

# Stratégie en Synthèse

M2 Recherche Chimie Organique

Université Paris-Saclay

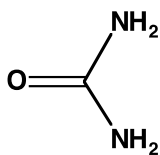
Année 2023-2024

Première Partie

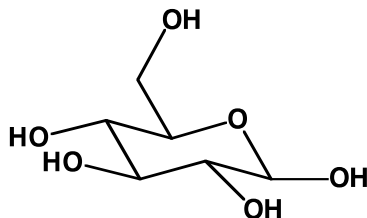
# Introduction et Historique

# Stratégie en Synthèse: Introduction et Historique

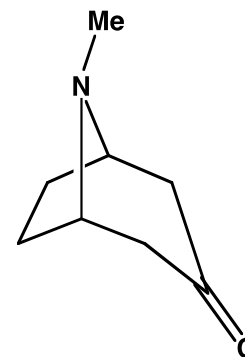
## Historique de la synthèse: quelques étapes importantes



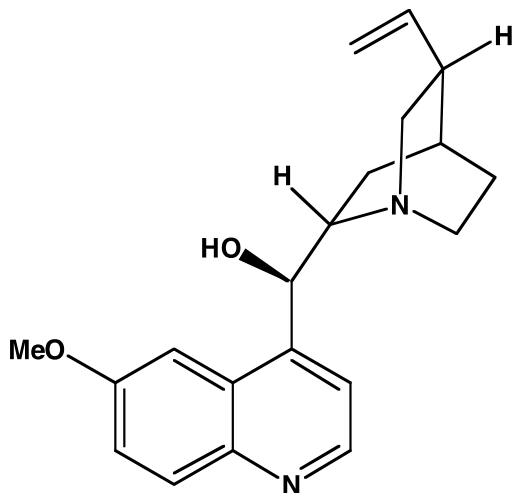
Urée (1828)



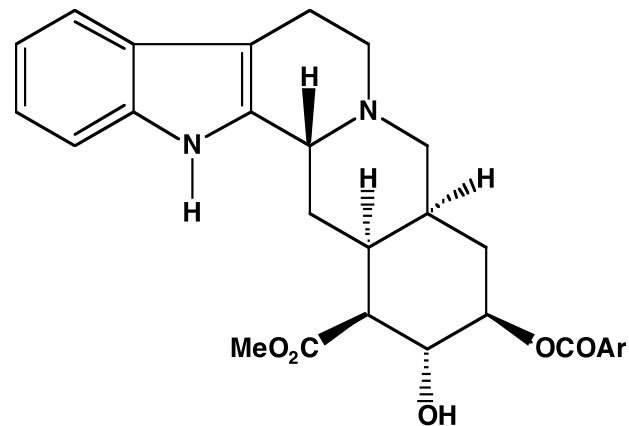
Glucose (1890)



Tropinone (1917)



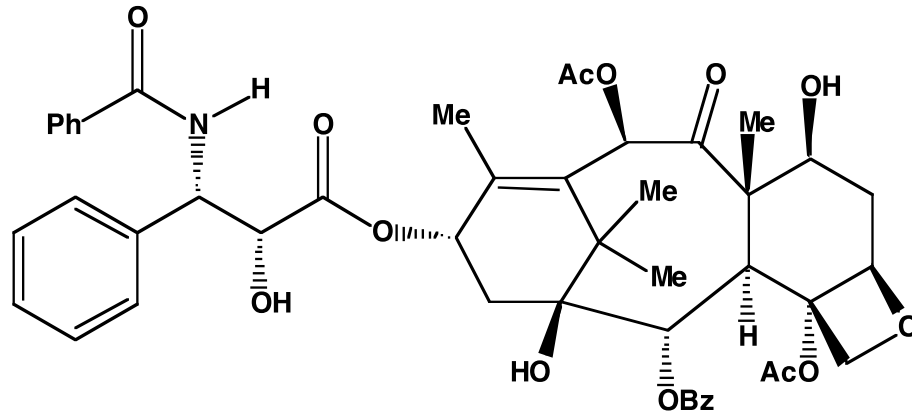
Quinine (1944)



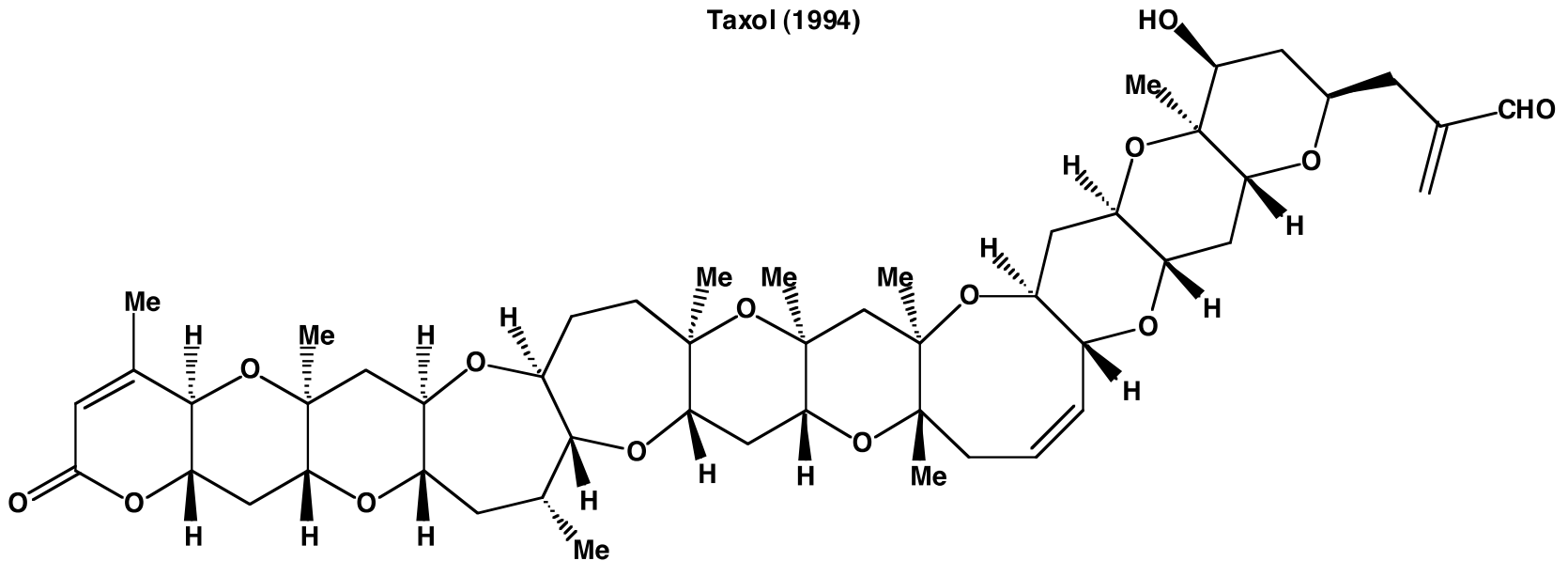
Résérpine (1958)

# Stratégie en Synthèse: Introduction et Historique

Quelques exemples de synthèses modernes



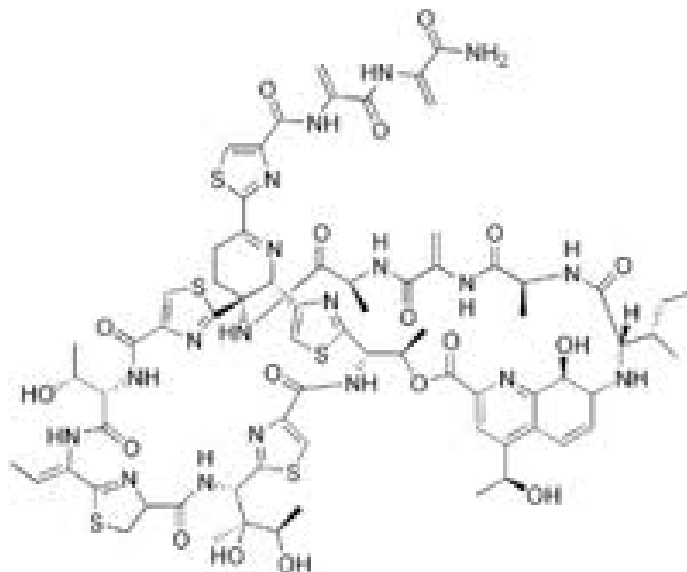
Taxol (1994)



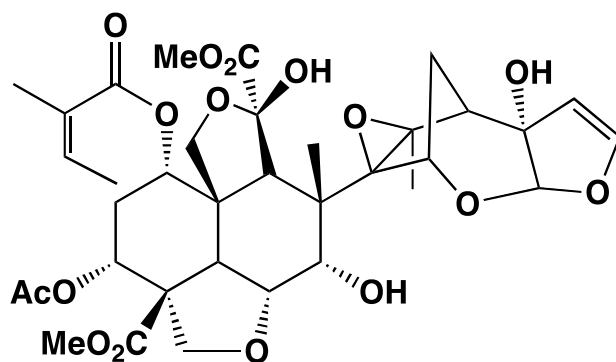
Brévétoxine (1995)

# Stratégie en Synthèse: Introduction et Historique

## Quelques exemples de synthèses modernes



**Thiostrepton (2005)**



**Azadirachtine (2007)**

# Stratégie en Synthèse: Introduction et Historique

---

Synthèses Totales de Substances Naturelles: quelle utilité?  
Le chimiste peut-il lutter avec la nature en termes d'efficacité,  
de rapidité ou de variété?

## Contributions importantes de la synthèse organique:

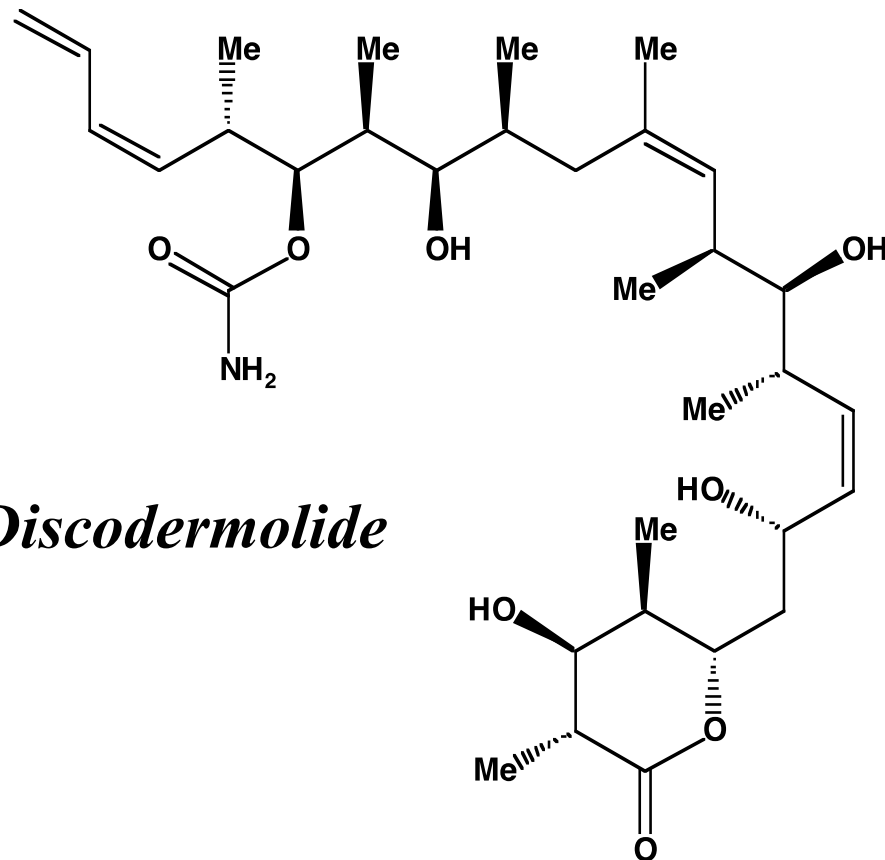
*\*Synthétiser des substances naturelles dont l'abondance naturelle est très limitée (produits d'origine marine)*

*\*Confirmer ou corriger des structures proposées par des moyens Analytiques*

*\*Permettre l'étude structure-activité en préparant des analogues structuraux d'une substance naturelle*

# Stratégie en Synthèse: Introduction et Historique

Molécules d'abondance limitée:



*Discodermolide*

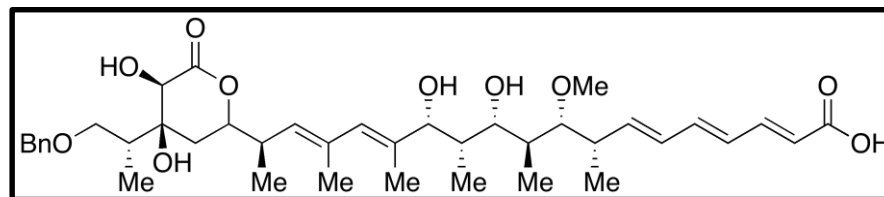
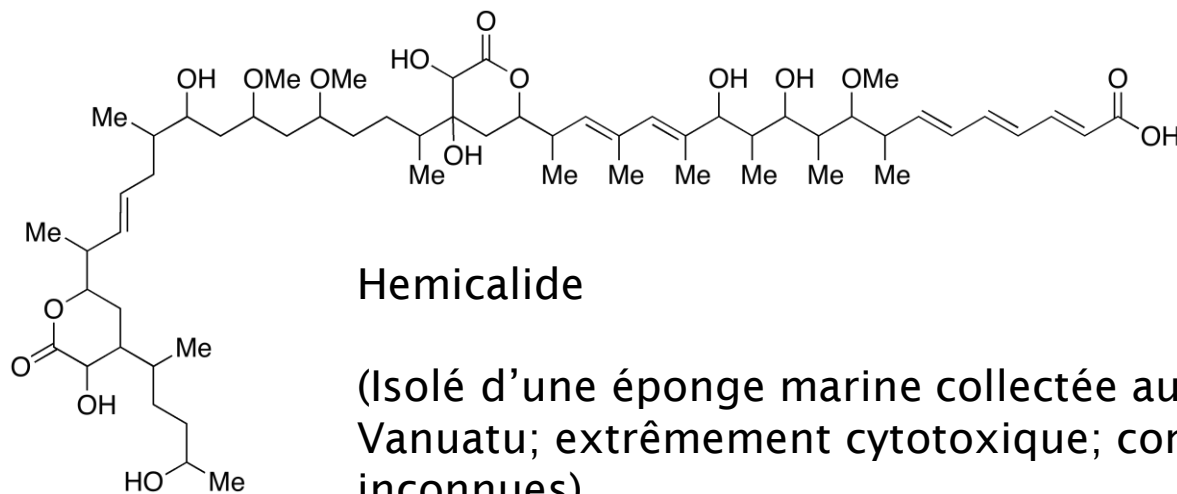
Extraite de *Discodermia Dissoluta* (*J. Org. Chem*, 1991, 1346)

Rendement: 0.002% (quelques milligrammes!)

Activité potentiellement antitumorale très intéressante

# Stratégie en Synthèse: Introduction et Historique

Confirmation ou correction de structure par synthèse totale

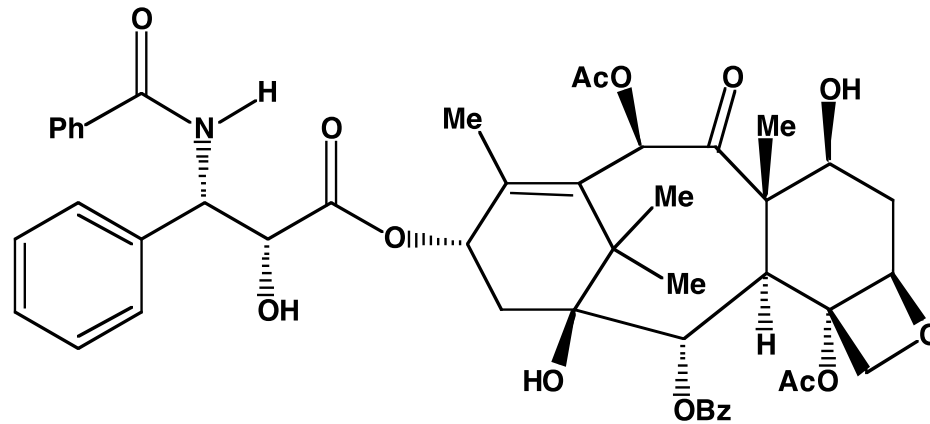


Fragment C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> obtenu par synthèse; configurations conformes au produit naturel (RMN); *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 855

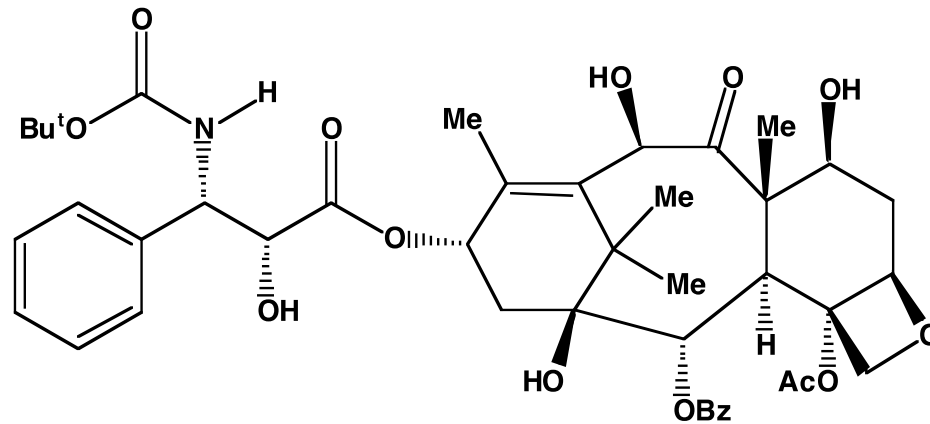


# Stratégie en Synthèse: Introduction et Historique

Synthèses d'Analogues (hémisynthèse du Taxotère):



Taxol (naturel)



Taxotère (analogue)

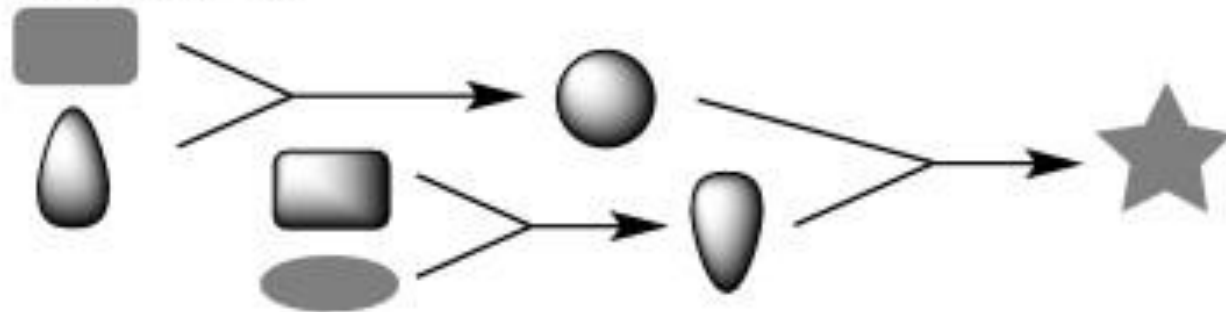
# Stratégie en Synthèse: Introduction et Historique

Choix de la stratégie de synthèse: synthèse linéaire et synthèse convergente

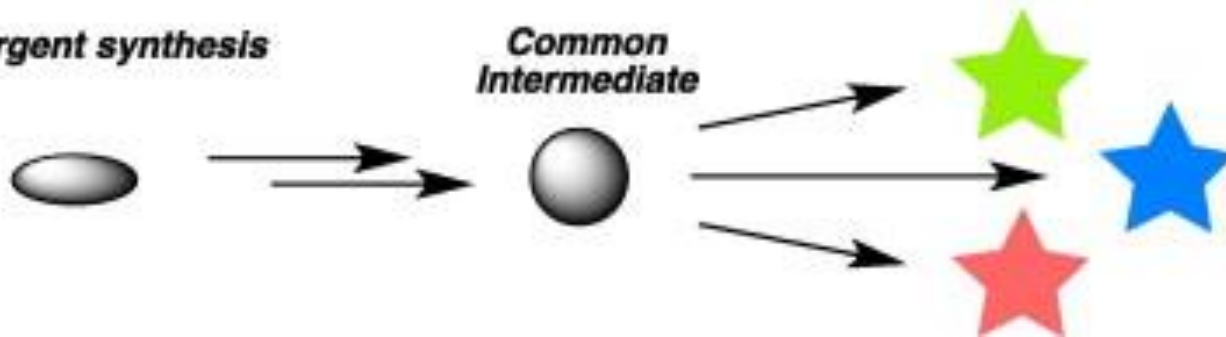
*linear synthesis*



*convergent synthesis*



*divergent synthesis*



# Stratégie en Synthèse: Introduction et Historique

---

L'approche convergente est plus avantageuse que l'approche linéaire:

- moins d'étapes de synthèse
- meilleurs rendements globaux
- meilleure flexibilité dans la synthèse

Une approche convergente pour une synthèse totale consiste donc à découper la molécules en divers fragments; ces fragments sont préparés séparément et associés. Les réactions permettant le couplage des fragments est généralement une réaction simple. Suivant le type de structure, les molécules cibles se prêtent plus ou moins bien à l'utilisation d'un schéma convergent.

