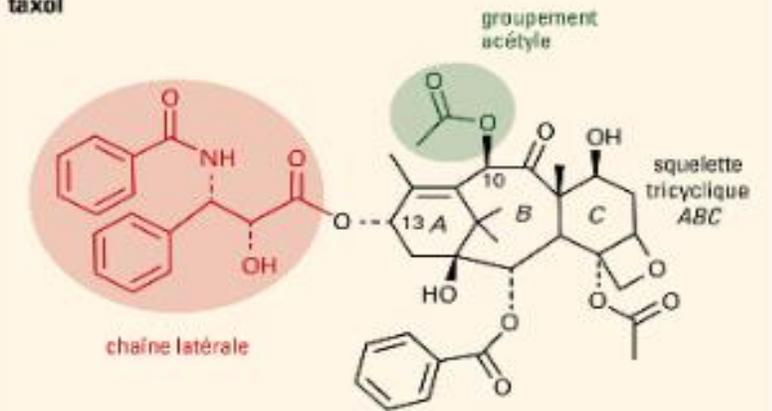
• Synthèse / Hémisynthèse

- Taxol : extrait des écorces d'Ifs, très faible rendement
- 10-desacetylbaccatine (III) : extrait des feuilles, renouvelable (Pierre Potier, CNRS à Gif)
- Taxotère : intermédiaire de synthèse, très actif également

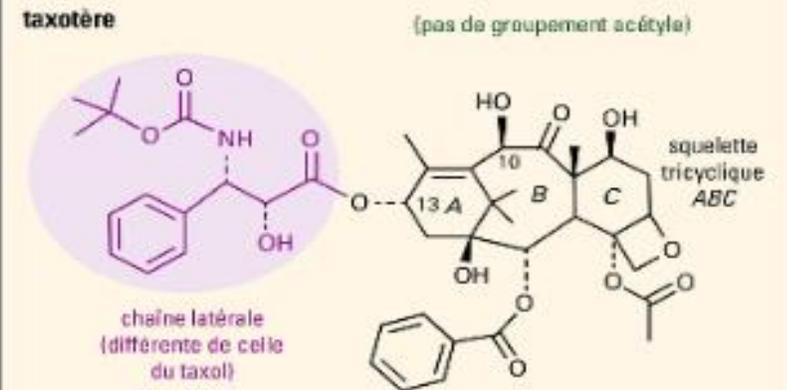
10-désacétylbaccatine III



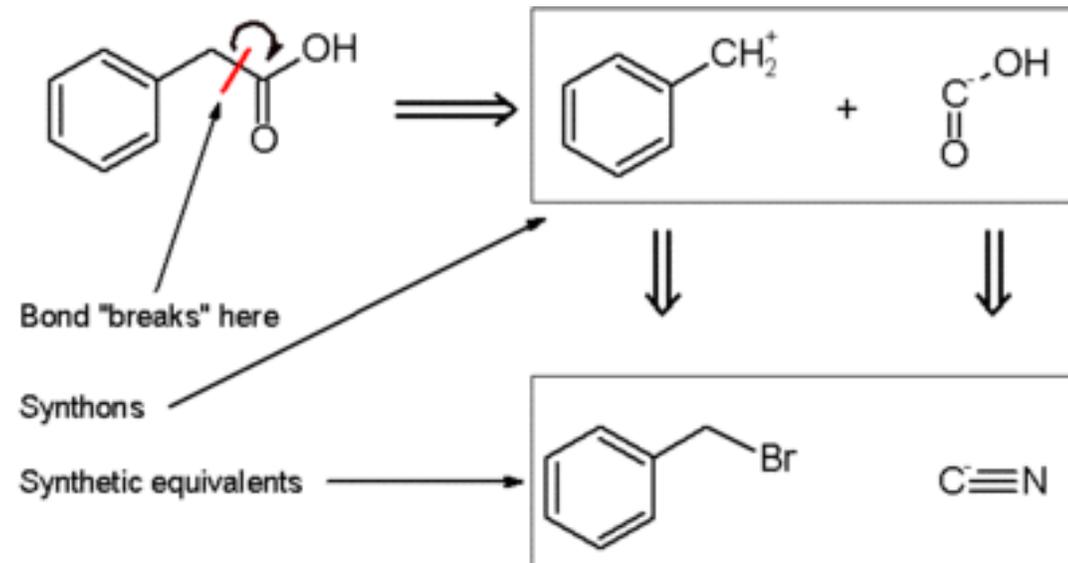
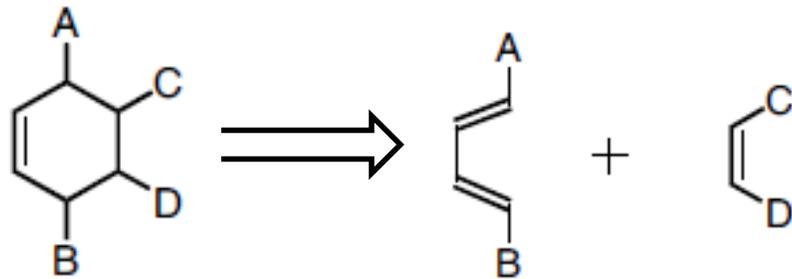
taxol



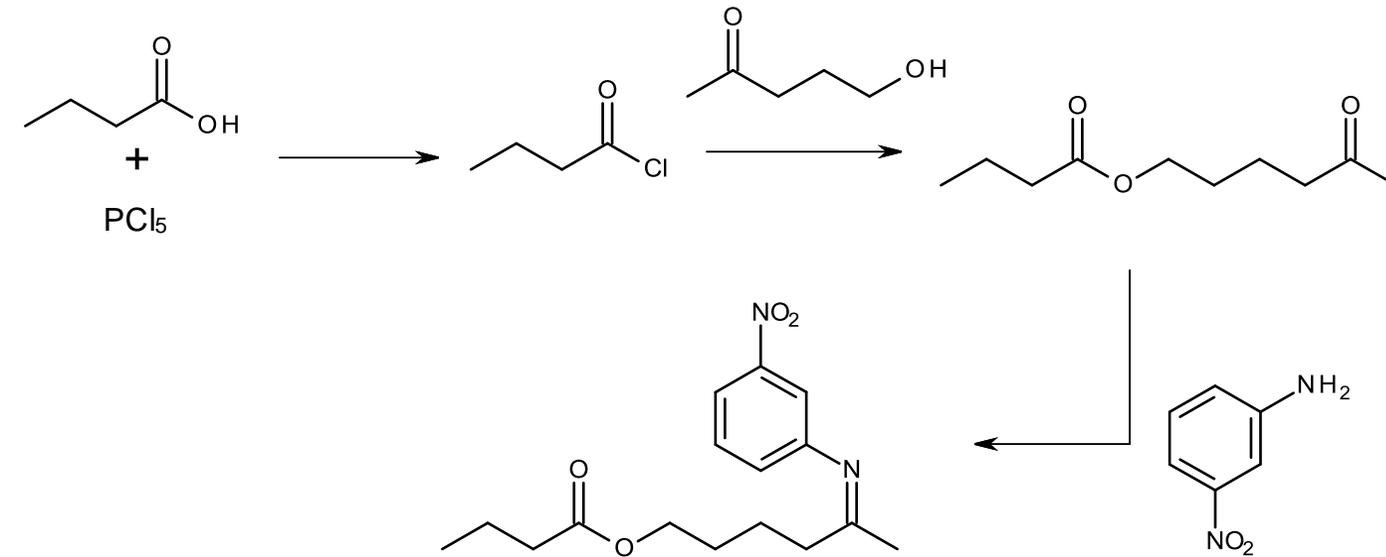
taxotère



- **Retrosynthèse** (Elias James COREY) : exemple



• Importance de l'ordre des étapes



Rdt	Etape 1	Etape 2	Etape 3
Cas 1	95%	70%	20%
Cas 2	20%	70%	95%

$$R_{\text{total}} = 13,3 \%$$

Pour obtenir 180 g de produit, il faut :