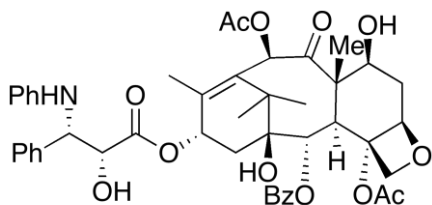
# L'Analyse Rétrosynthétique

## *Qu'est ce que la rétrosynthèse ?*

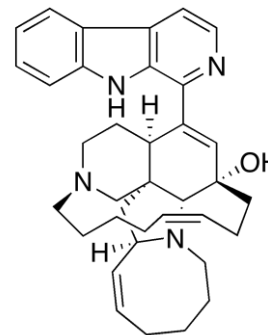
- La rétrosynthèse est directement liée à la planification de la synthèse totale d'une molécule déterminée.
- La rétrosynthèse est indissociable de la synthèse.
- L'analyse rétrosynthétique, prélude à la rétrosynthèse, consiste à analyser les caractéristiques structurales et fonctionnelles d'une molécule afin d'en planifier la synthèse.

# Analyse Rétrosynthétique

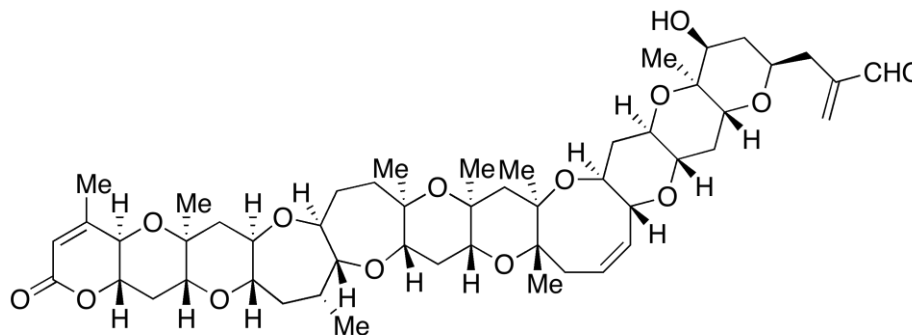
Synthèse totale de substances naturelles: quelques exemples significatifs:



Taxol (1994)



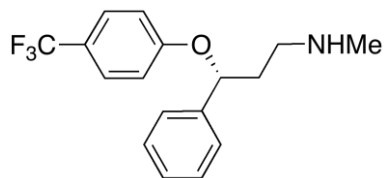
Manzamine A (1999)



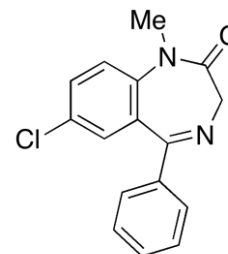
Brevétoxine (1995)

# Analyse Rétrosynthétique

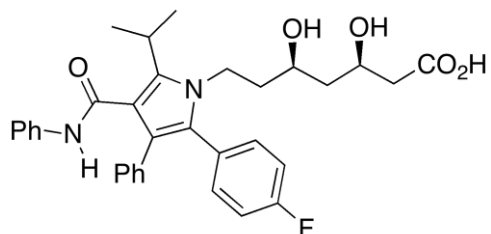
Quelques exemples de principes actifs de médicaments:



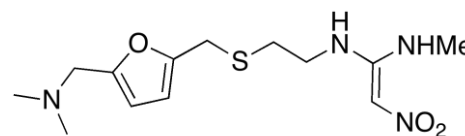
Prozac (antidépresseur)



Valium (anxiolytique)



Artorvastatine (anticholestérol)



Zantac (antiulcéreux)

# Analyse Rétrosynthétique

---

## La synthèse totale: objectifs et stratégies

### Synthèse totale:

Construction d'une molécule complexe à partir de substrats de départ simples et avec le minimum d'étapes ou d'opérations de synthèse

### Substrats de départ:

- Composés accessibles commercialement et de structure simple (moins de 6 carbones): dérivés aromatiques simples (mono- ou disubstitués), composés aliphatiques possédant une ou deux fonctions chimiques.
- Composés issus du fonds chiral: sucres, acides aminés, terpène simples etc.

### Critères pour une « bonne voie de synthèse »:

- Nombre d'étapes minimal
- Convergence
- Substrats de départ accessibles et bon marché
- Flexibilité
- Généralité



# Analyse Rétrosynthétique

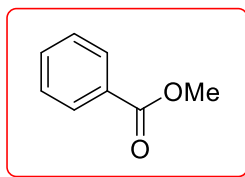
---

## Synthèse et rétrosynthèse: définitions et vocabulaire

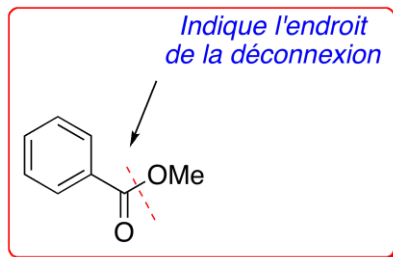
- Molécule-cible**: molécule à synthétiser (généralement un composé bioactif).
- Analyse rétrosynthétique**: principe consistant à découper une *molécule-cible* en substrats de départ potentiels par la rupture de *liaisons chimiques* qui seront constituées lors de la synthèse effective.
- Déconnexion**: coupure virtuelle d'une liaison chimique pour découper la molécule en fragments plus simples, qui seront eux-mêmes découpés de la même manière. La déconnexion est l'inverse d'une réaction chimique.
- Réactif**: composé qui réagit sur un substrat pour effectuer une transformation chimique donnée pendant la synthèse.
- Synthon**: un fragment « virtuel » (généralement un ion ou radical) produit par une *déconnexion*.
- Equivalent synthétique**: réactif réel correspondant au *synthon*.

# Analyse Rétrosynthétique

Exemple: synthèse du benzoate de méthyle (*molécule-cible*)



Analyse: *l'analyse rétrosynthétique* montre que la *déconnexion* la plus évidente se fait par rupture de l'ester:

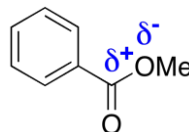


On matérialise par un trait le lieu de la déconnexion

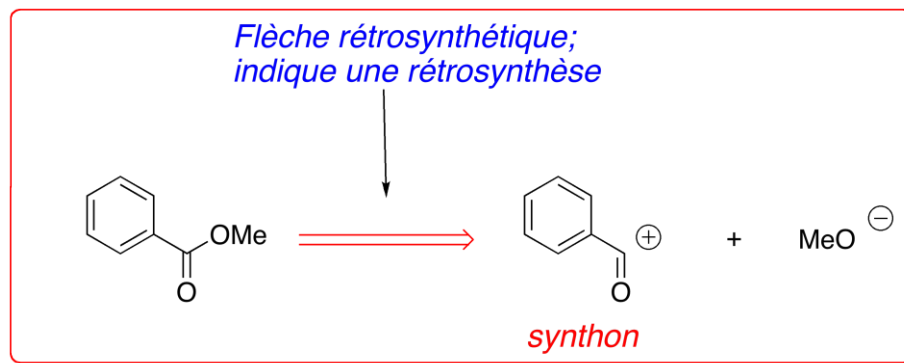
# Analyse Rétrosynthétique

Exemple: synthèse du benzoate de méthyle (suite)

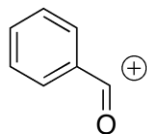
Analyse des charges:



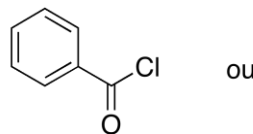
Déconnexion:



Quel(s) équivalent(s) synthétique(s) correspond(ent) au *synthon* obtenu par *déconnexion*?

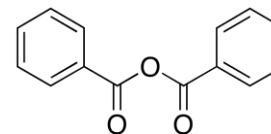


*synthon*



*équivalent synthétique*

ou



*équivalent synthétique*

# Analyse Rétrosynthétique

---

## Synthèse et rétrosynthèse: procédure

Etape n° 1 - Sélection d'une molécule-cible appropriée

Etape n° 2 - Analyse rétrosynthétique complète

Etape n° 3 - Planification de la synthèse (choix des réactifs, protections, etc..)

Etape n° 4: Réalisation de la synthèse

En cas d'échec, revenir à l'étape précédente, sinon à l'étape n° 2

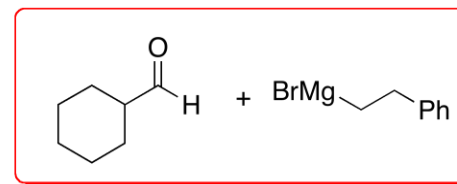
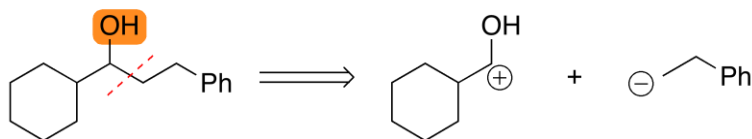
Etape n° 5: Optimisation: synthèse de seconde génération, génération d'analogues

# Analyse Rétrosynthétique

## Quelques exemples de déconnexions simples

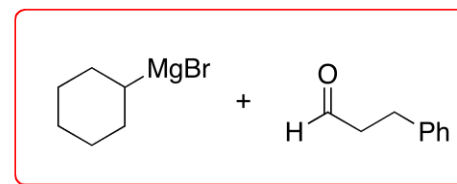
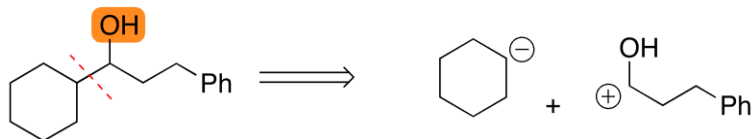
### SYNTHONS

### EQUIVALENTS SYNTHETIQUES

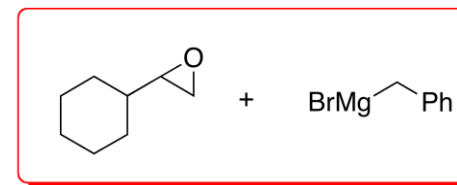
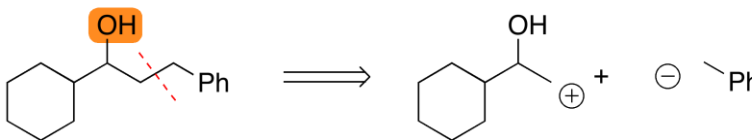


*réaction chimique: addition d'un organométallique sur un aldéhyde*

*mais.....*



*ou....*



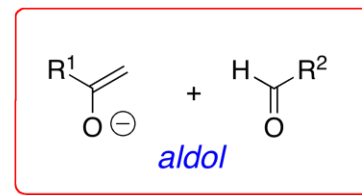
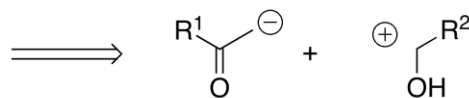
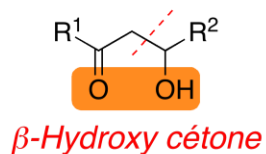
*réaction chimique: ouverture d'un époxyde par un organométallique*

On part de la fonction chimique (ici hydroxyle secondaire). Le choix de la rétrosynthèse se fera en fonction de la disponibilité des substrats de départ

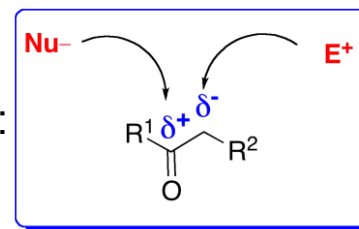
# Analyse Rétrosynthétique

## Analyse rétrosynthétique de quelques systèmes simples

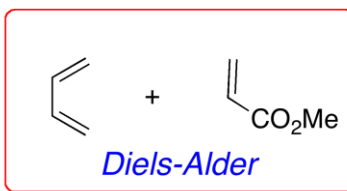
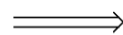
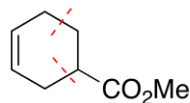
Aldol:



Réactivité générale des carbonyles:



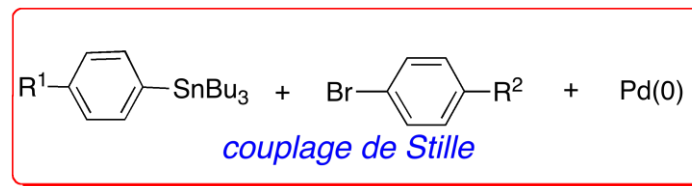
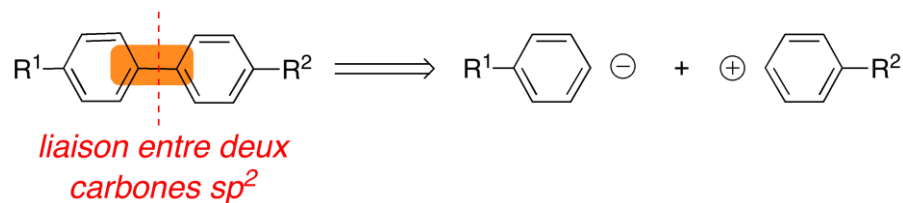
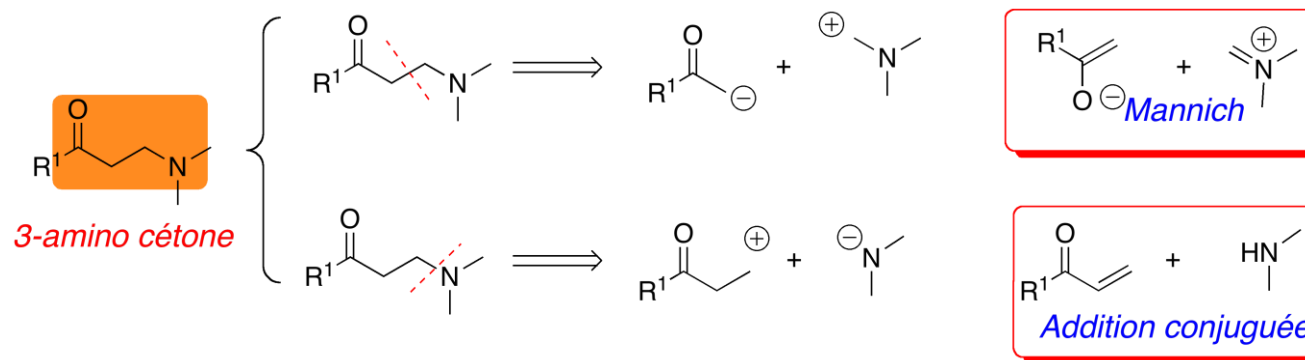
Diels-Alder:



Réaction non polaire: pas de synthon. Double déconnexion.  
Toujours penser à la réaction de Diels-Alder quand on a un cyclohexène

# Analyse Rétrosynthétique

## Analyse rétrosynthétique de quelques systèmes simples (suite)



# Analyse Rétrosynthétique

---

## Analyse rétrosynthétique de quelques systèmes simples: Conclusions

- Les déconnexions doivent conduire à des synthons « logiques », correspondant à la réactivité (nucléophile ou électrophiles) des équivalents synthétiques.
- Certaines déconnexions sont simples (une liaison rompue), d'autres impliquent la rupture simultanée de deux liaisons (ex: réaction de Diels-Alder).
- Certaines déconnexions impliquent la rupture d'une liaison carbone-hétéroatome, d'autres la rupture d'une liaison carbone-carbone (à privilégier).

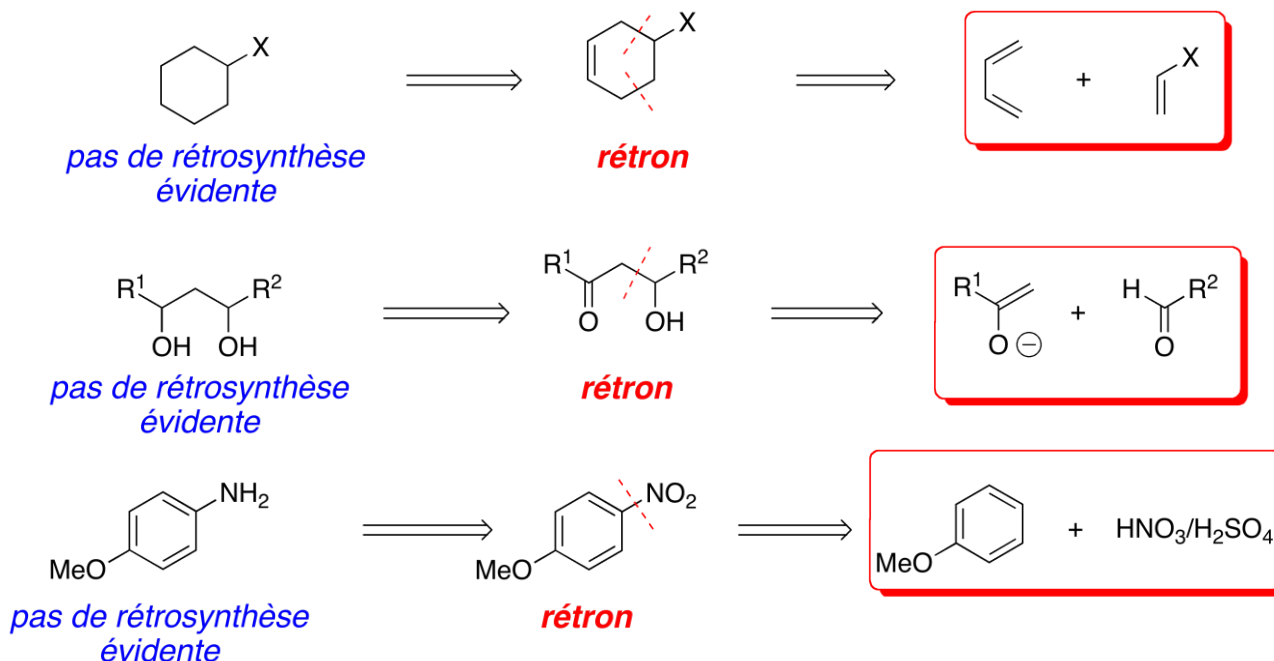


# Analyse Rétrosynthétique

## Synthons et Rétrons

Qu'est ce qu'un rétron?

Un **rétron** est une structure proche de la molécule-cible (accessible en une opération simple) et qui permet de démarrer une analyse rétrosynthétique



Dans de nombreuses rétrosynthèses,  
la première opération consiste à « chercher le rétron »

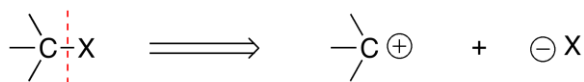
# Analyse Rétrosynthétique

---

## Principaux types de déconnexion en rétrosynthèse

La déconnexion C-X (liaison carbone-hétéroatome: oxygènes, azote, soufre)

Ce type de déconnexion est directement lié à *l'interconversion de fonctions chimiques*.



La déconnexion C-C (liaison carbone-carbone simple ou multiple)

La formation de liaisons carbone-carbone est le pivot de la synthèse organique

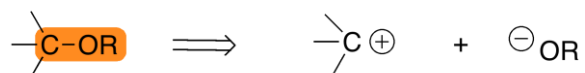
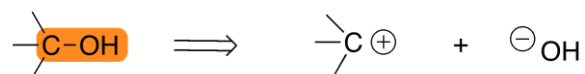


# Analyse Rétrosynthétique

## La déconnexion C-X

La déconnexion C-X simple (une seule liaison rompue)

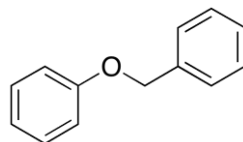
Dérivés hydroxylés (alcools et éthers)



*réaction de Williamson*

Pour une réaction de Williamson, toutes les déconnexions ne sont pas équivalentes: il faut vérifier l'accessibilité et la réactivité de chacun des synthons.

Ex:



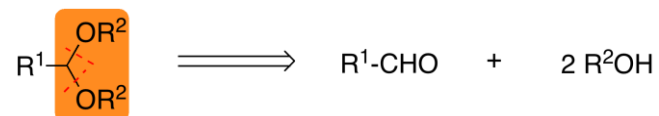
# Analyse Rétrosynthétique

---

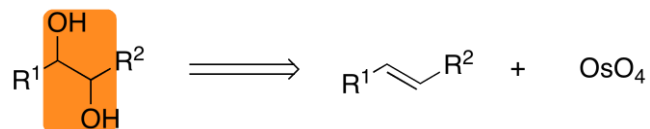
## La déconnexion C-X

La déconnexion C-O double (deux liaisons rompues)

Acétals



Diols-1,2

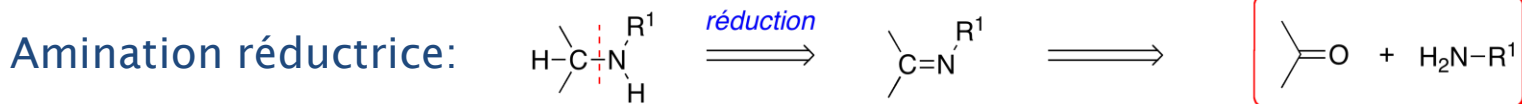
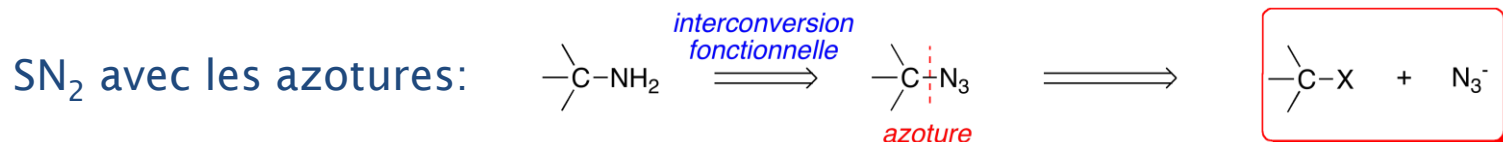
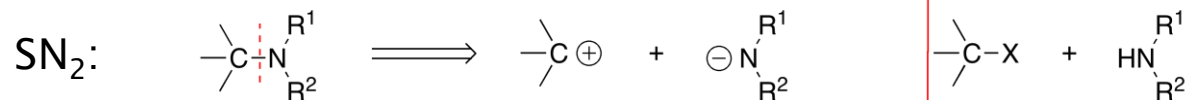


# Analyse Rétrosynthétique

## La déconnexion C-N

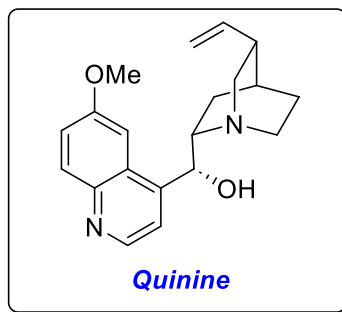
La déconnexion C-N simple

Il y a de nombreuses façons d'introduire un azote dans une molécule; la  $S_N2$  avec l'ammoniac ou avec une amine n'est pas toujours la meilleure (polyalkylation, compétition  $S_N2$ /élimination, problèmes de configurations absolues)

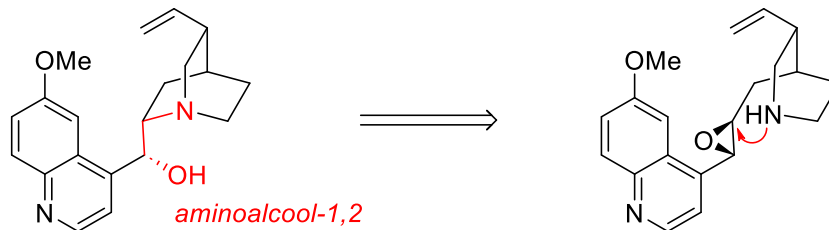


# Analyse Rétrosynthétique

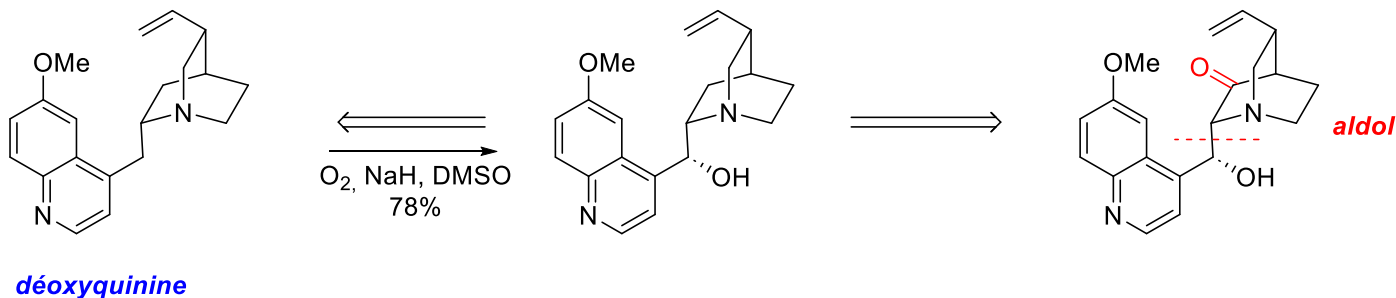
## Application: synthèse totale de la quinine



Rétrosynthèse sans rétron:



Rétrons possibles:



*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 706

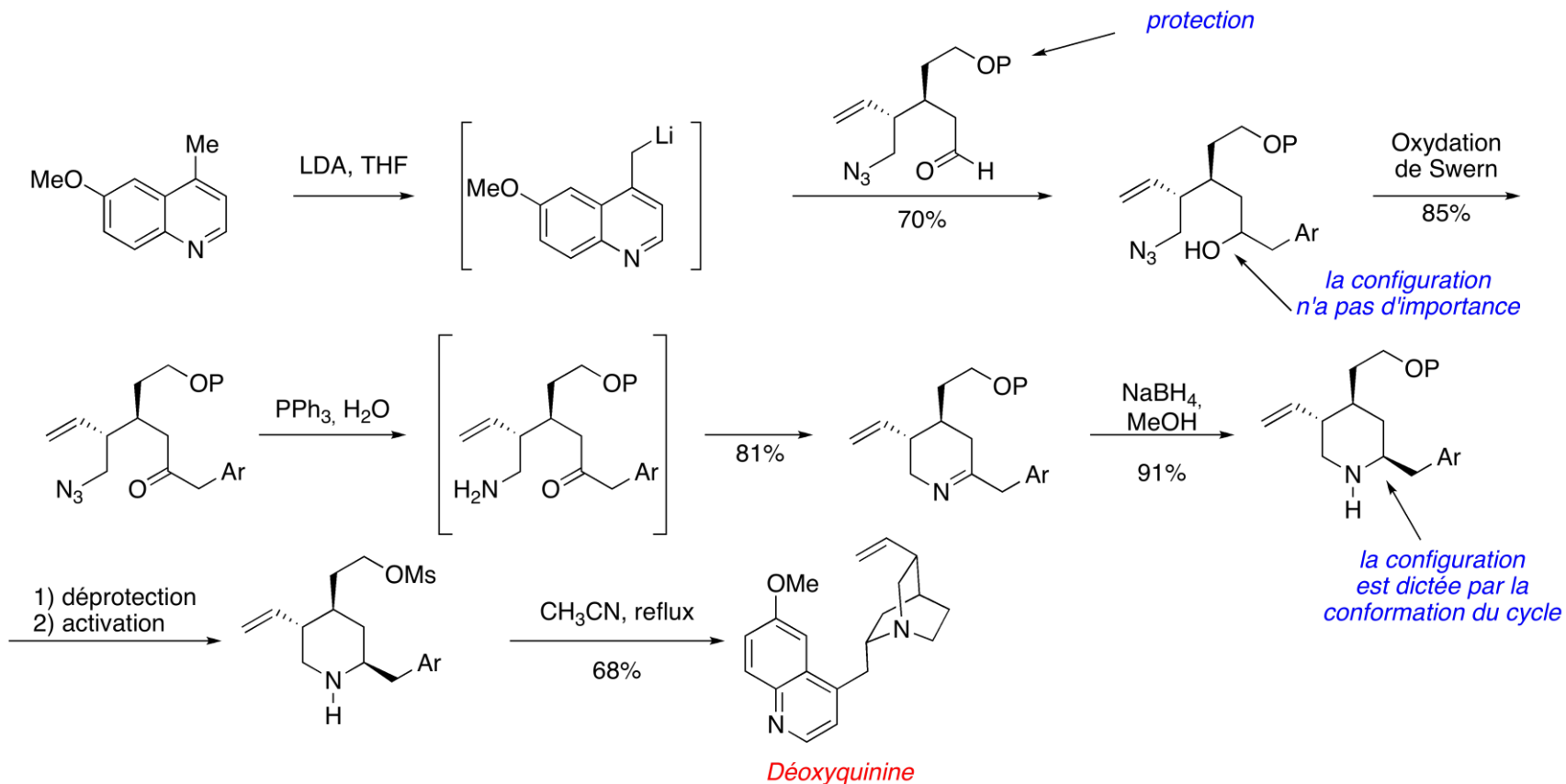
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10737



# Analyse Rétrosynthétique

## Application: synthèse totale de la quinine

Synthèse:

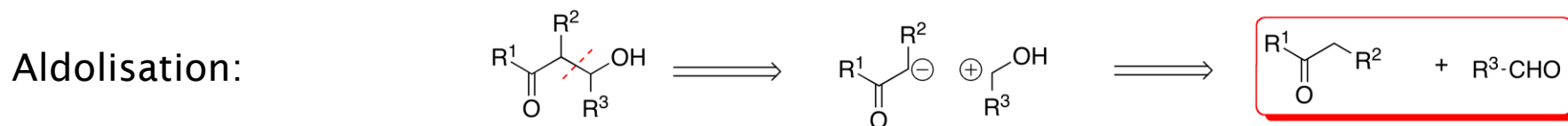
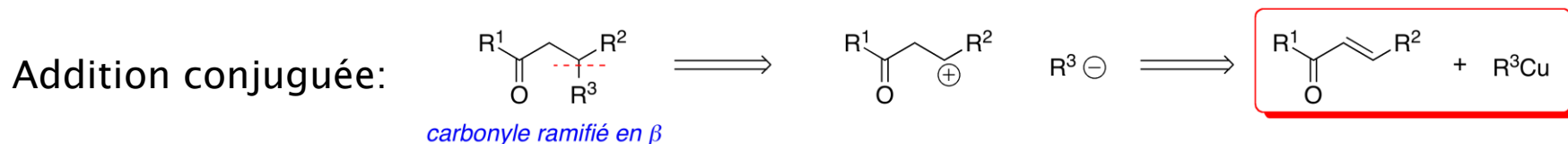
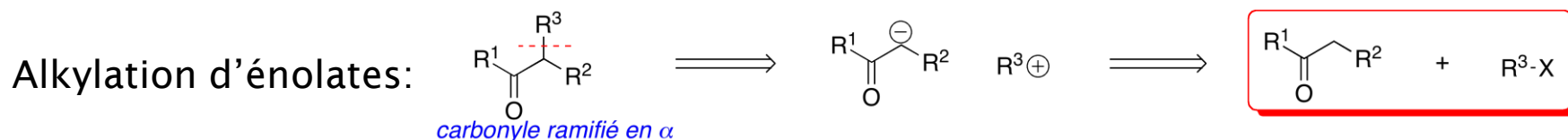
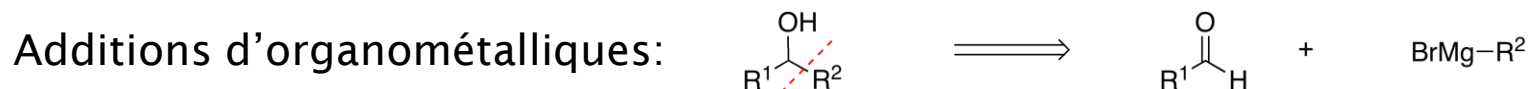




# Analyse Rétrosynthétique

## Déconnexion C-C

Principales réactions pour la formation de liaisons carbone-carbone:



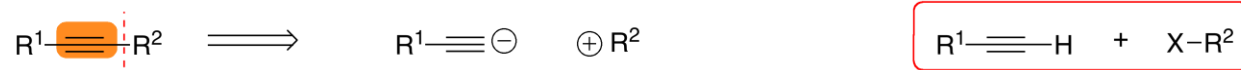
# Analyse Rétrosynthétique

## Déconnexion C-C

La connectivité des systèmes insaturés: doubles ou triples liaisons

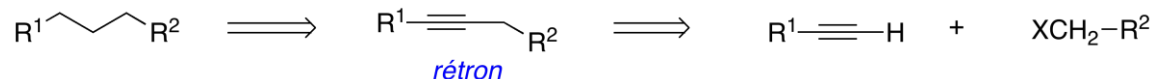
Les doubles ou triples liaisons carbone-carbone offrent de très nombreuses possibilités de déconnexion utiles en synthèse

alcynes:



*les acétyléniques vrais sont facilement déprotonés*

Exemple:



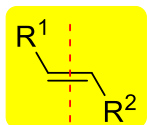
# Analyse Rétrosynthétique

---

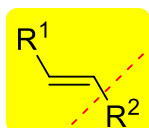
## Déconnexion C-C

La connectivité des systèmes insaturés: doubles ou triples liaisons

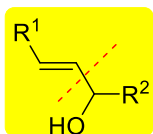
Alcènes: de nombreuses déconnexions dont possibles



Réactions d'oléfination: Wittig, Julia  
Réaction de métathèse des alcènes



Réactions de couplage organométallique: Pd, Fe



Réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

# Analyse Rétrosynthétique

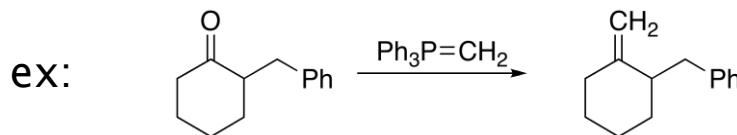
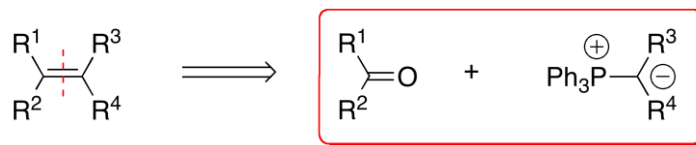
## Déconnexion C-C