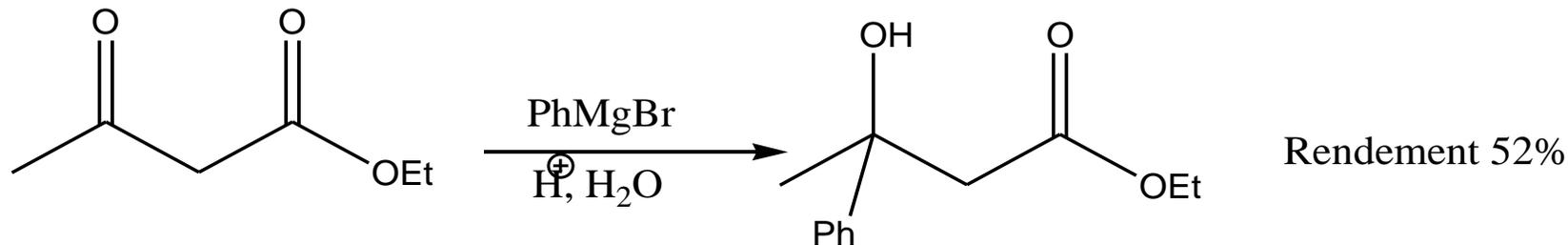
- **Cas 1** : $407,6 + 965,7 + 448,8 + 425,3 = 2,247$ kg de matière première
- **Cas 2** : $407,6 + 965,7 + 94,4 + 89,5 = 1,557$ kg de matière première

- Pour une synthèse réussie :
 - Minimiser les étapes
 - Avoir de bons rendements : notion d'activation
 - Ordre des étapes (moins de pertes de matière)
 - Savoir quand protéger et comment déprotéger (sélectivement)
 - Contrôler la sélectivité :
 - Chimiosélectivité
 - Régiosélectivité
 - Stéréochimie contrôlée (synthèse asymétrique)

I) Protection / Déprotection

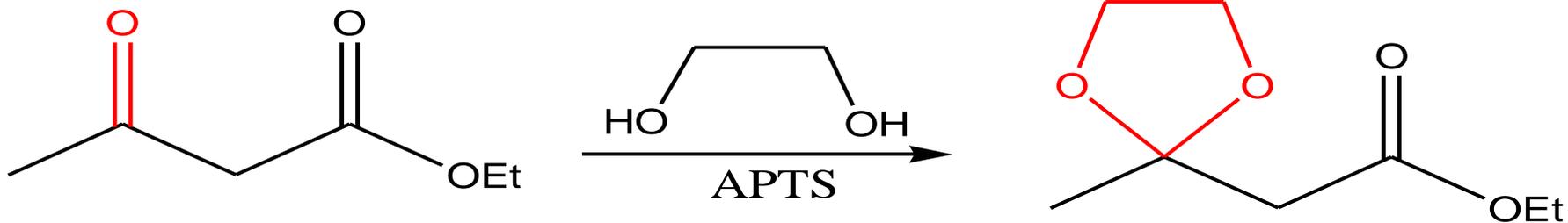
a) Les groupements protecteurs

- Nécessité de la protection :

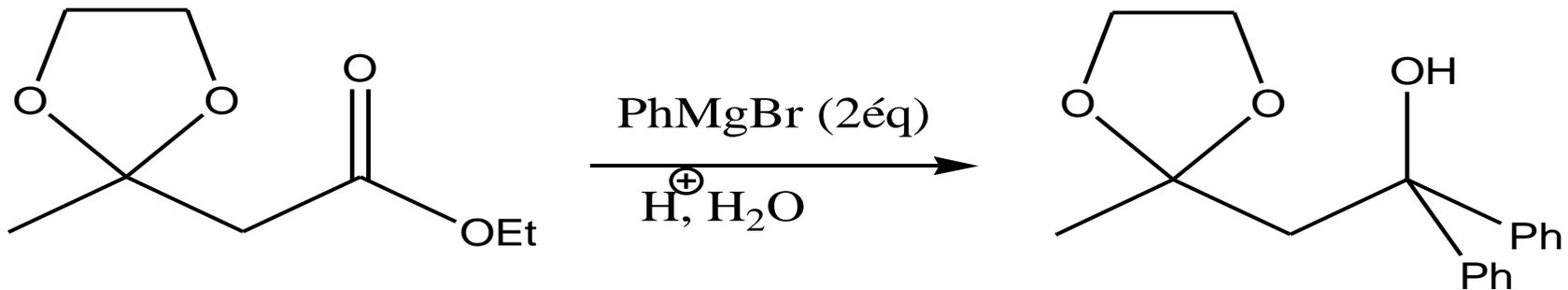


Comment faire pour réaliser l'addition nucléophile sur la fonction ester?

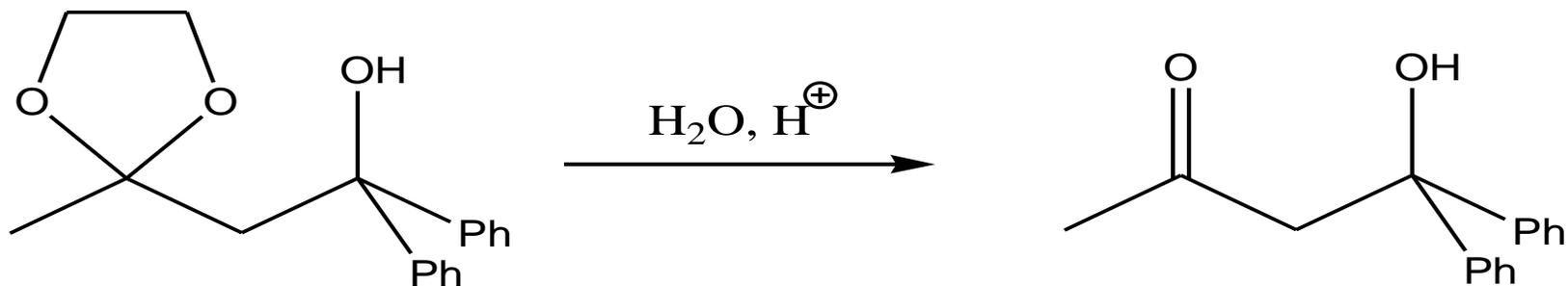
Protection du groupement carbonyle de la fonction cétone sous forme d'acétal.



Protection



Réaction



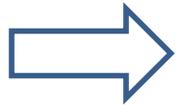
Déprotection

Caractéristiques des groupements protecteurs

- Les groupements protecteurs doivent être **peu onéreux et peu toxiques**.
- Ils doivent être **stables vis-à-vis de nombreuses conditions réactionnelles et méthodes de purification**.
- Ils ne doivent **pas (si possible) introduire de nouveaux centres stéréochimiques**.

Caractéristiques des réactions de protection et déprotection

- Les réactions de protection et de déprotection doivent se faire avec des **rendements proches de 100%**
- Les étapes de protection et de déprotection doivent être **sélectives**.



Concept d'orthogonalité des groupements protecteurs

Orthogonalité des groupements protecteurs

Deux groupements protecteurs sont dits orthogonaux s'il est possible d'en déprotéger un sans affecter l'autre.

b) Protection des alcools

- Diminuer acidité
- Enlever le caractère oxydable
- Diminuer nucléophilie de l'oxygène
- Protégés sous forme d'esters, d'éthers ou d'acétals

Exemples

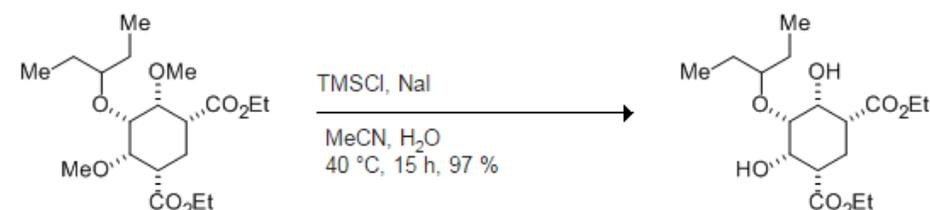
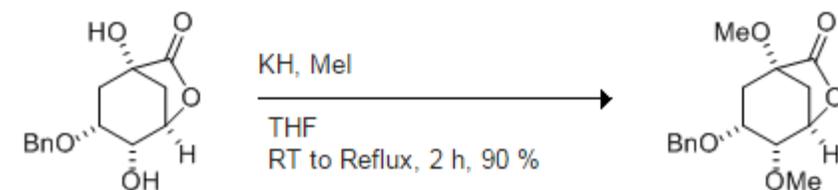
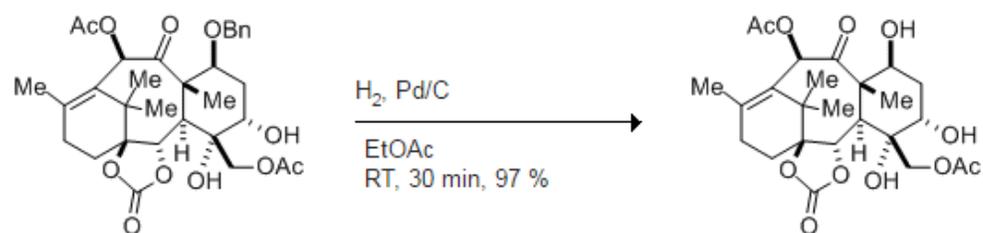
Ethers : méthyliques, benzylique (OBn)