La connectivité des systèmes insaturés: doubles ou triples liaisons

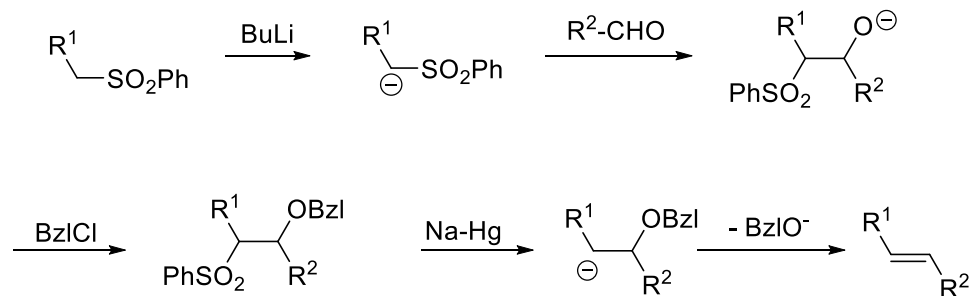
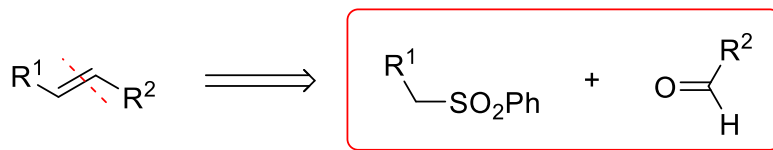
Alcènes: deux types de déconnexion: au milieu de la double liaison ou en alpha

Déconnexion au milieu de la double liaison: réaction de Wittig, Julia ou de métathèse

Réaction de Wittig:



Réaction de Julia:



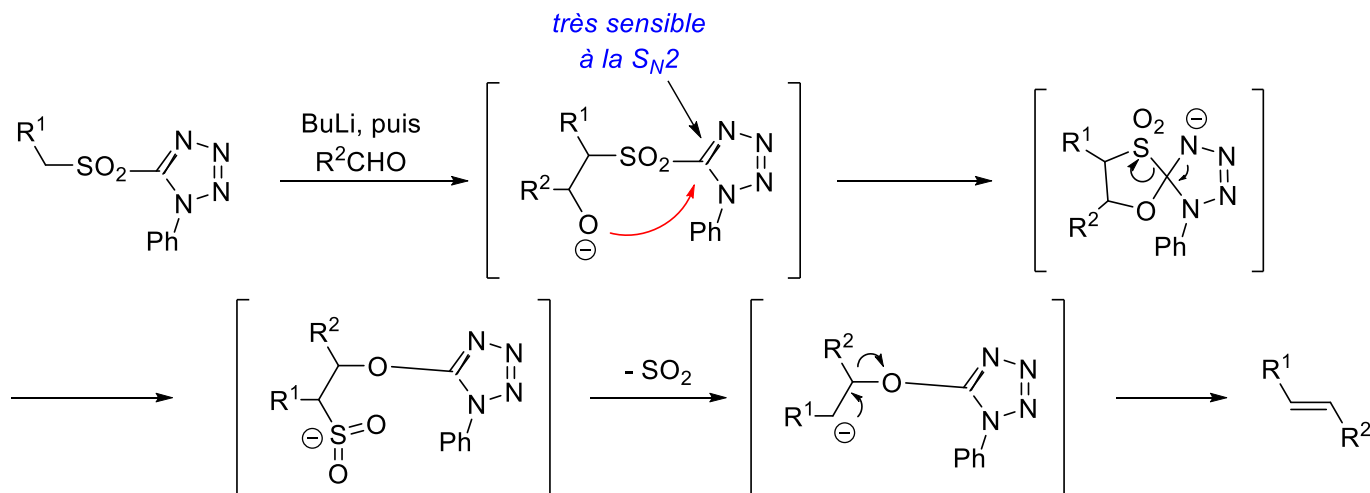
# Analyse Rétrosynthétique

## Déconnexion C-C

La connectivité des systèmes insaturés: doubles ou triples liaisons

La réaction de Julia est très utilisée en synthèse, malgré que ce soit une séquence en trois étapes: facilité de formation et de de déprotonation des sulfones; excellente sélectivité *E*.

Réaction de Julia: variante en une étape



Avantages: réactions en une étape, grande sélectivité *E*

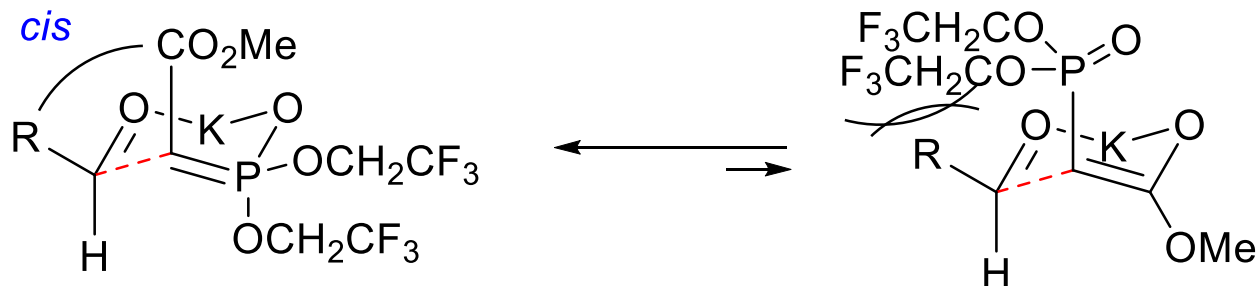
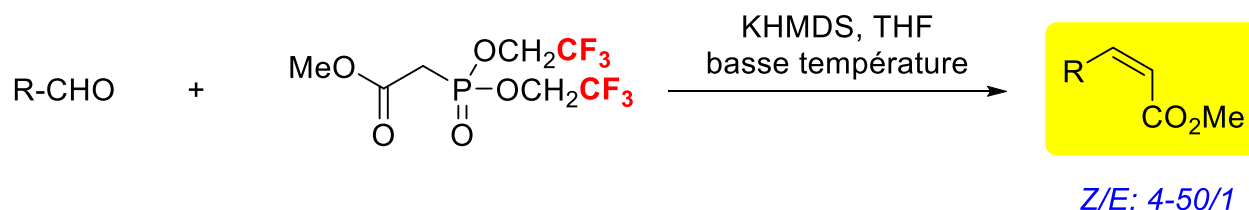
# Analyse Rétrosynthétique

## Déconnexion C-C

La connectivité des systèmes insaturés: doubles ou triples liaisons

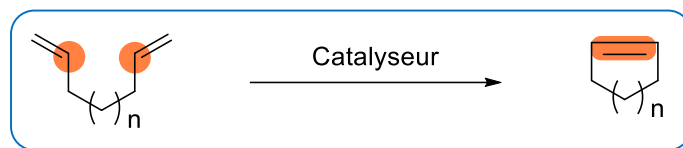
Existe-t-il une réaction d'oléfination sélective pour la formation d'alcènes Z?

Réaction de Still-Gennari: variante de la réaction de Wadsworth-Horner-Emmons avec un phosphonate encombré

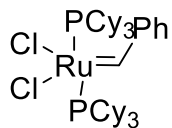


# Analyse Rétrosynthétique

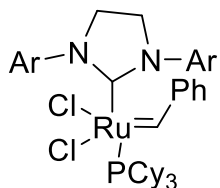
## La métathèse en Synthèse



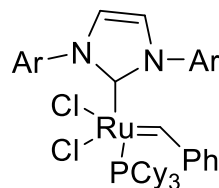
Catalyseurs:



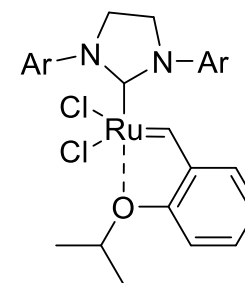
Grubbs-I



Grubbs-II



Nolan



Hoveyda

Applications: nouvelles stratégies, nouveaux rétrons

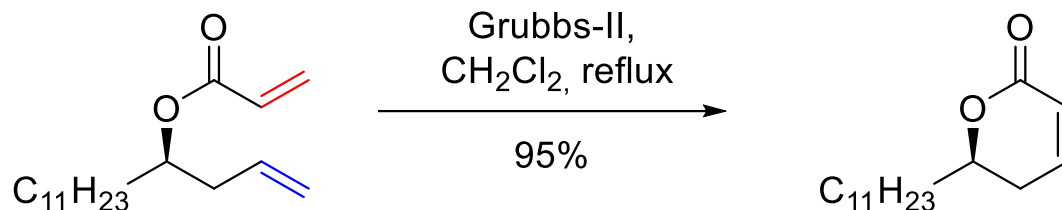
Revue: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 4490

# Analyse Rétrosynthétique

## La métathèse en Synthèse

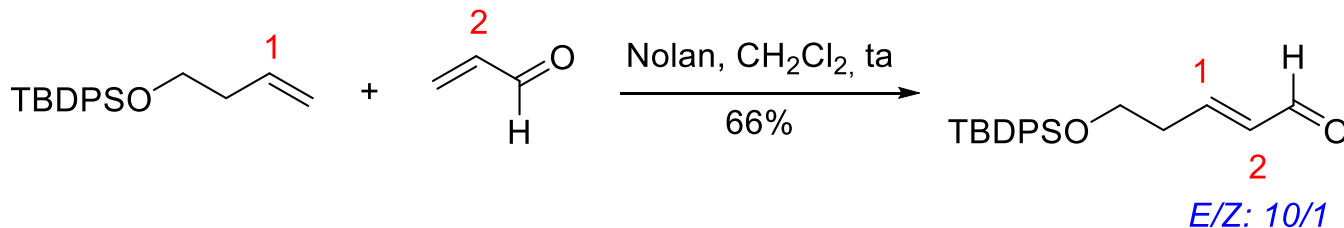
\*Métathèse cyclisante des alcènes (la plus courante)

Exemple:



\*Métathèse croisée des alcènes (complémentaire des réactions d'oléfination)

Exemple:



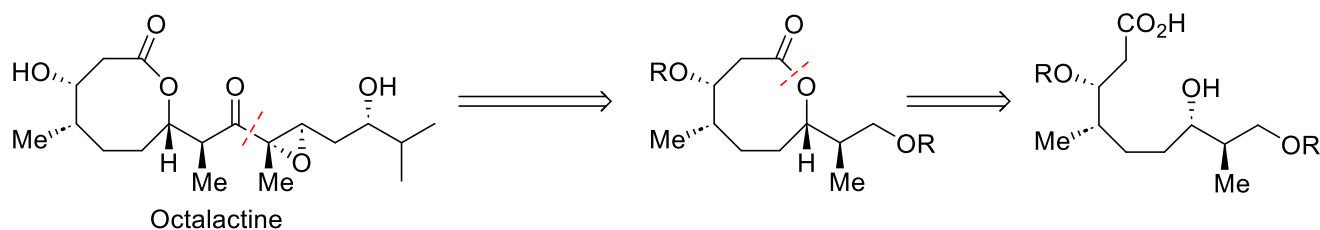


# Analyse Rétrosynthétique

## La métathèse en Synthèse

Exemple de stratégie par métathèse: synthèse de l'octalactine

Stratégie « classique »:

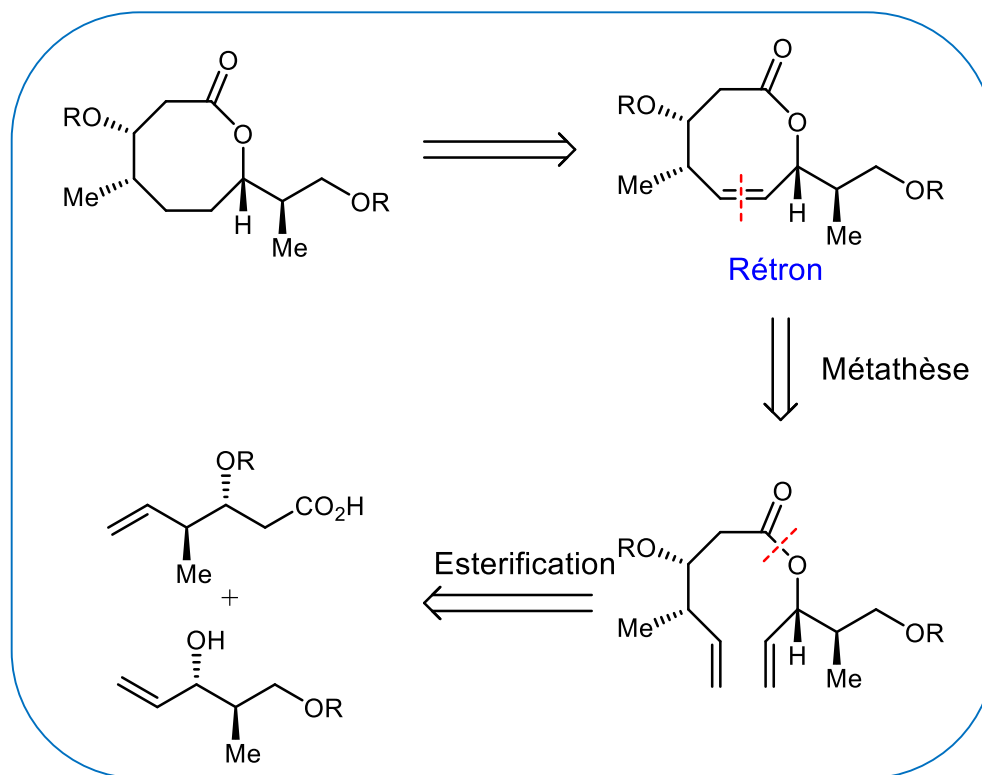


Synthèse peu convergente et peu pratique

# Analyse Rétrosynthétique

## La métathèse en Synthèse

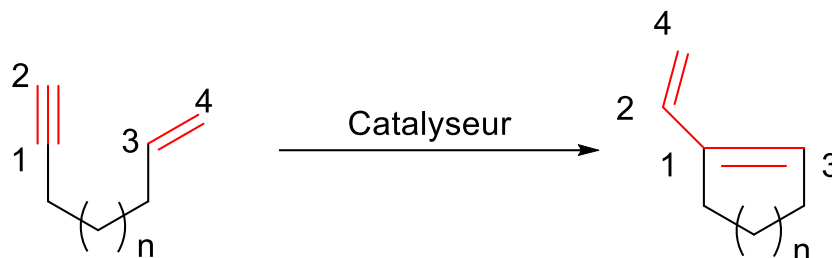
Exemple de stratégie par métathèse: synthèse de l'octalactine



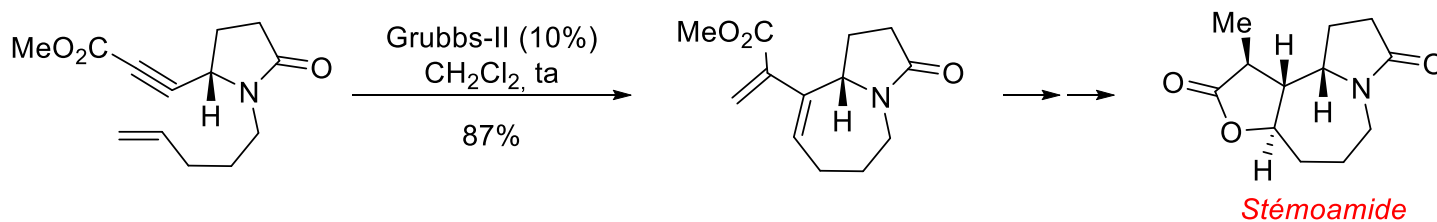
# Analyse Rétrosynthétique

## La métathèse en Synthèse

Métathèse ene-yne (alcène-alcyne): synthèse de diènes:



Application: synthèse du stémoamide



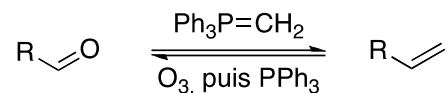
# Analyse Rétrosynthétique

---

## Déconnexion C-C

La connectivité des systèmes insaturés: doubles ou triples liaisons

Interconversion alcène-carbonyle:



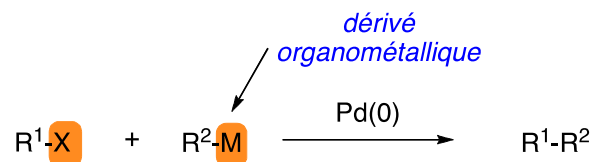
Très souvent utilisée en synthèse et à utiliser dans les analyses rétrosynthétiques

# Analyse Rétrosynthétique

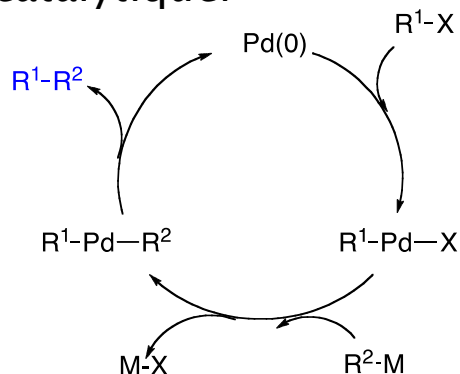
## Déconnexion C-C

La connectivité des systèmes insaturés: doubles ou triples liaisons

Déconnexion en alpha de la double liaison: couplages organométalliques



Cycle catalytique:



- la réaction fonctionne avec des carbones  $sp^2$  ou  $sp$ .
- les complexes de palladium catalysent la réaction.

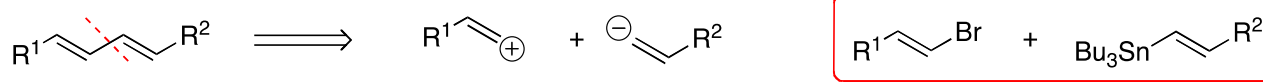
La réaction diffère par la nature du composé organométallique.

R-M	R-SnBu <sub>3</sub>	R-B(OH) <sub>2</sub>	R-ZnX	R-C=C-Cu
Réaction	Stille	Suzuki	Negishi	Sonogashira

# Analyse Rétrosynthétique

## Déconnexion C-C

La connectivité des systèmes insaturés: doubles ou triples liaisons



### Avantages:

- Réactions faciles, sélectives et très tolérantes de groupements fonctionnels
- Selon la nature de l'organométallique, différents types de couplages sont possibles

### Inconvénients:

- Il faut préparer les précurseurs.

# Analyse Rétrosynthétique

---

## La chiralité en synthèse totale:

Dans une approche linéaire ou convergente, les molécules de départ doivent être énantiomériquement pures. Les réactions qui permettent d'augmenter la complexité structurale doivent être diastéréosélectives

Comment accéder à des molécules chirales énantiomériquement pures?

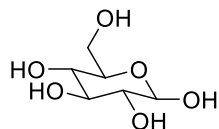
- ✓ -Utilisation du fonds chiral
- ✓ -Synthèse asymétrique
- ✓ -Catalyse asymétrique (catalyse par les métaux de transition ou organocatalyse)
- ✓ -Utilisation des enzymes en synthèse

# Analyse Rétrosynthétique

## La chiralité en synthèse totale:

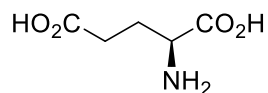
Le fonds chiral: molécules naturelles chirales fonctionnalisées utiles en synthèse

Sucres:

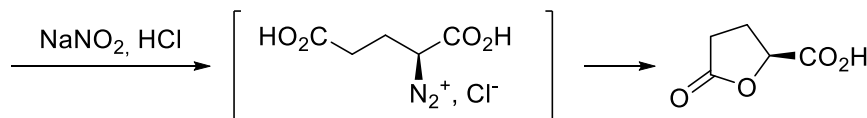


Glucose

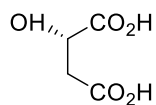
Acides Aminés:



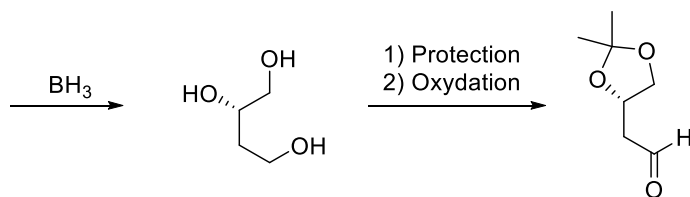
Acide Glutamique



Acides Hydroxylés:



Acide Malique



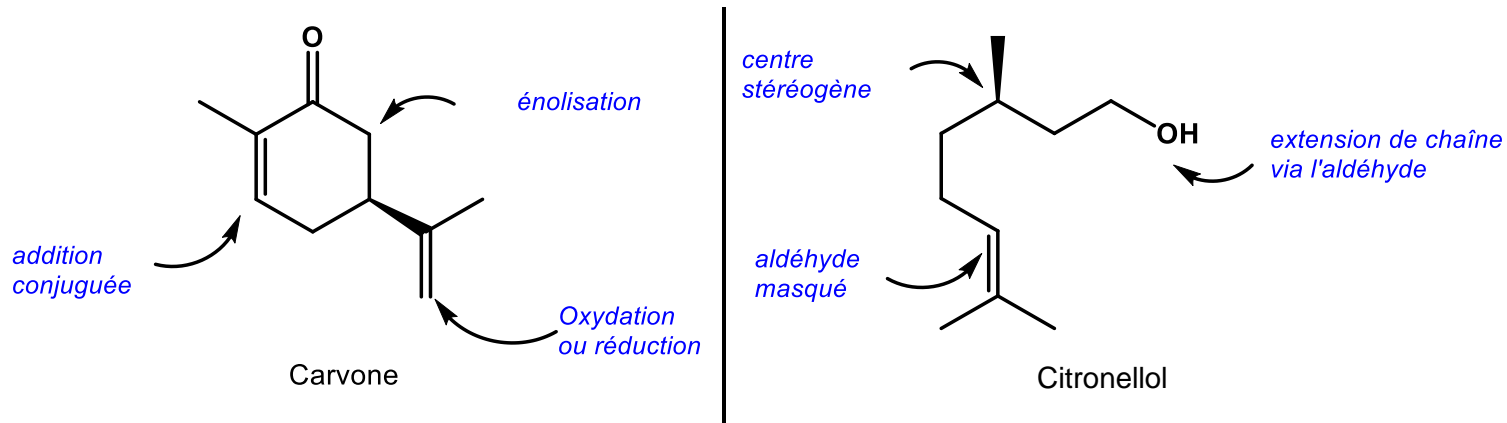


# Analyse Rétrosynthétique

## La chiralité en synthèse totale:

Le fonds chiral: molécules naturelles chirales fonctionnalisées utiles en synthèse

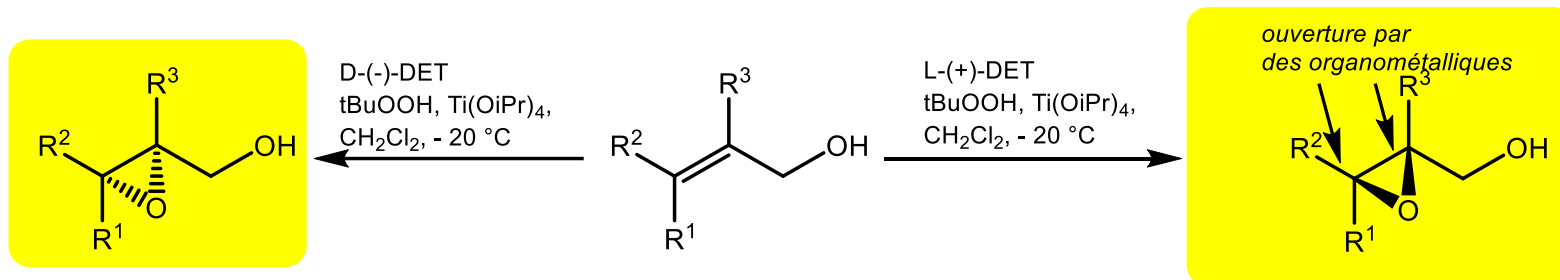
Terpènes:



# Analyse Rétrosynthétique

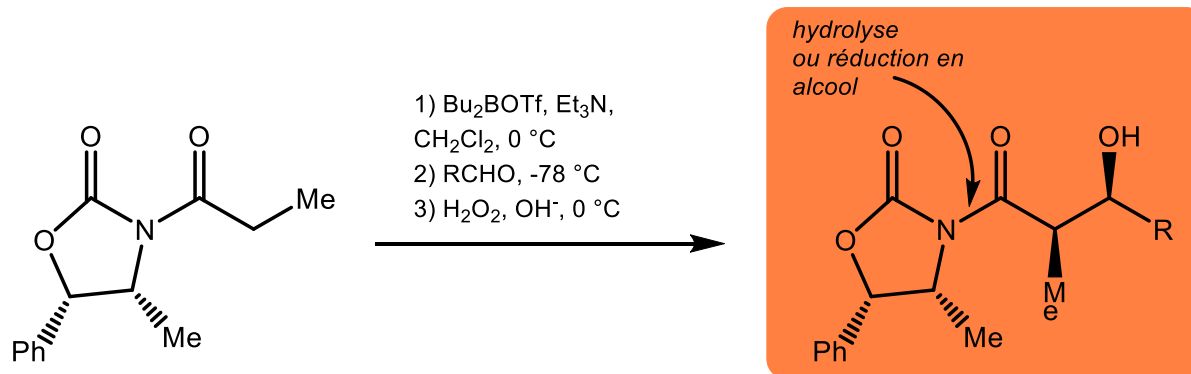
## La chiralité en synthèse totale:

Epoxydation de Sharpless (formation de liaisons C-O):



DET= Diethyl tartrate

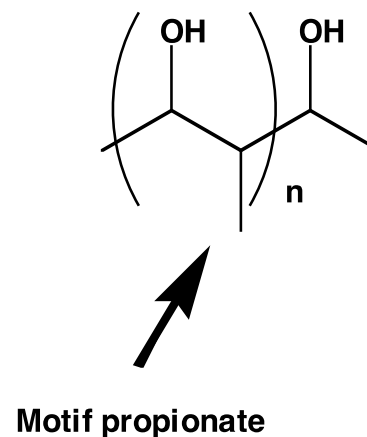
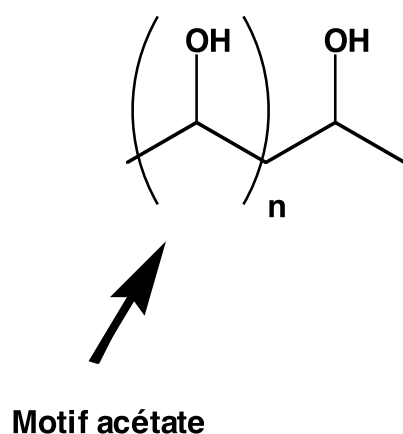
Aldolisation asymétrique de Evans (formation de liaisons C-C):



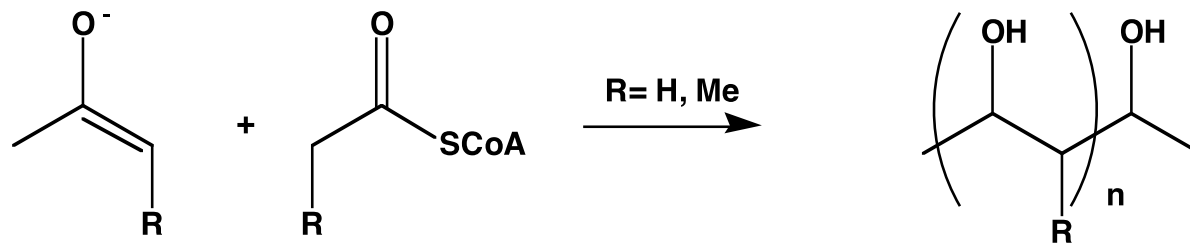
# Le Contrôle Stéréochimique Acyclique

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Objectif: préparer de manière stéréocontrôlée des enchaînements de motifs acétate ou propionate.



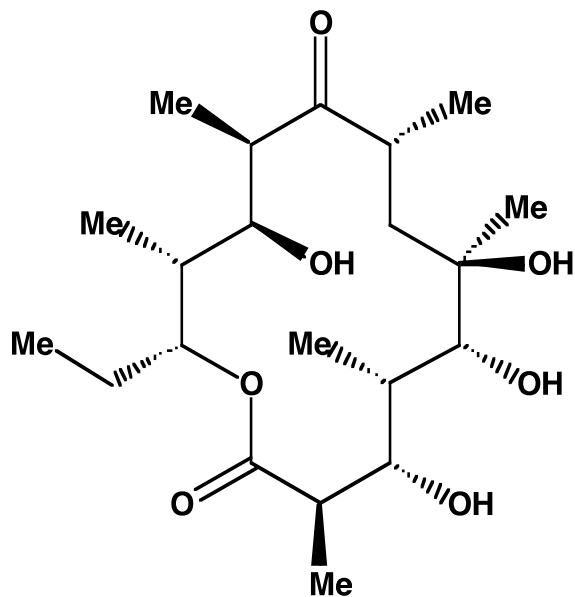
Biogénèse: réaction d'aldolisation



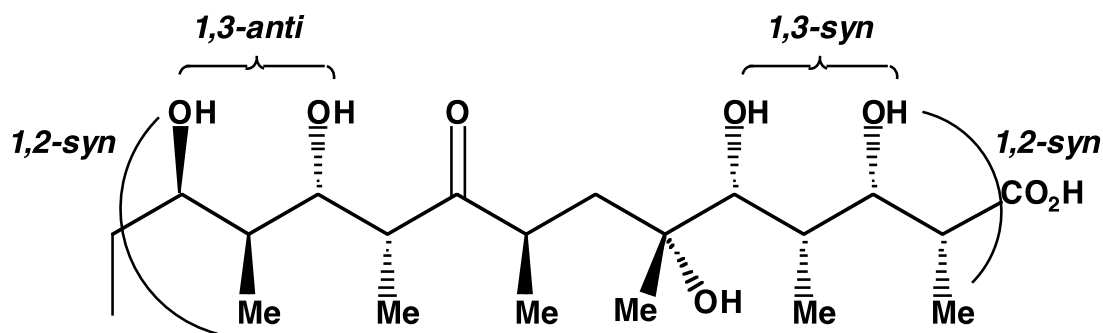
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

De très nombreuses substances naturelles comportent des enchaînements acétate ou propionate avec des relations stéréochimiques variées

Exemple: érythronolide B (antibiotique)



Erythronolide B



Séco-acide (composé hydrolysé)  
de l'érythronolide B

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

---

Stratégie générale pour le contrôle stéréochimique acyclique:

- Préparer les enchaînements acétate ou propionate
- Les relier de manière sélective

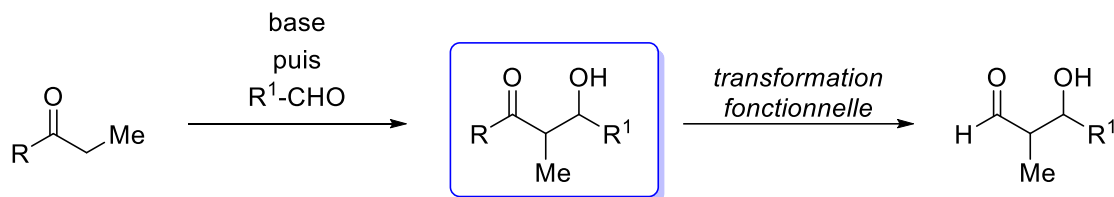
Cette stratégie nécessite:

- \*Des méthodes de synthèse stéréosélective
- \*Des réactions de couplage dans des conditions douces
- \*Une stratégie de protection efficace (beaucoup d'hydroxyles)

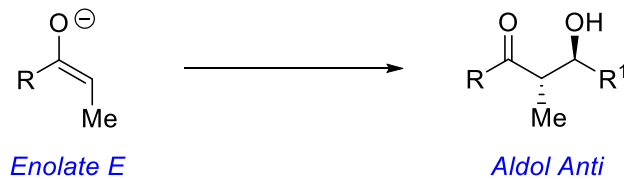
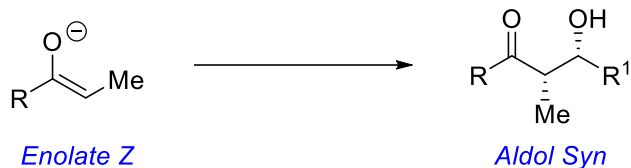
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

\*Réaction d'aldolisation



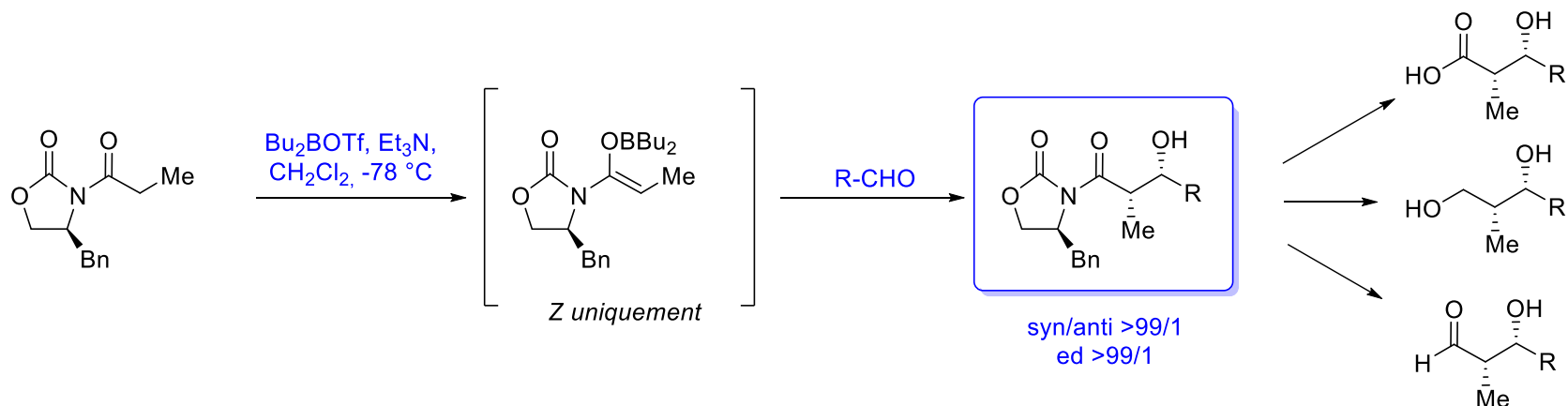
Rappel:



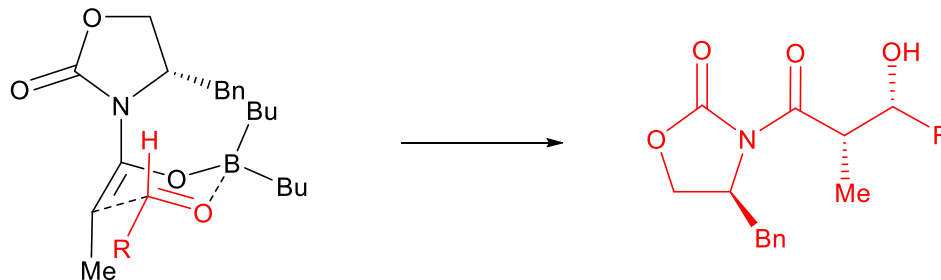
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

\*Réaction d'aldolisation de Evans



Etat de transition:

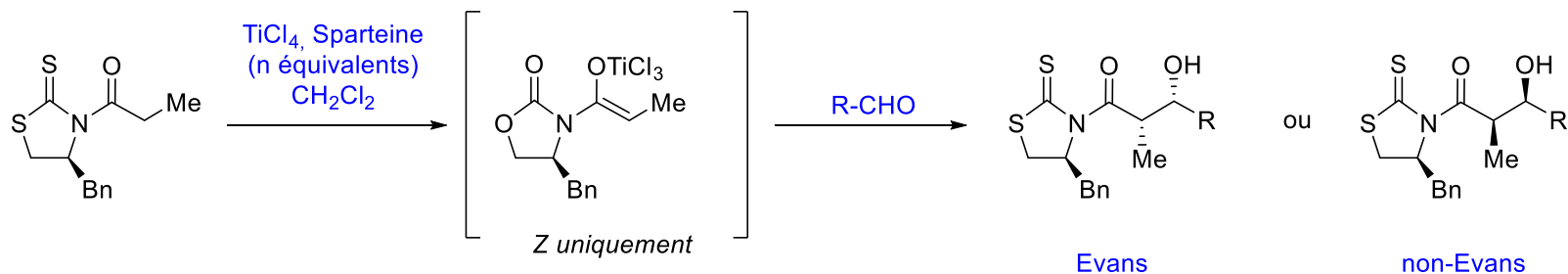




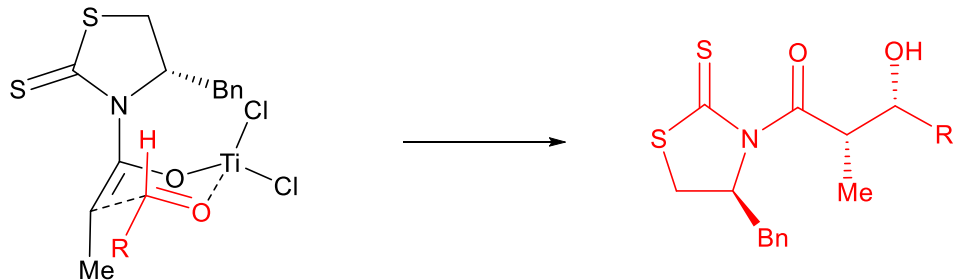
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