Ester : acétate (OAc), benzoate (OBz)

Acétal : MOM, THP

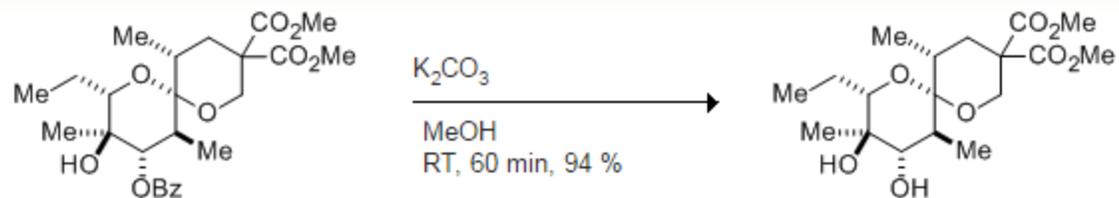
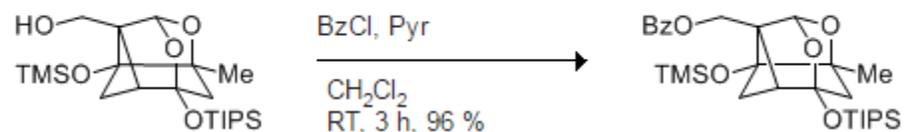
Ethers Silylés : TMS, TBDMS (=TBS)

Ethers :

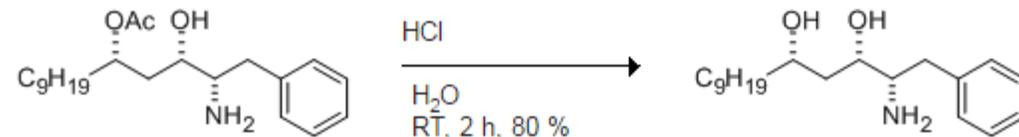
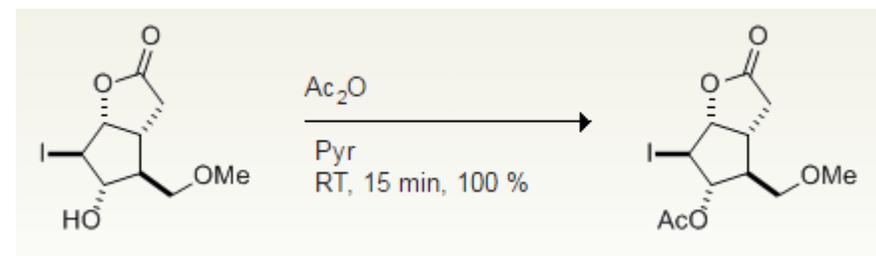


Esters :

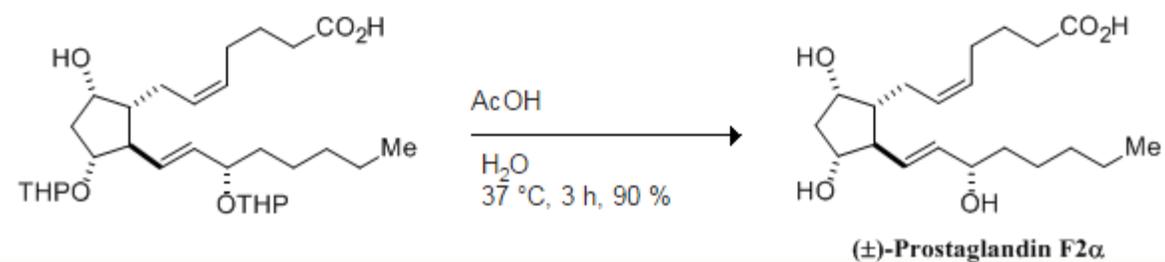
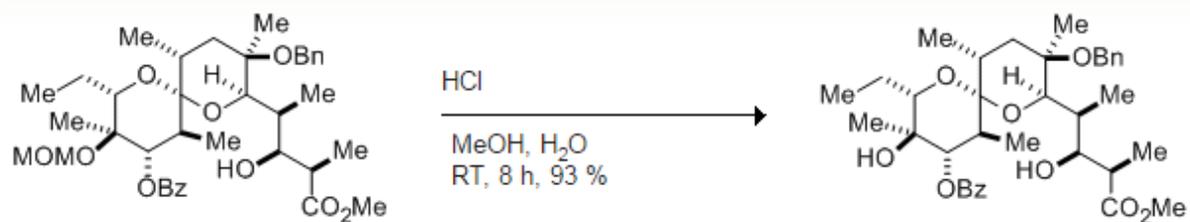
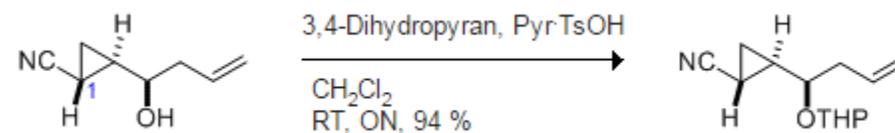
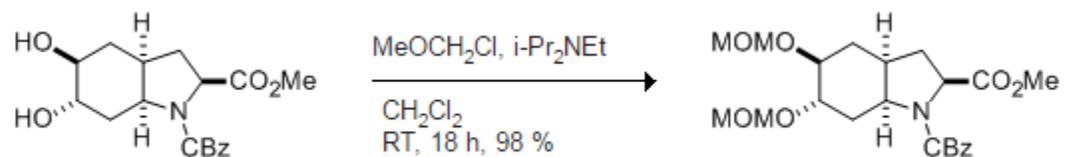
This step is from the synthesis of Paeoniflorigenin by Elias J. Corey. [Show me the full synthesis.](#)



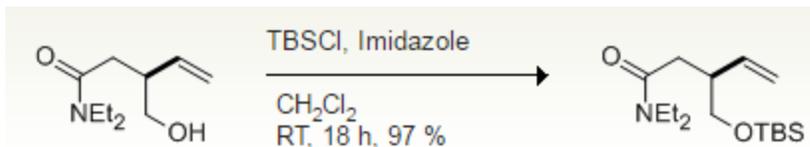
Ou HI



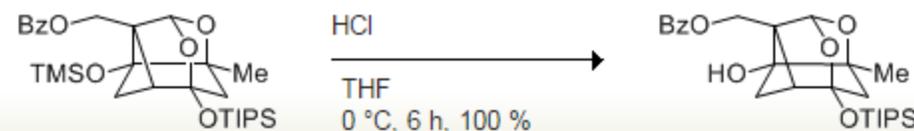
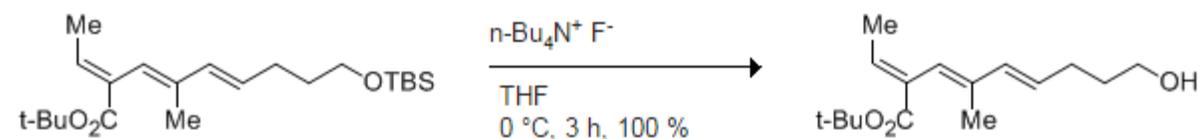
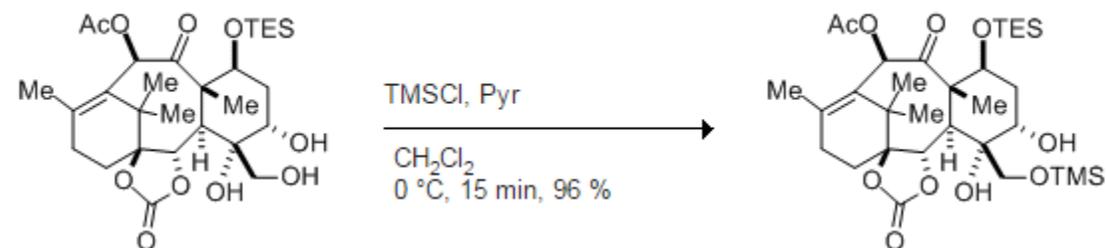
• Acétals :



• Ethers silylés :