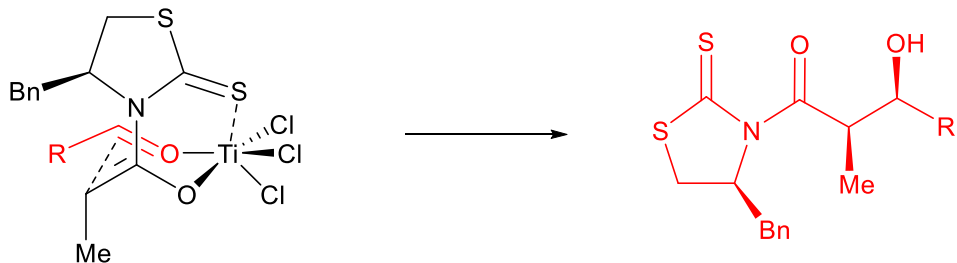
\*Réaction d'aldolisation de Crimmins (très utilisée de nos jours)



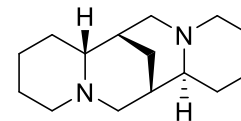
Avec deux équivalents de spartéine:



Avec un équivalent de spartéine:



Sparteine:

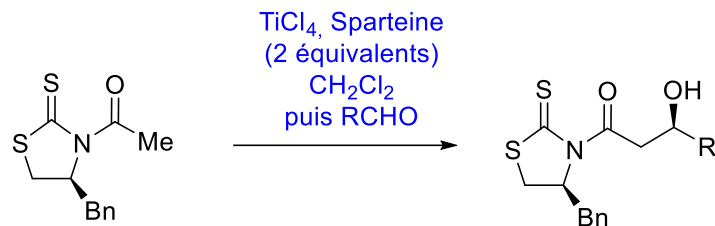


# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

\*Réaction d'aldolisation de Crimmins (très utilisée de nos jours)

- La réaction est aussi stéréosélective qu'avec l'auxiliaire de Evans (*syn*)
- On peut avoir les deux configurations absolues en modulant le nombre d'équivalents de base
- L'auxiliaire chiral est plus facilement retiré
- La réaction fonctionne également avec des acétates (contrairement à l'aldolisation de Evans)



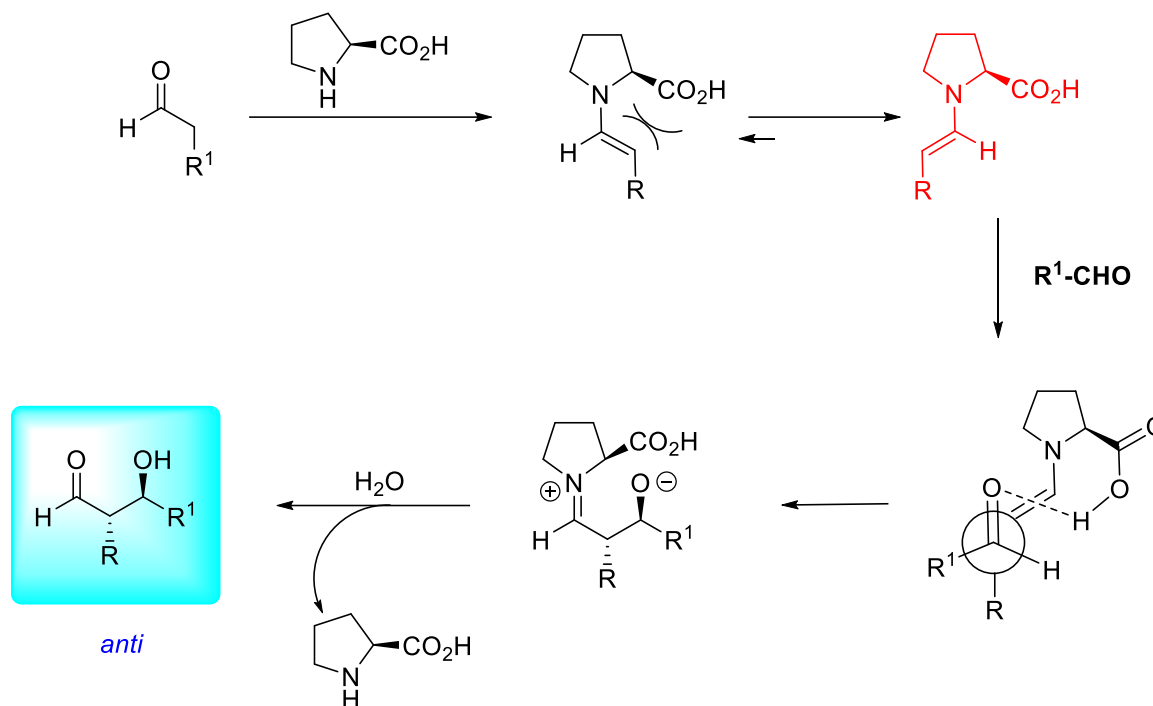
*J. Org. Chem.* 2001, 894

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

\*Réaction d'aldolisation organocatalysée

Réaction d'aldolisation *anti* sélective catalysée par la proline:

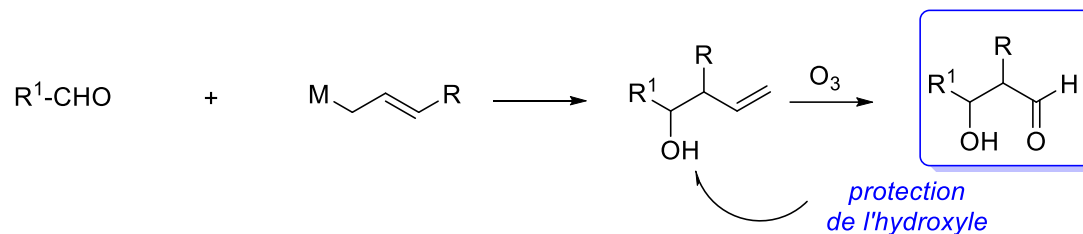


Il est préférable de réduire immédiatement l'aldéhyde

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

\*Addition d'organométalliques allyliques



R= H, Me (principalement)

M: Métal: B, Sn, Si, Ti

Les configurations relatives dépendent de plusieurs facteurs, à commencer par la nature du métal employé.

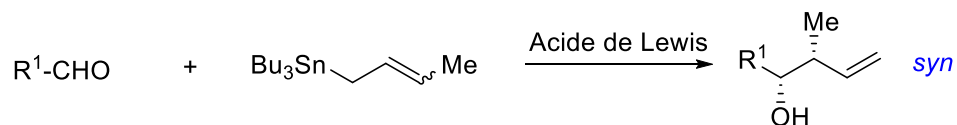
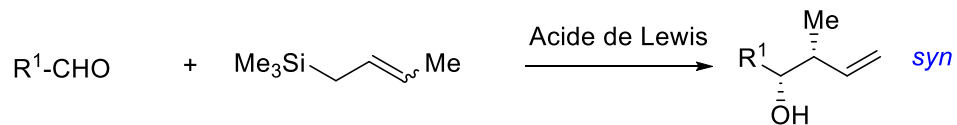


# Contrôle Stéréochimique Acyclique

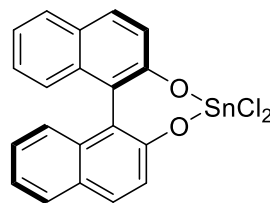
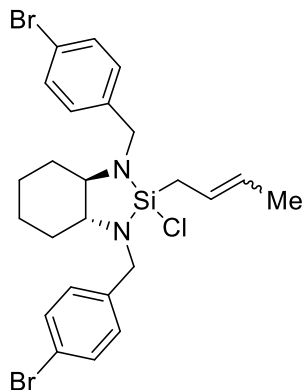
Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

\*Addition d'organométalliques allyliques

Avec le silicium ou l'étain, on obtient toujours l'isomère *syn*



Auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique:

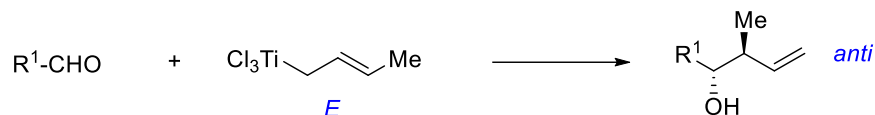


# Contrôle Stéréochimique Acyclique

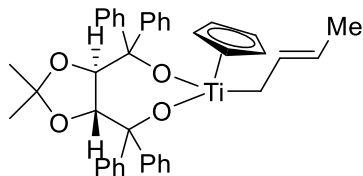
Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

\*Addition d'organométalliques allyliques

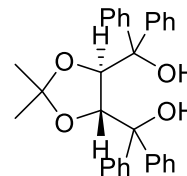
Avec le titane, seul l'isomère *E* est stable: on obtient toujours le composé *anti*



Auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique:



Réactif de Duthaler



TADDOL

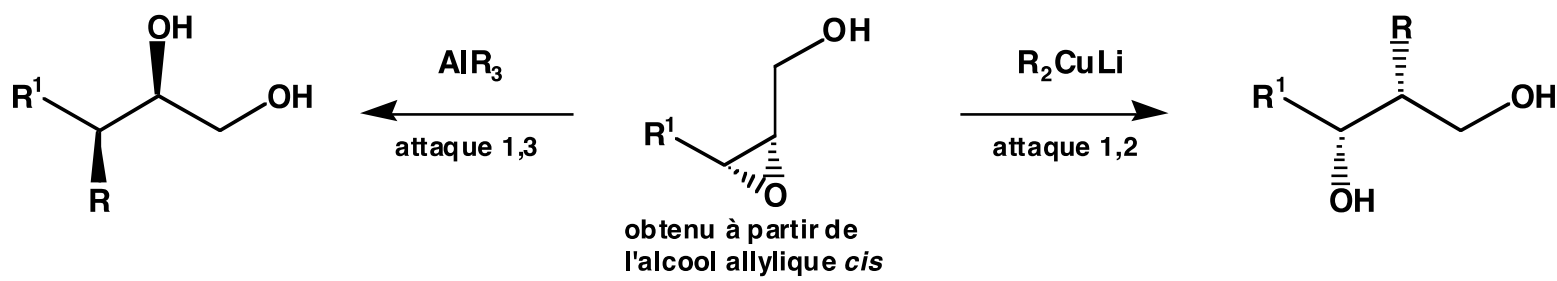
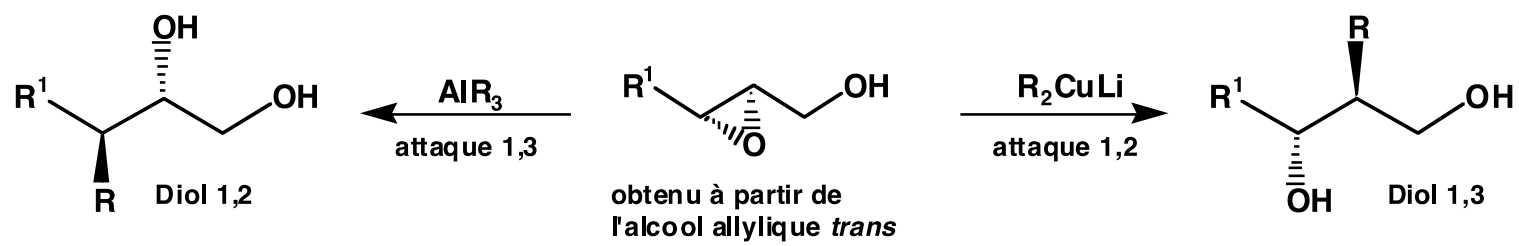
Préparé à partir de  
l'acide tartrique

*J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 2321

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

Ouverture d'époxy-alcools chiraux, obtenus par époxydation de Sharpless



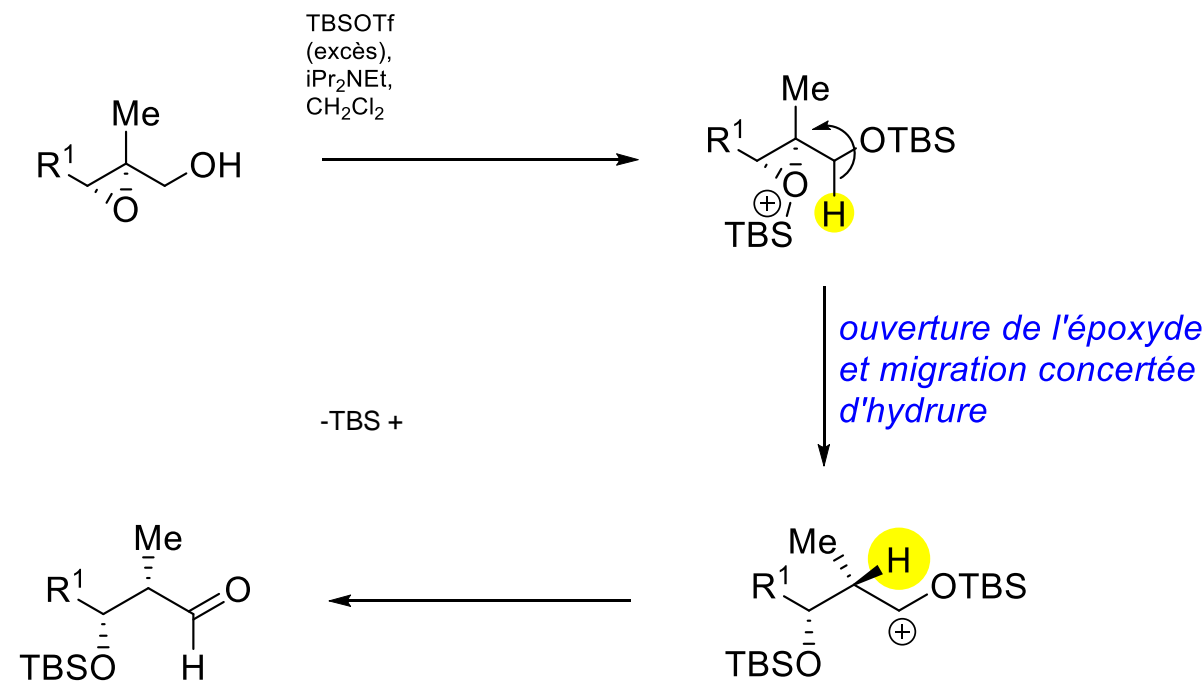


# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

Ouverture d'époxy-alcools chiraux, obtenus par époxydation de Sharpless

Peut-on faire mieux?



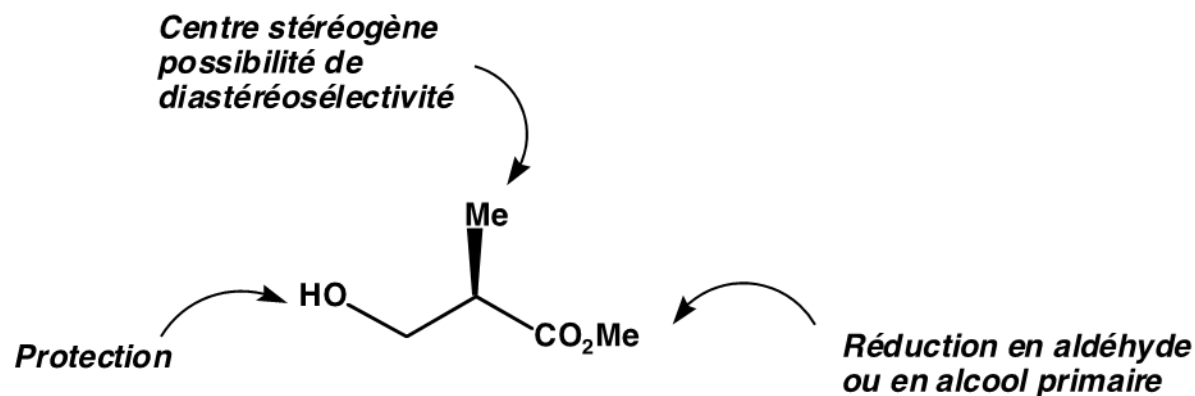
*syn uniquement*

TBSOTf est un acide de Lewis fort  
On obtient directement l'aldol protégé

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

Utilisation du fonds chiral: l'ester de Roche

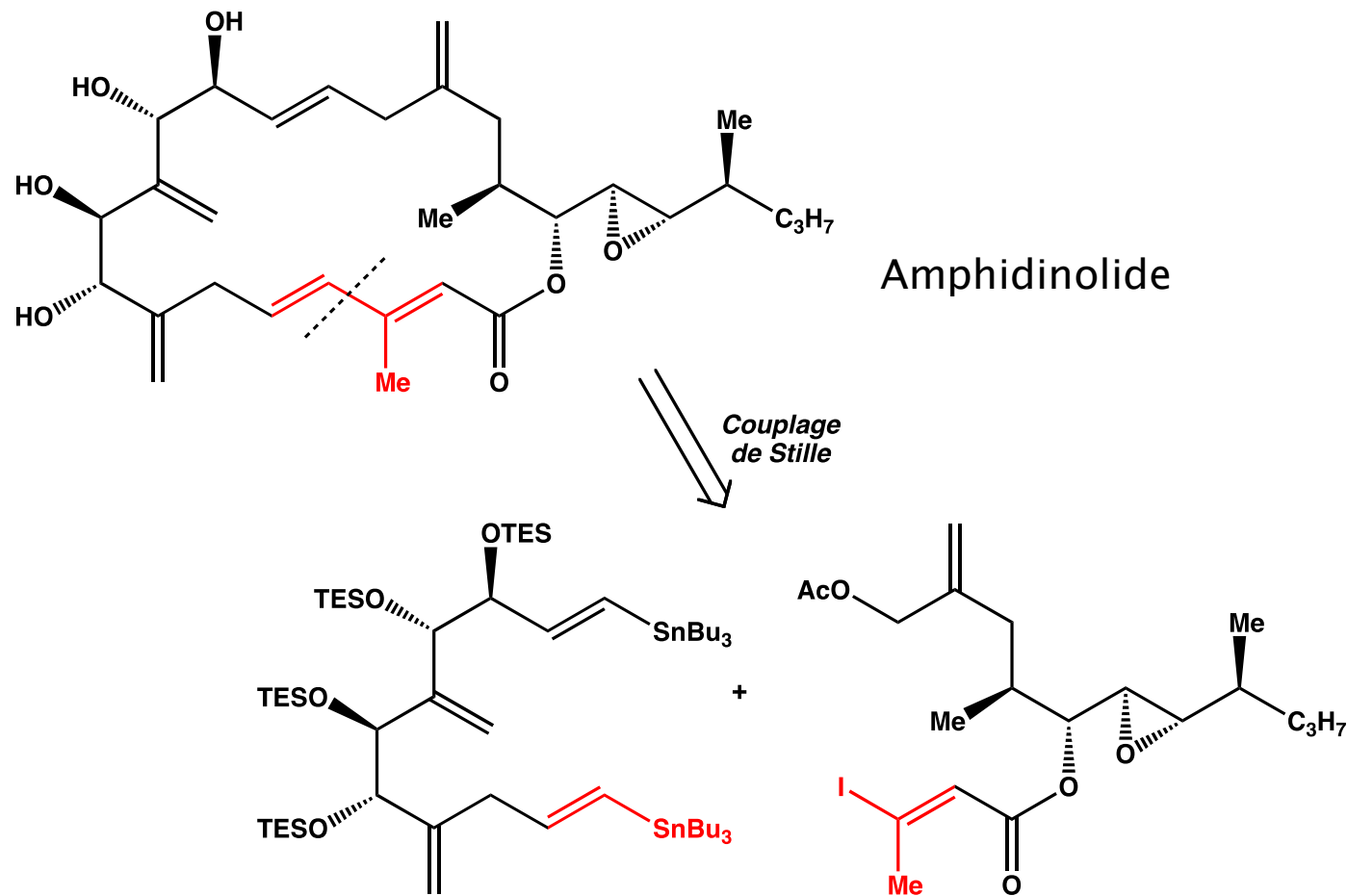


Ester de Roche: 2-hydroxyméthylpropionate de méthyle

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

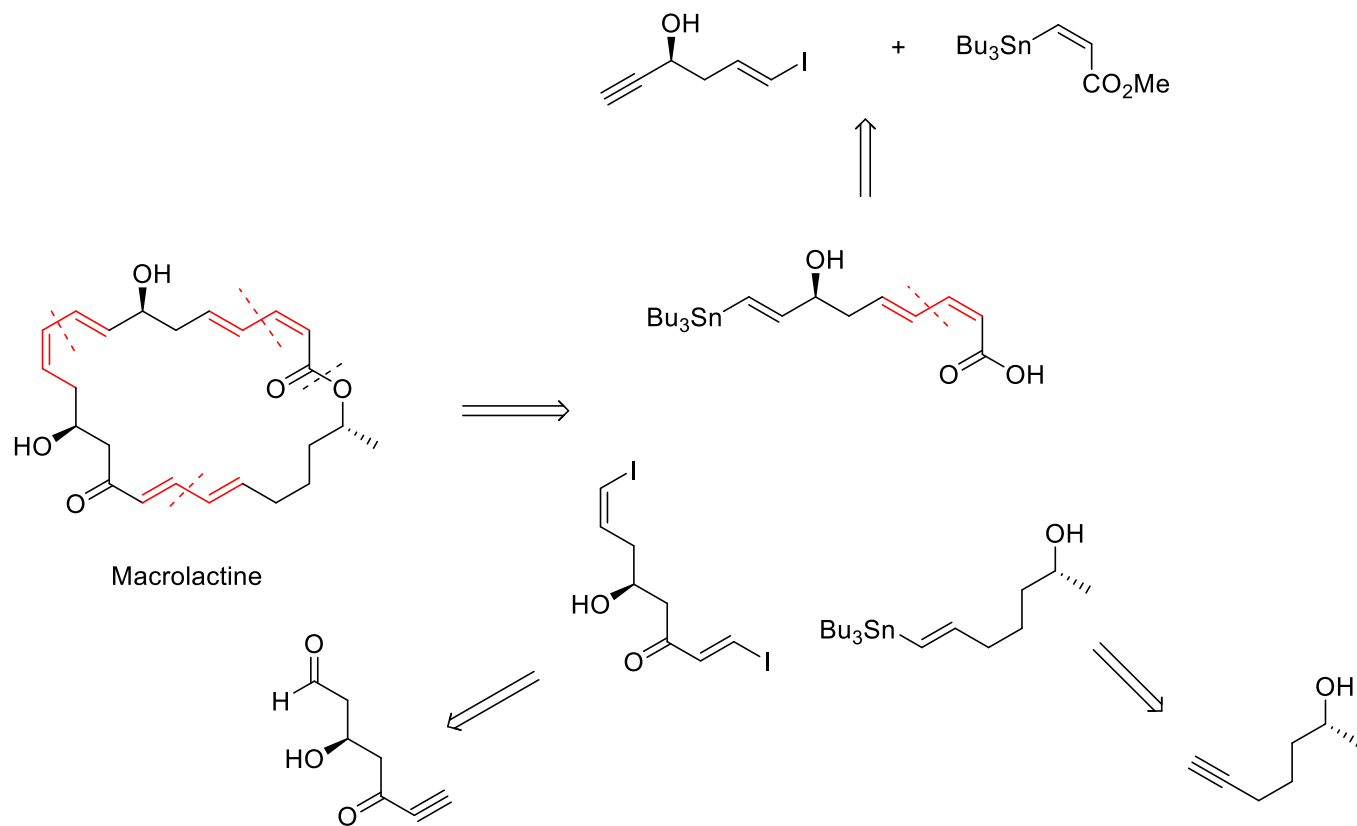
La connectivité des doubles liaisons: réactions de couplages pallado-catalysés



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

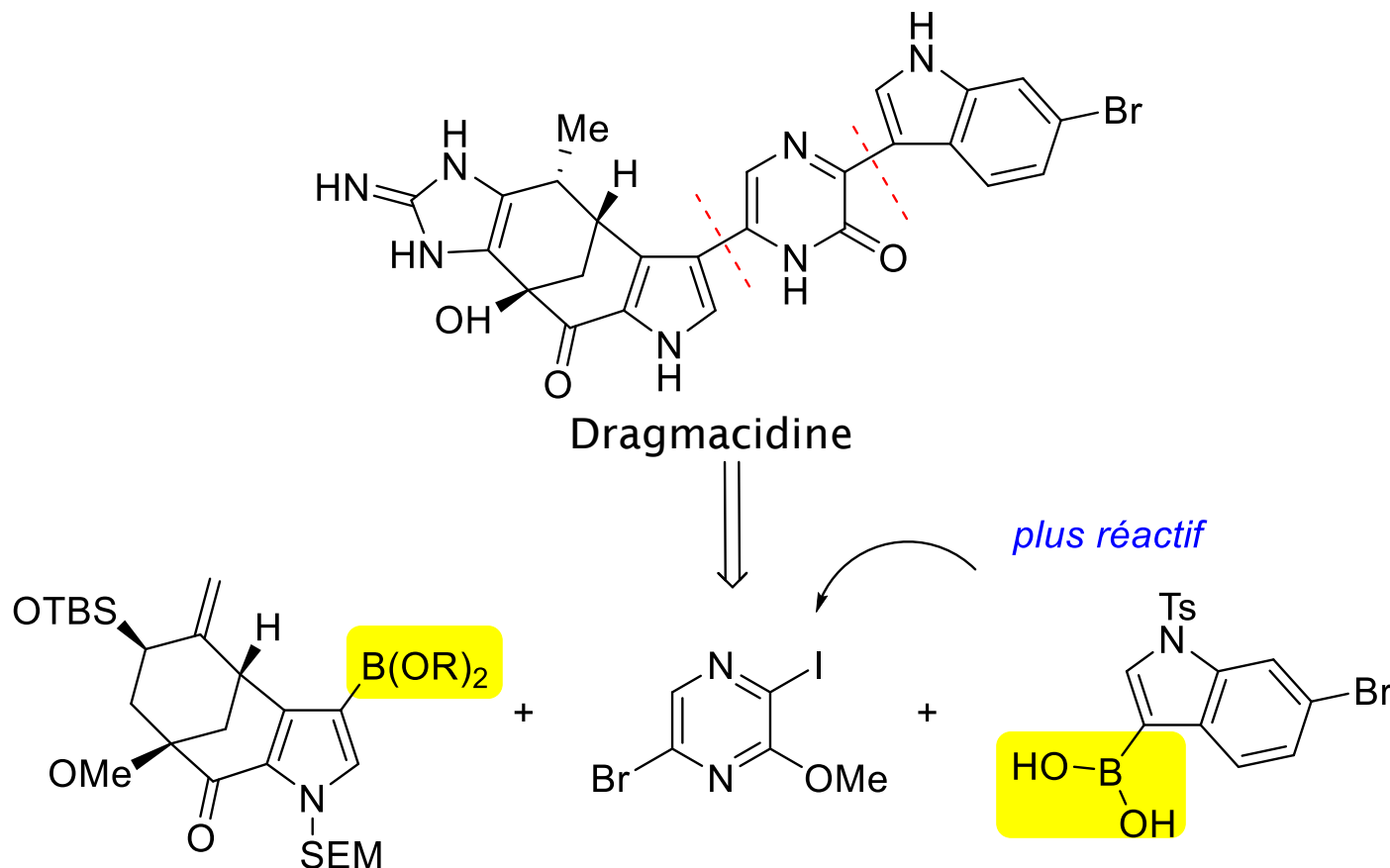
La connectivité des doubles liaisons: réactions de couplages pallado-catalysés



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

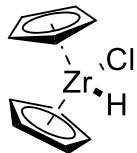
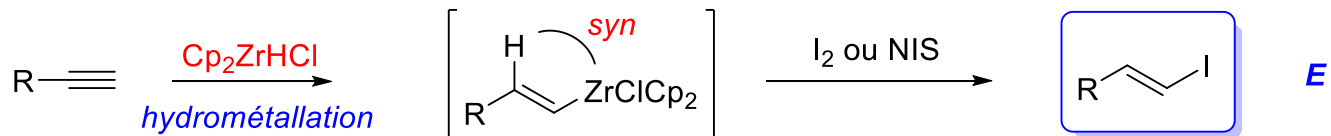
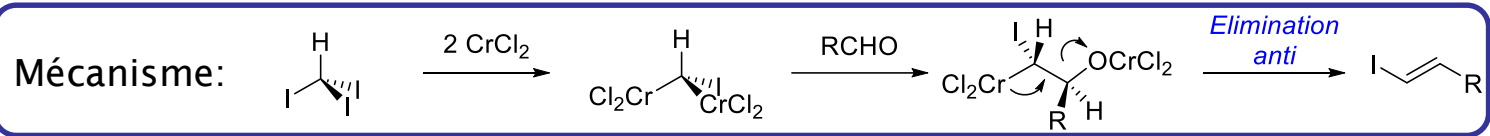
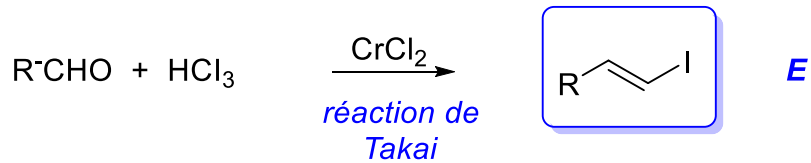
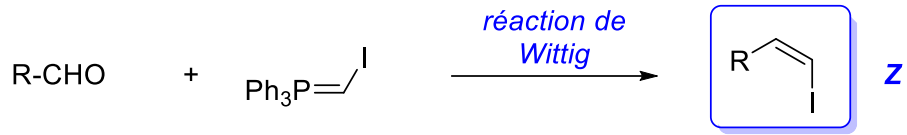
La connectivité des doubles liaisons: réactions de couplages pallado-catalysés



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

Comment préparer les précurseurs des couplages organométalliques?

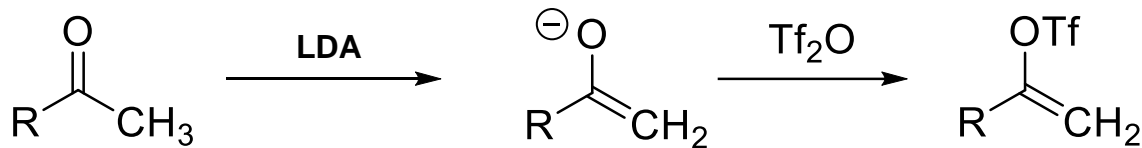
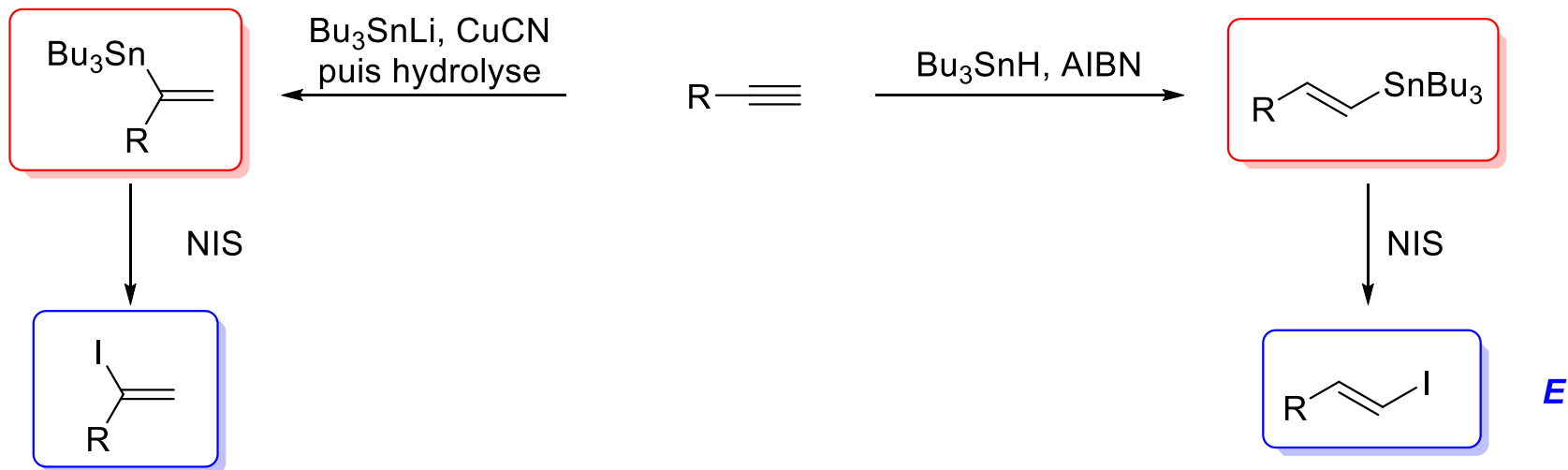


réactif de Schwartz:  
réactif d'hydrométtallation

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

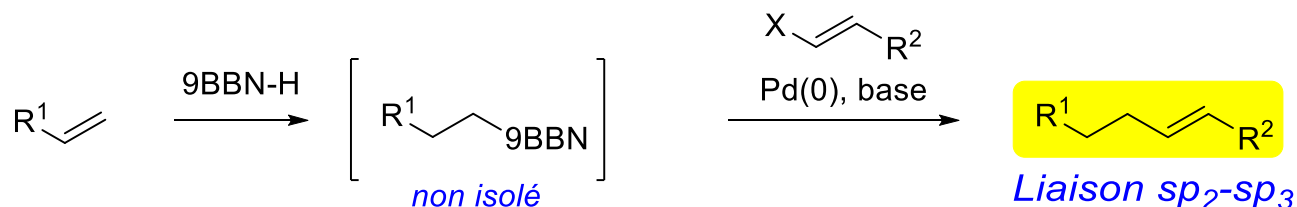
Comment préparer les précurseurs des couplages organométalliques?



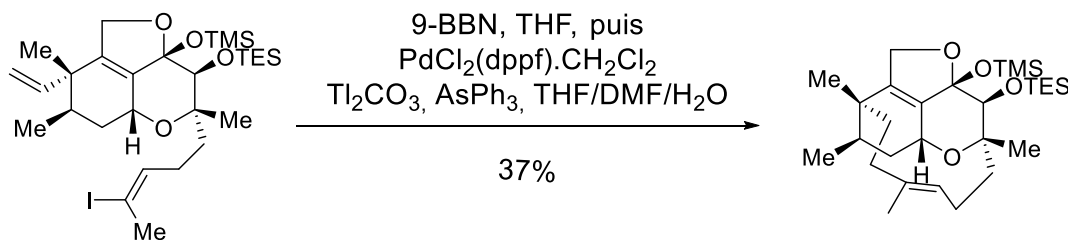
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Méthodes pour la synthèse stéréosélective d'unités polyacétate ou polypropionate:

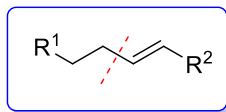
Variante importante de la réaction de Suzuki: la réaction de *B*-alkyl Suzuki



Exemple en version intramoléculaire:



Comment appliquer en rétrosynthèse cette réaction?