This step is from the synthesis of Taxol by Kyriacos C. Nicolaou. [Show me the full synthesis.](#)



c) Protection des amines

- Diminuer acidité
- Enlever le caractère oxydable
- Diminuer nucléophilie de l'azote
- Protégés sous forme d'amide, de carbamate, ou d'imine plus substituée

Exemples

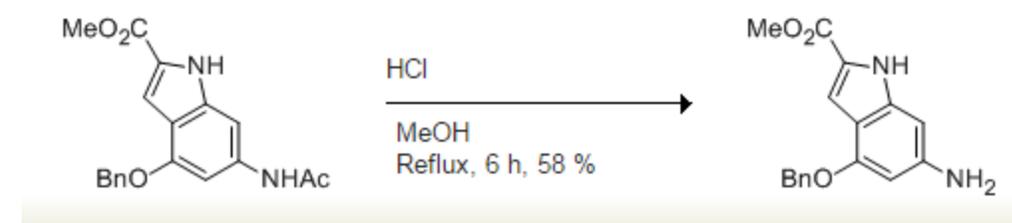
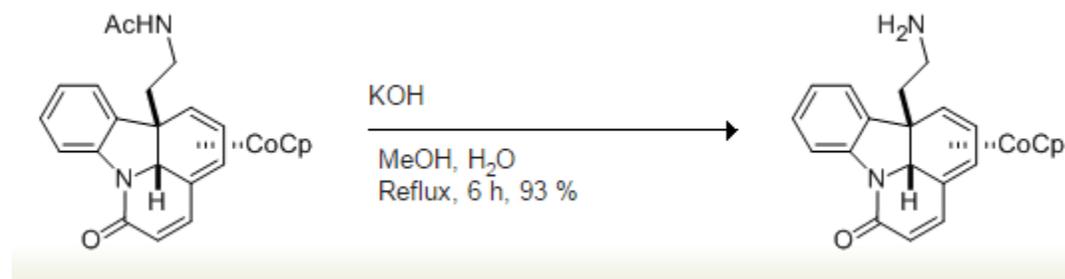
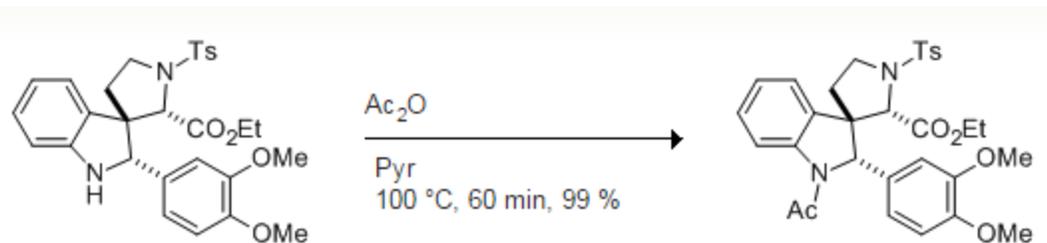
Amine plus substituée : benzylamine (Bn)

Amide : Acétamide

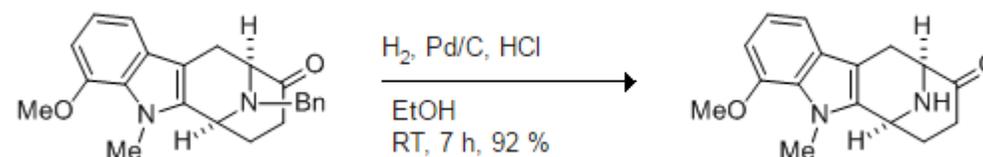
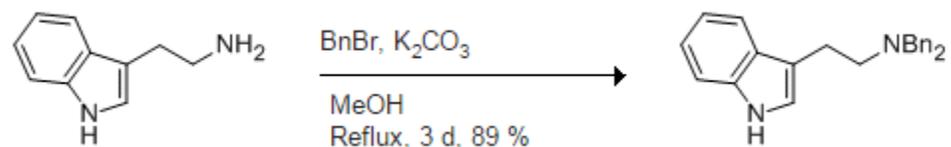
Carbamate : Boc, CBz, Fmoc

Imide : Phtalimide

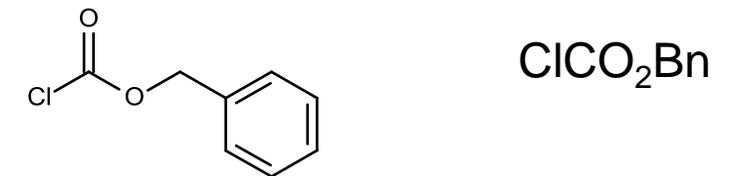
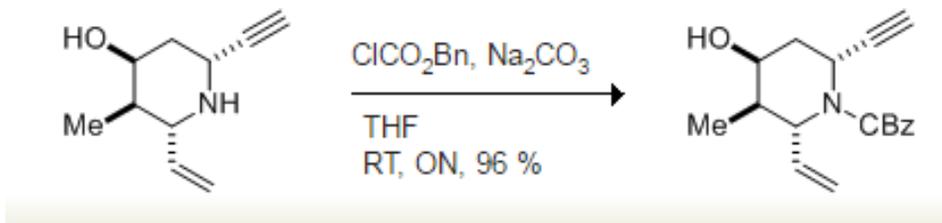
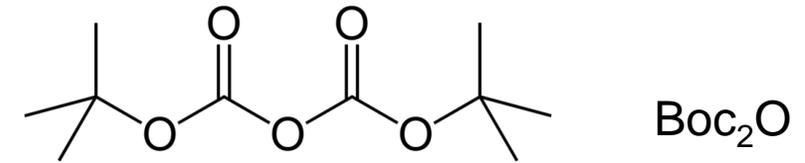
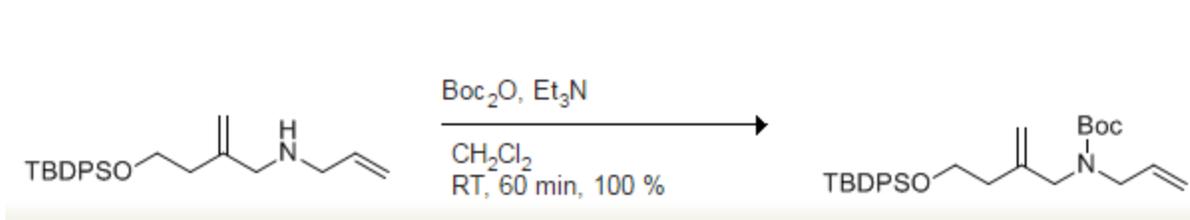
- Amides :



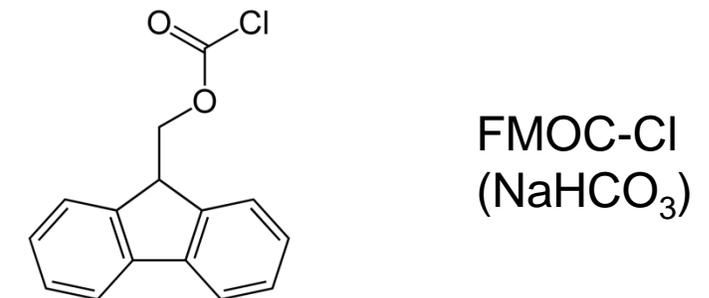
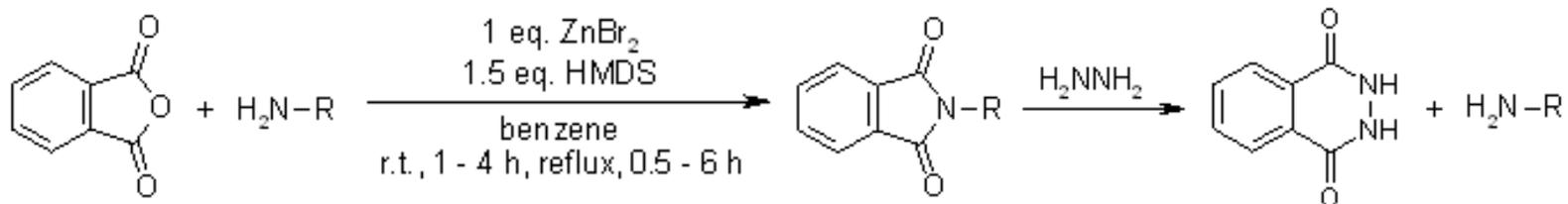
- Amines + substituées :



- Carbamate:



- Imides :



d) Protection des dérivés carbonylés et carboxylés

Dérivés carbonylés :

- Diminuer acidité du H en α
- Enlever le caractère réductible
- Diminuer nucléophilie de l'oxygène
- Diminuer l'électrophilie du carbone (pour éviter A_N)

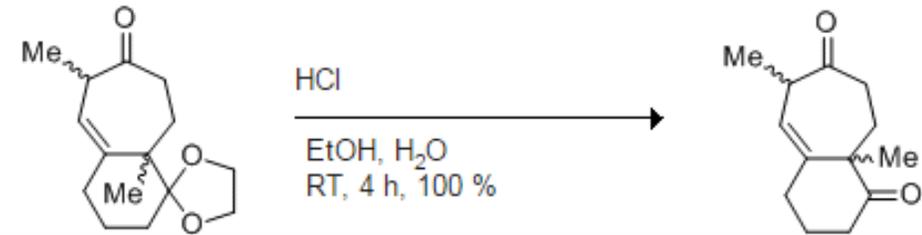
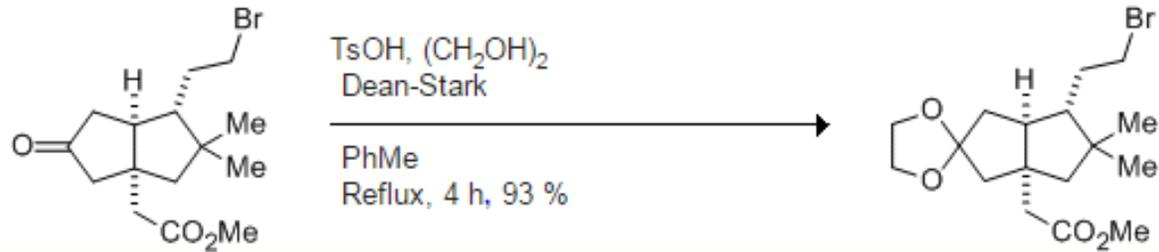
- Protections sous formes d'acétals ou de thioacétals (moins stables, mais déprotection plus spécifique)

Acides carboxyliques :

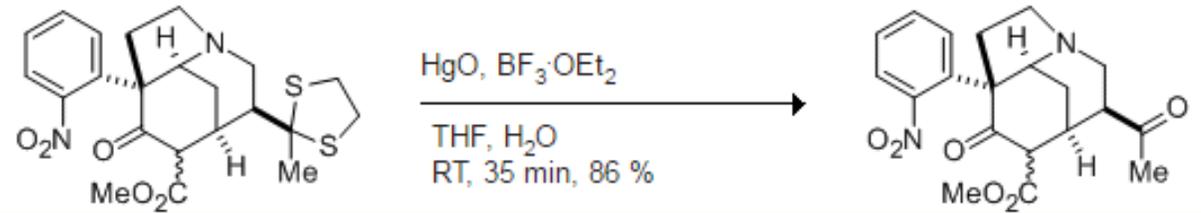
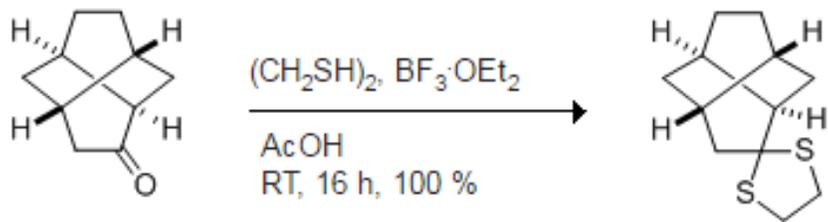
- Diminuer acidité du H
- Eviter la réduction en alcool

- Protection sous forme d'ester

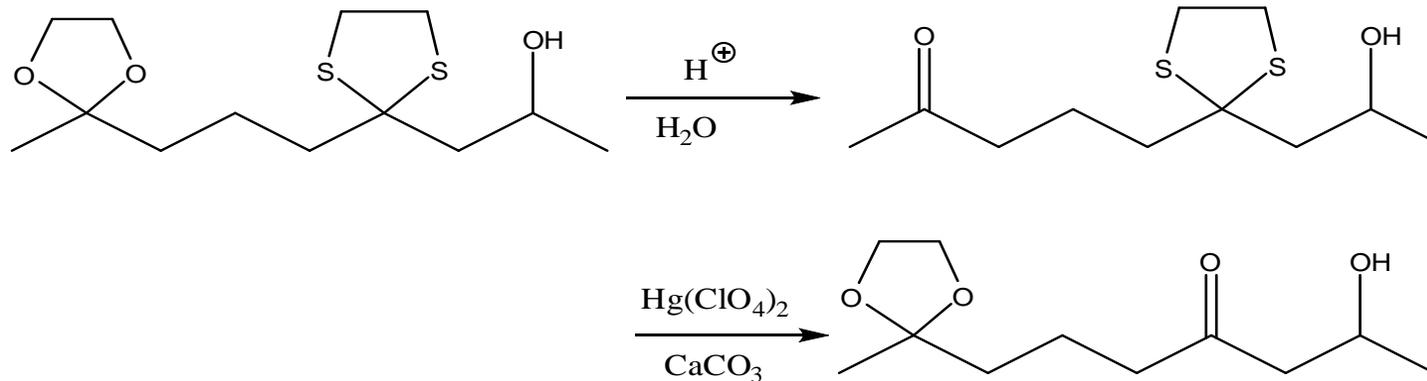
- Acétals cyclique (1,3-dioxolane):



- Thioacétal cyclique (1,3-dithiolane):

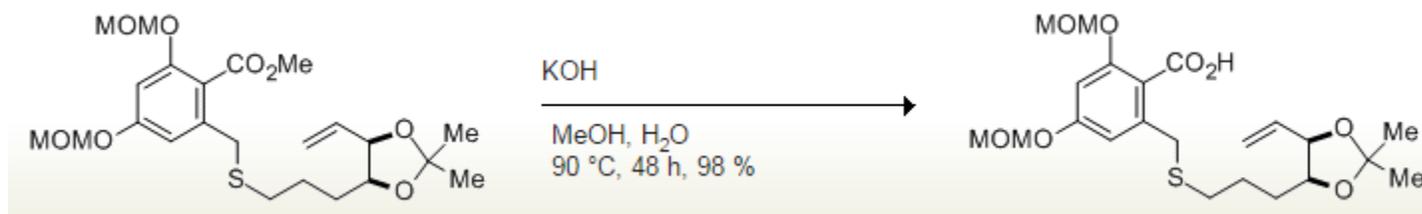
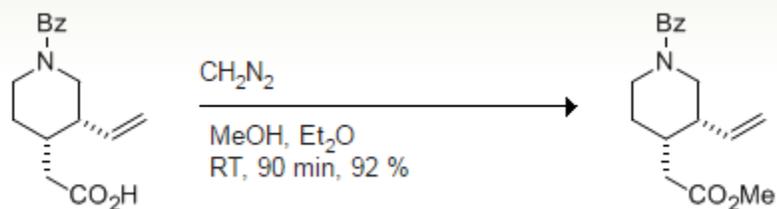


- Orthogonalité des groupes protecteurs :

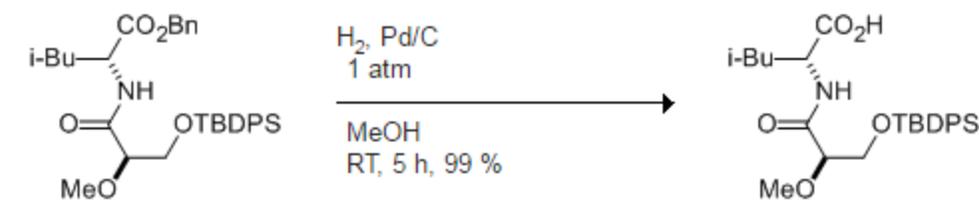
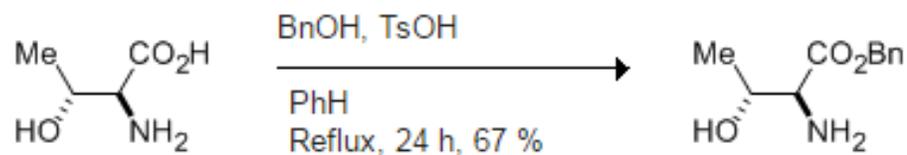


rendement 93%

- Ester méthylique:



- Ester benzylique :



II) Activation en synthèse organique

- Augmenter le caractère nucléophile
 - Alcynes vrais \rightarrow alcynures
 - Alcools \rightarrow alcoolates
 - Dérivés carbonylés \rightarrow énolates ou ènamines
- Augmenter le caractère électrophile
 - Activation électrophile des carbonylés (Brønsted ou Lewis)
 - Choisir le bon réactif : chlorure ou anhydride pour l'esterification plutôt que l'acide
- Augmenter le caractère nucléofuge (exemple du groupe OH)
 - Milieu acide : -OH devient OH_2^+
 - Passer par un tosylate : R-OTs (avec TsCl)



III) Application : synthèse peptidique

- Exemple de l'oxytocine
- Hormone peptidique intervenant dans le déclenchement de l'accouchement.

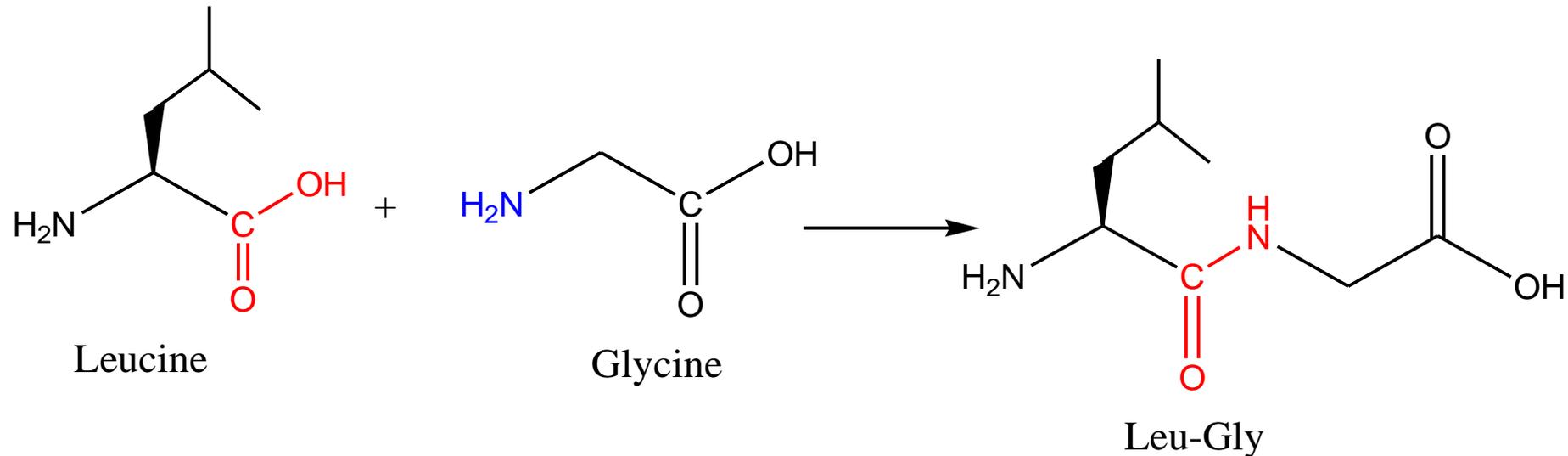
- Structure:



- On s'intéresse à la première étape : la synthèse du dipeptide **Leu-Gly**.

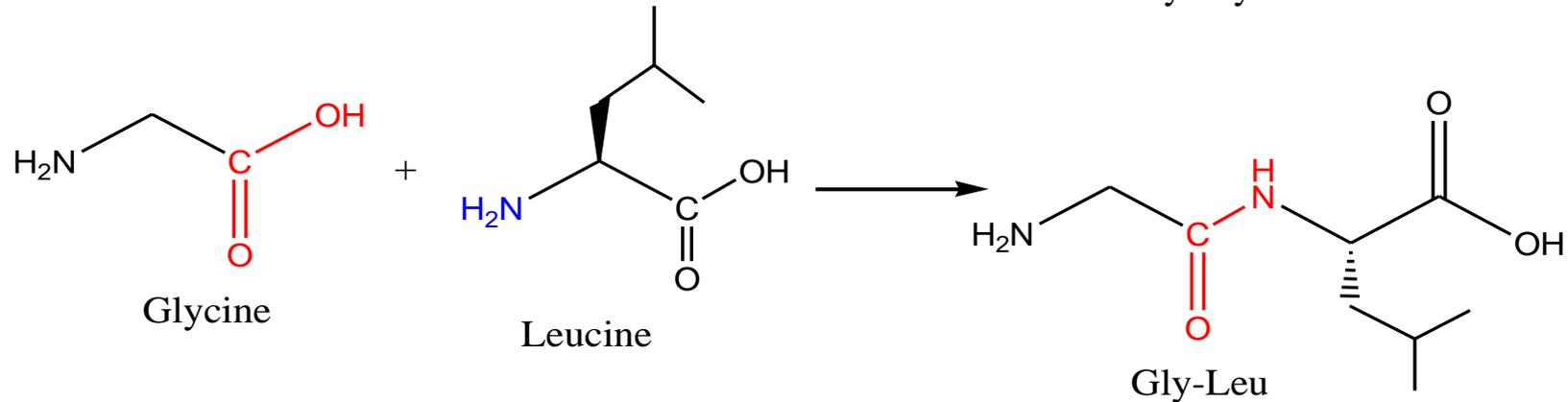
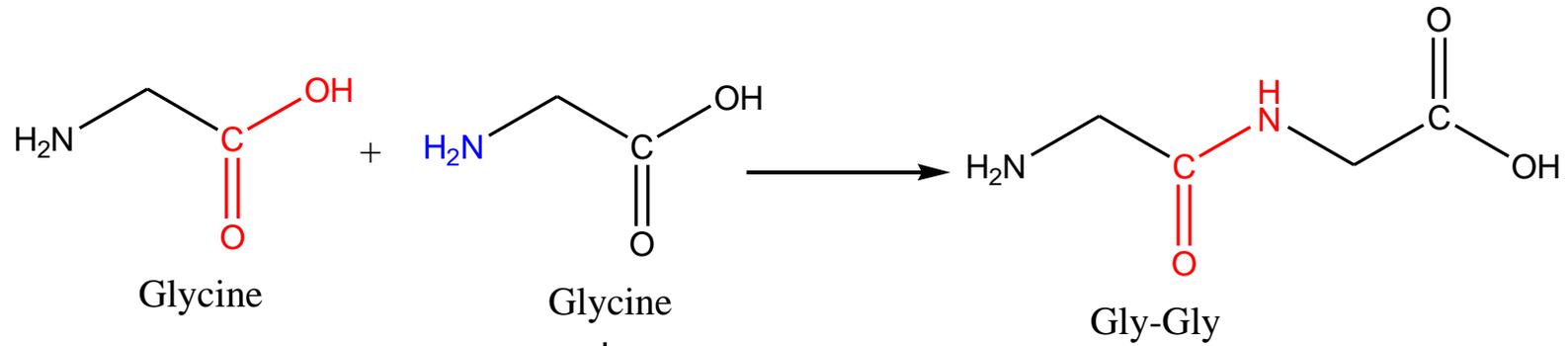
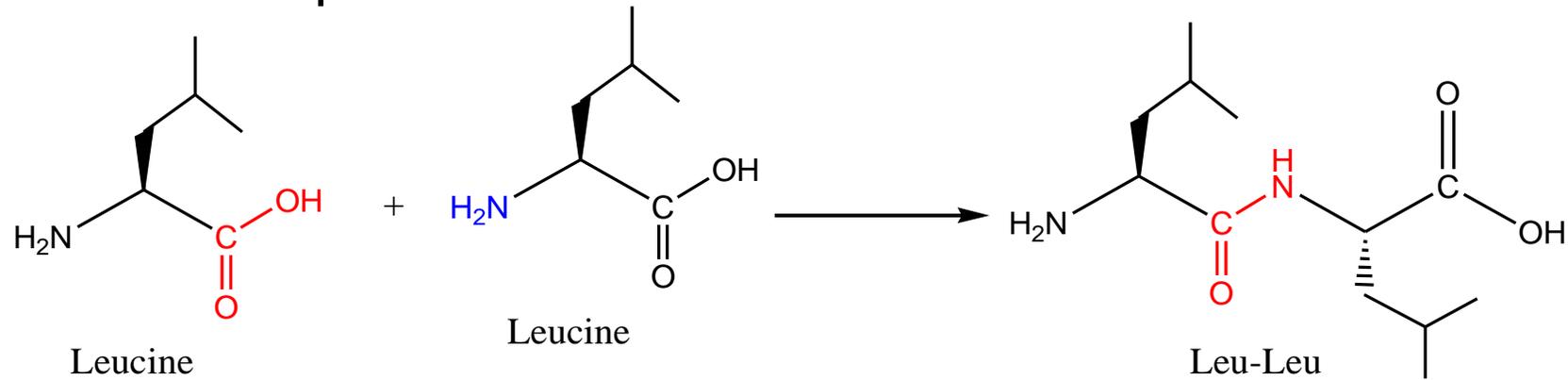
Présentation du problème

- On veut coupler ces deux acides aminés en utilisant le **groupement amino de la leucine** et le **groupement carboxyle de la glycine**:



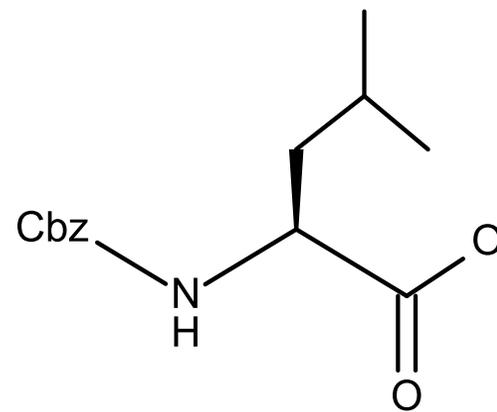
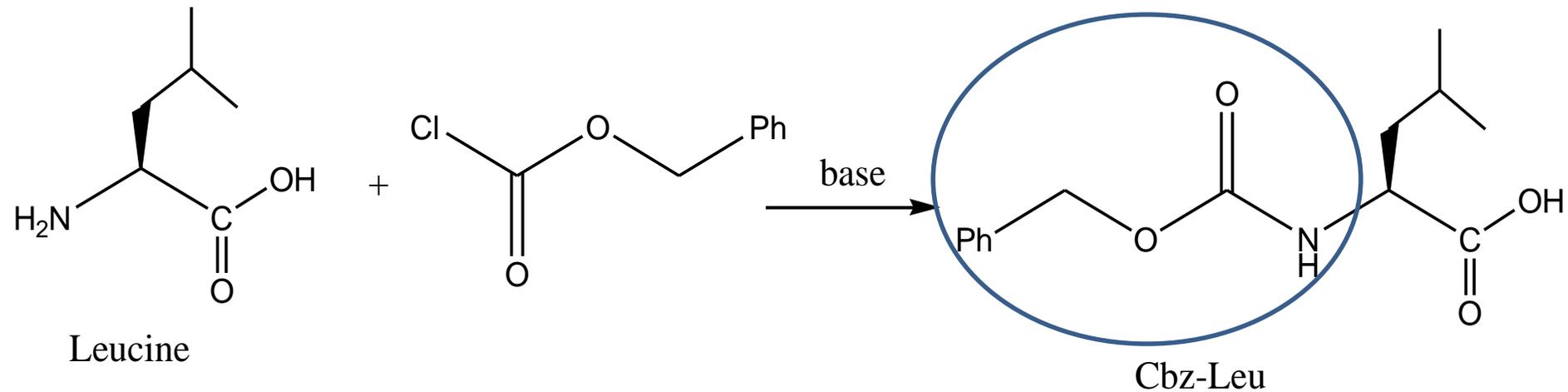
MAIS de nombreuses réactions parasites sont possibles

- Autres réactions possibles:

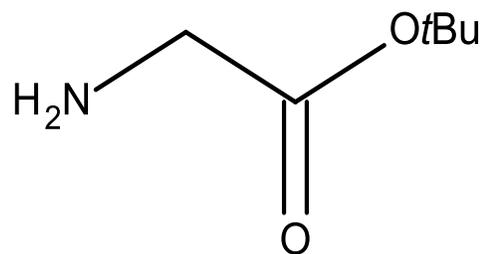
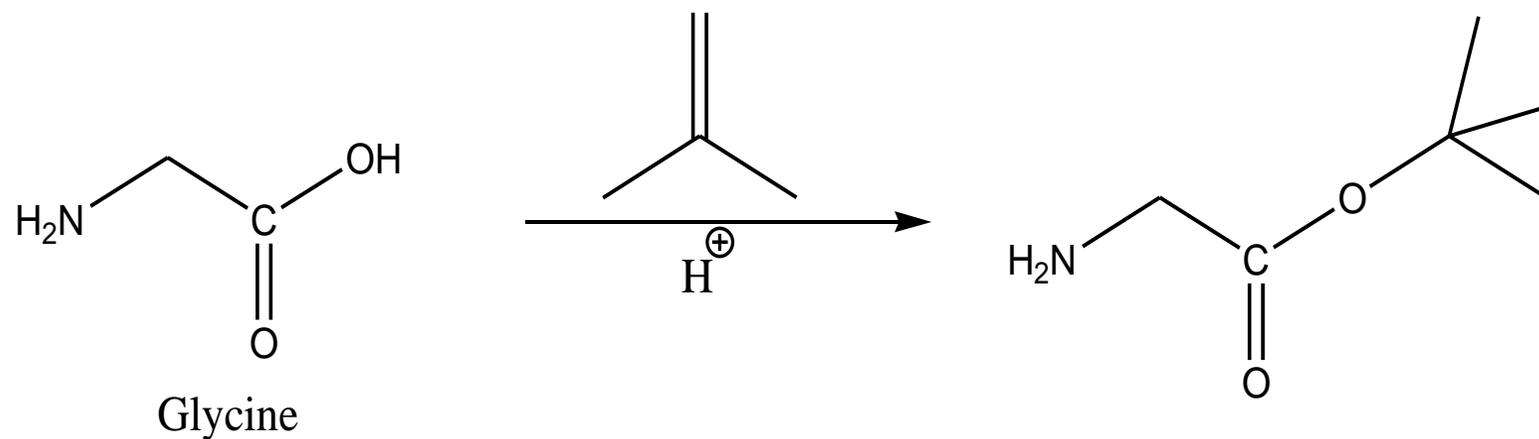


Il faut donc protéger la fonction amine de la leucine ainsi que la fonction acide carboxylique de la glycine avant de faire la réaction de couplage pour que celle-ci soit unique

- Protection de la fonction amine avec le groupement benzyloxycarbonyle (Cbz):
- Réaction de protection :

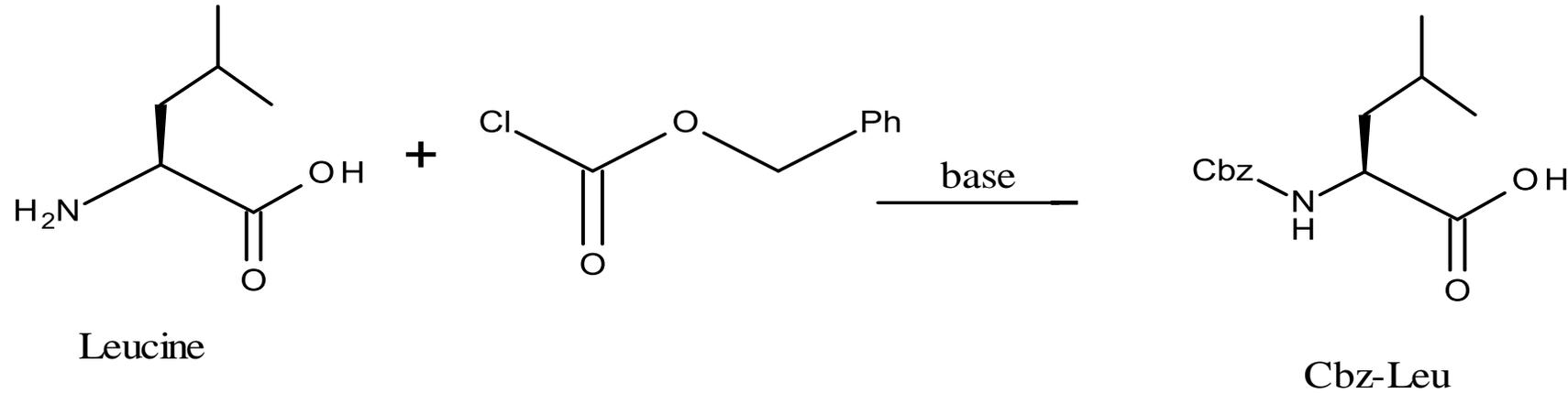


- La protection de la fonction acide se fait sous forme d'ester.
- Ici, obtention d'un ester terbutylique

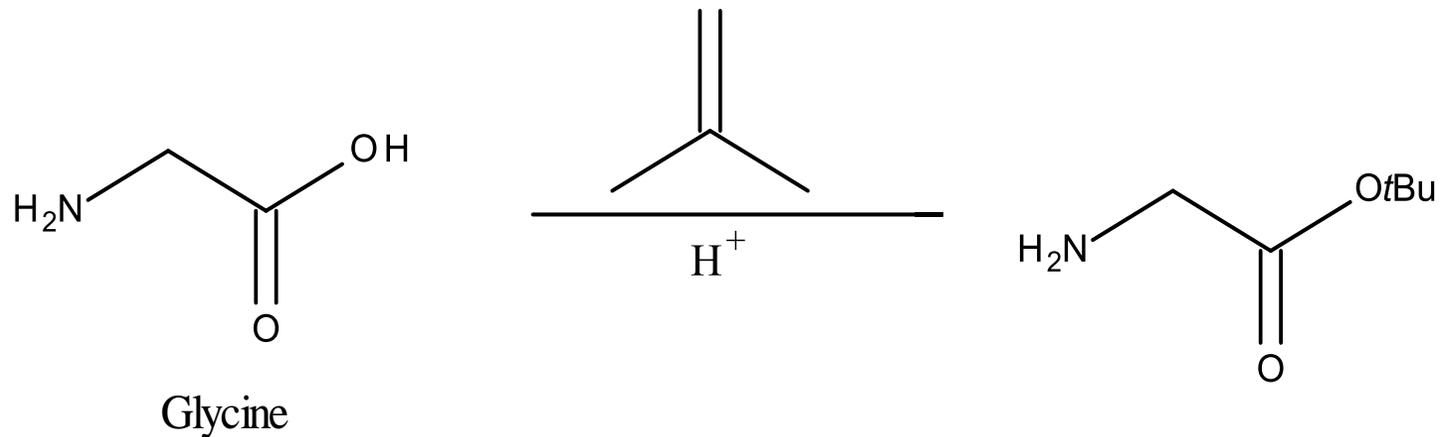


Séquence réactionnelle pour la synthèse du dipeptide Leu-Gly:

- Protection de la fonction amine de la leucine:

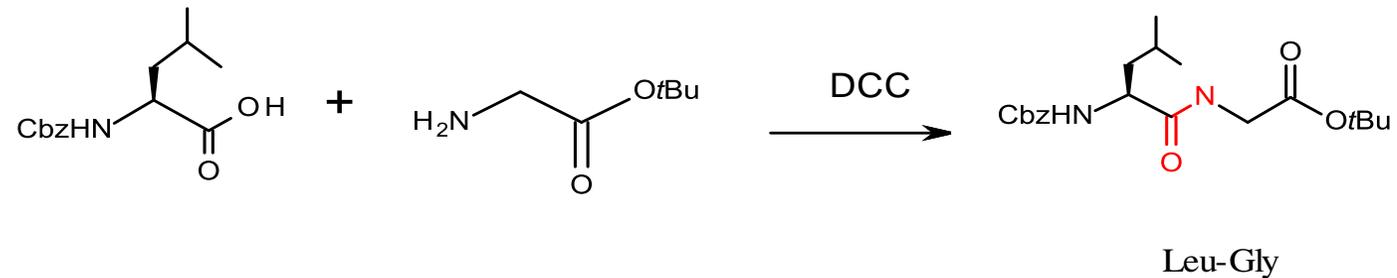


- Protection du groupement carboxyle de la glycine:

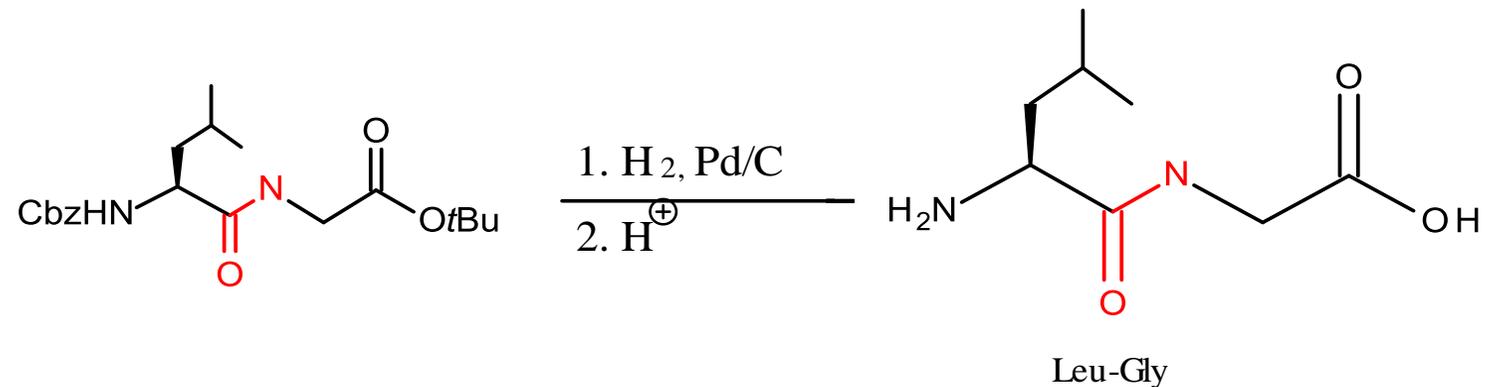


Séquence réactionnelle pour la synthèse du dipeptide Leu-Gly:

- Couplage des deux acides aminés

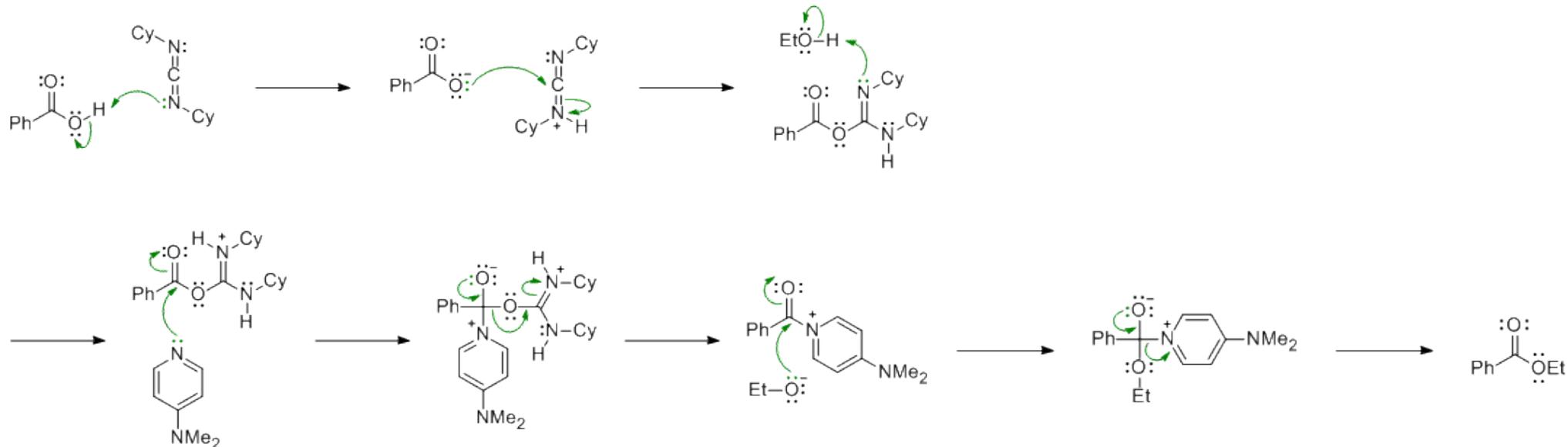
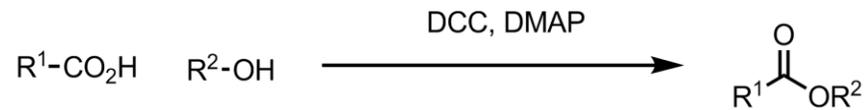


- Déprotection des différents groupements



• Remarques sur le DCC (**Di**Cyclohexyl**C**arbodiimide)

- Utilisé comme agent activant : réagit avec les acides carboxyliques
- Estérification (de Steglich) / Amidification
- Conditions douces
- Réactions de protection + synthèse peptidique



CO 15 – Stratégie de synthèse

Introduction

I) Protection / Déprotection

Alcools, amines, acides carboxyliques, dérivés carbonylés

II) Activation

Augmentation de la nucléophilie, de l'électrophilie, du caractère nucléofuge

III) Un exemple : synthèse de peptides en phase solide

Séquence de protection / activation / couplage/ déprotection

IV) Créations de liaison en chimie organique

Récapitulatif des réactions permettant de créer des liaisons CC, CO, CN, etc.