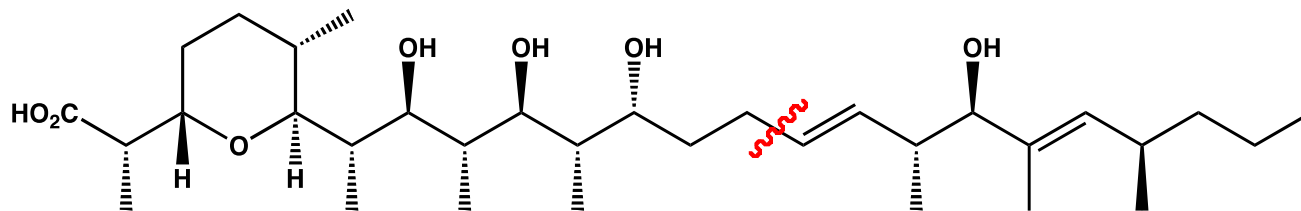


*Deux carbones  $\text{CH}_2$  sur une double liaison*

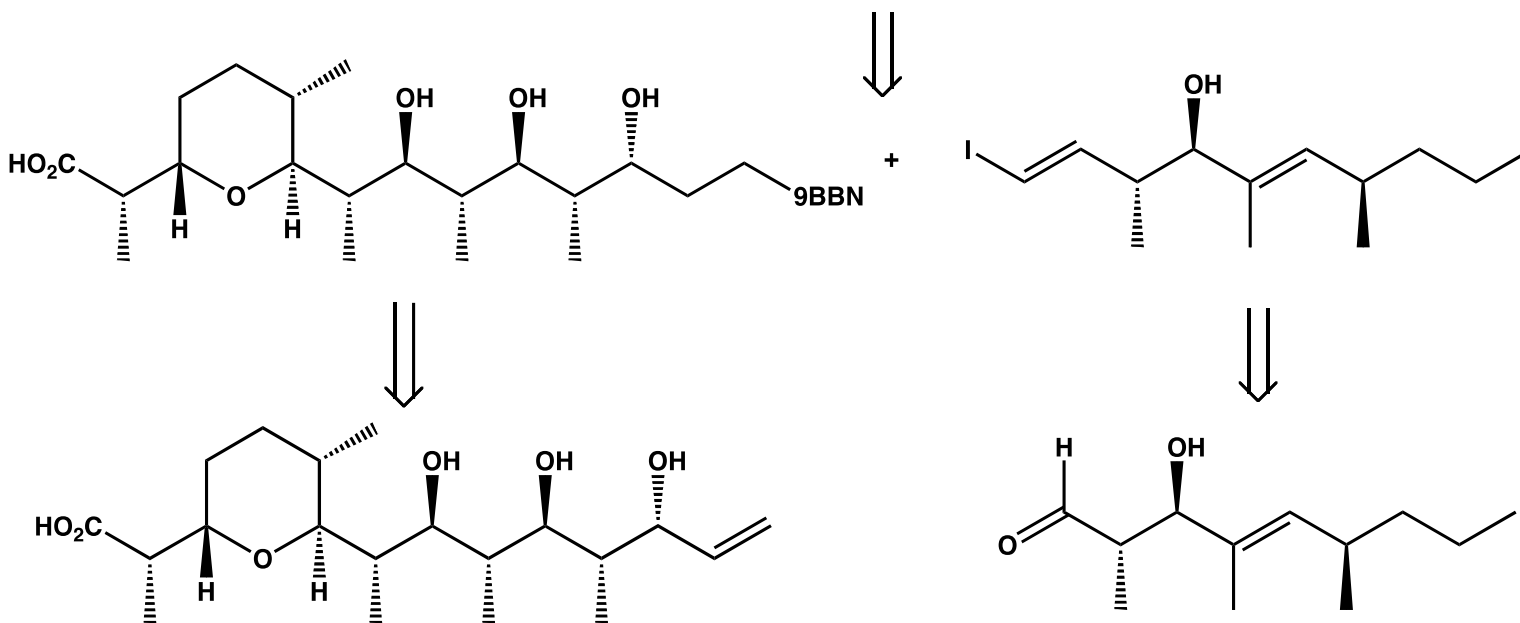


# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Exemple d'utilisation de la réaction de B-alkyl Suzuki: synthèse de la zincophorine



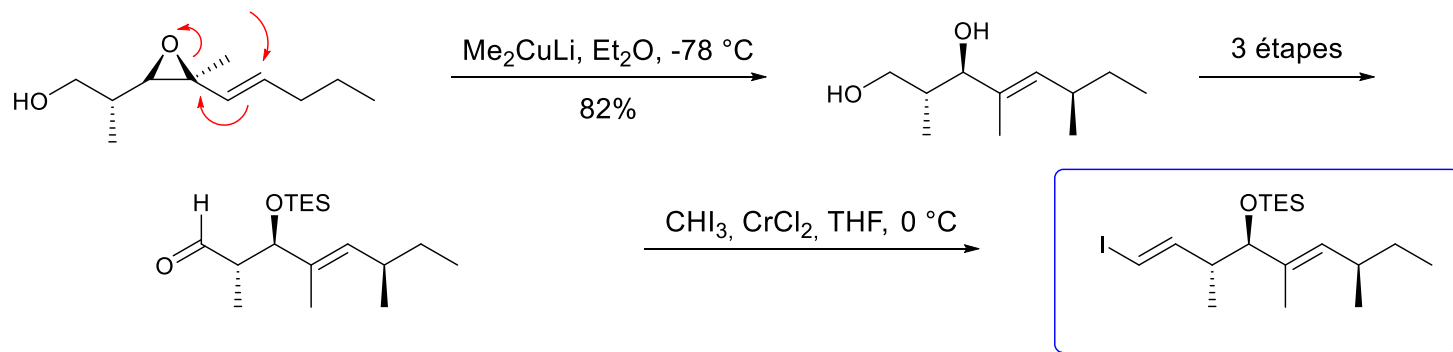
Zincophorine (ionophore)



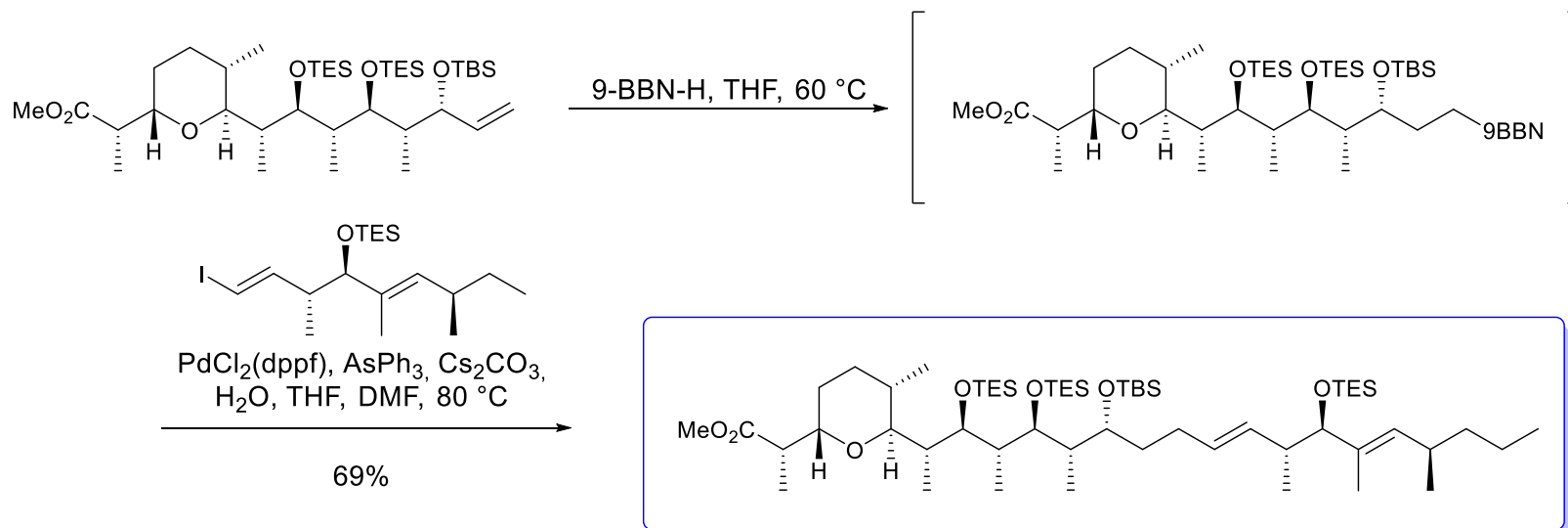
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Exemple d'utilisation de la réaction de B-alkyl Suzuki: synthèse de la zincophorine

Préparation de l'iodure vinylique:



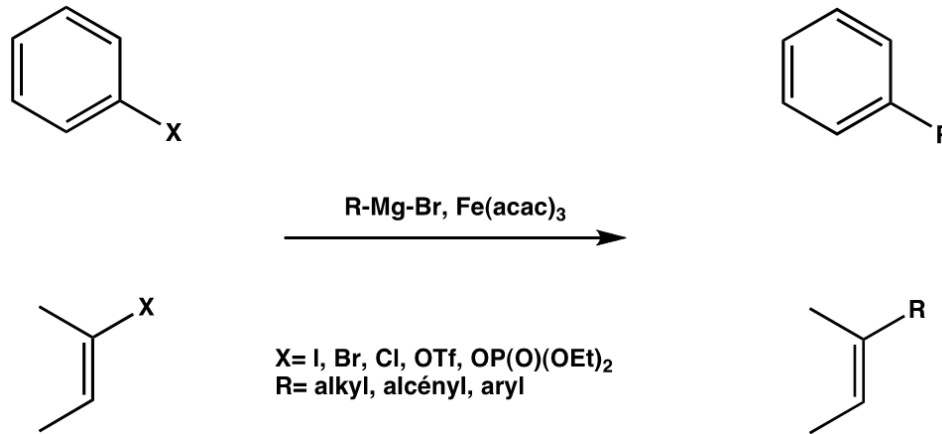
Couplage final par réaction de B-alkyl Suzuki



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

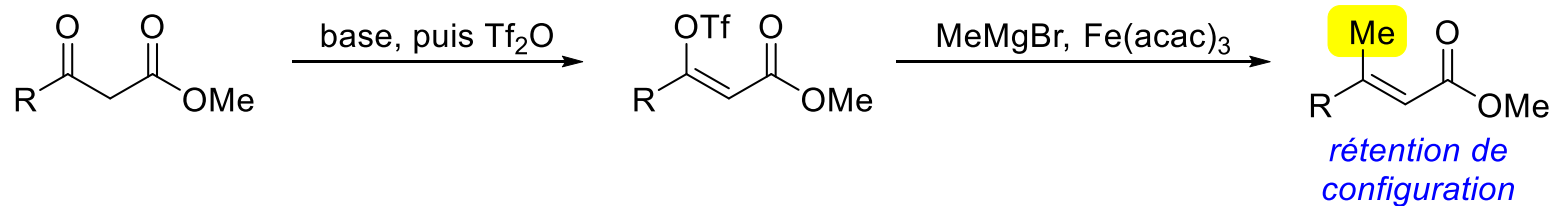
Formation de liaisons C-C catalysées par les métaux de transition:

Nouveaux couplages catalysés par le Fer



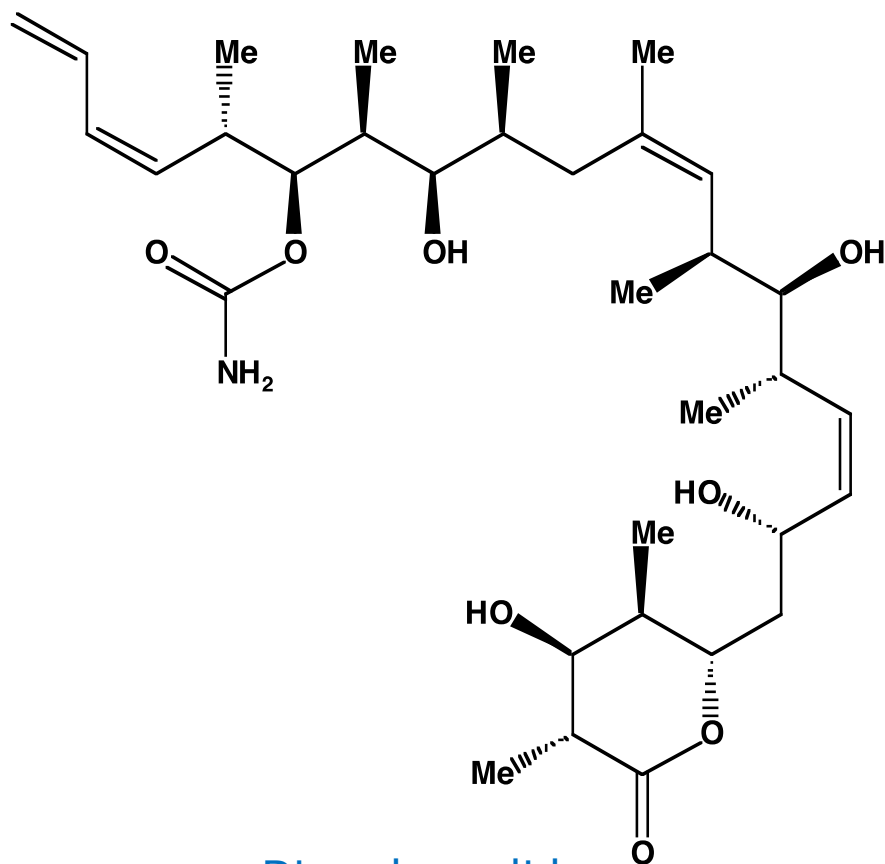
Avantages: méthode douce, peu coûteuse, non toxique, sous-produits inorganiques  
Inconvénients: les magnésiens tolèrent peu de fonctions chimiques

Exemple d'application:



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

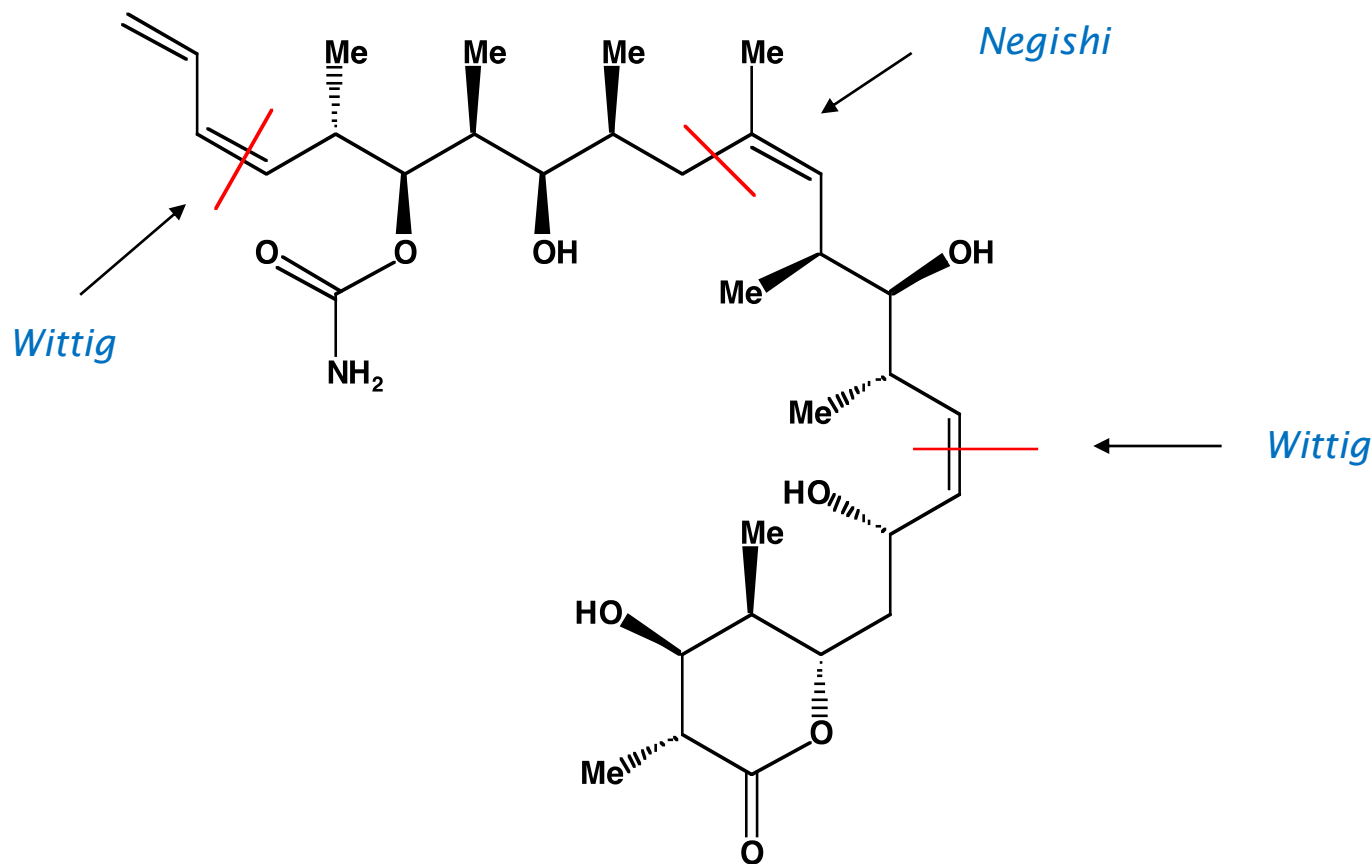
## Synthèse totale du discodermolide



Discodermolide

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Synthèse totale du discodermolide



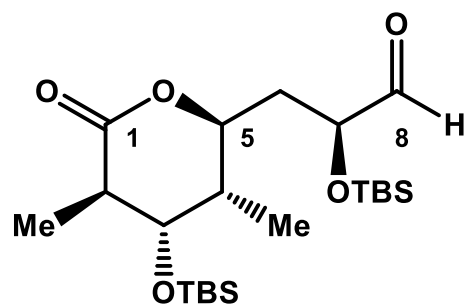
Analyse rétrosynthétique:

Séparation en trois fragments correspondant aux unités propionates

Couplages par réactions d'oléfination ou réactions pallado-catalysées

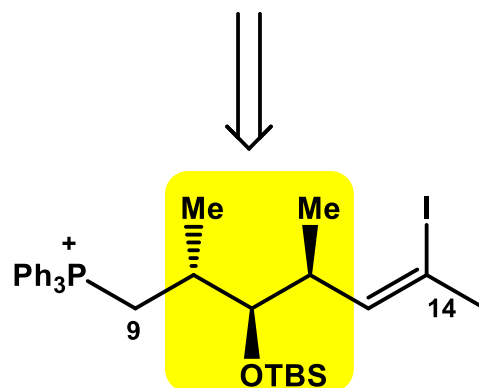
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Synthèse totale du discodermolide

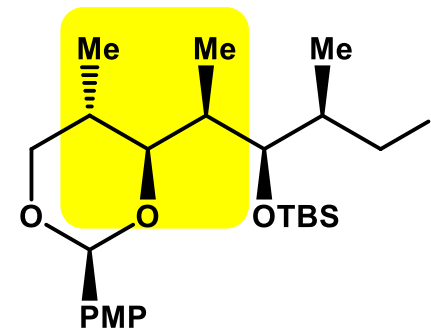
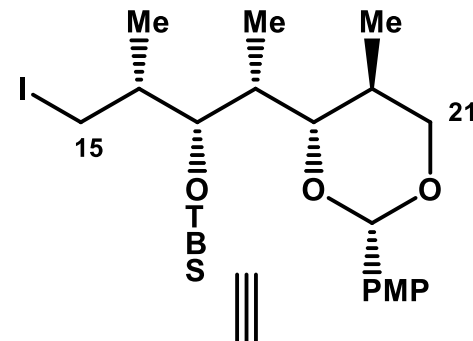


Fragment 1

discodermolide



Fragment 2



Fragment 3

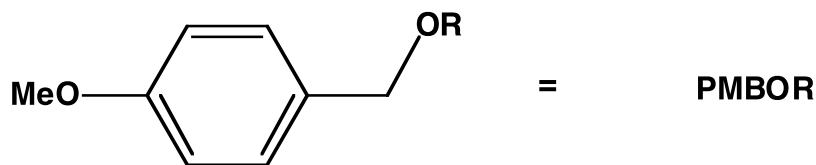
*Org. Lett.* 1999, 1823

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Synthèse totale du discodermolide

### Rappels sur le groupement protecteur *para*-méthoxybenzyle (PMB)

PMB: groupement protecteur des alcools

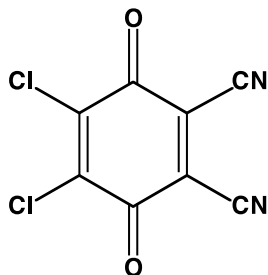


Protection des alcools: même réaction qu'avec benzyle

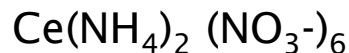


Déprotection: le groupement PMB peut être retiré dans des conditions spécifiques par un oxydant (le noyau aromatique du PMB est plus riche en électrons qu'un phényle)

Oxydants:



DDQ



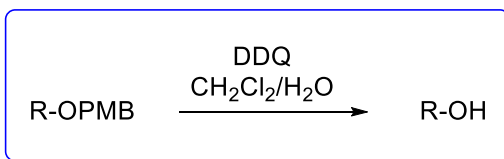
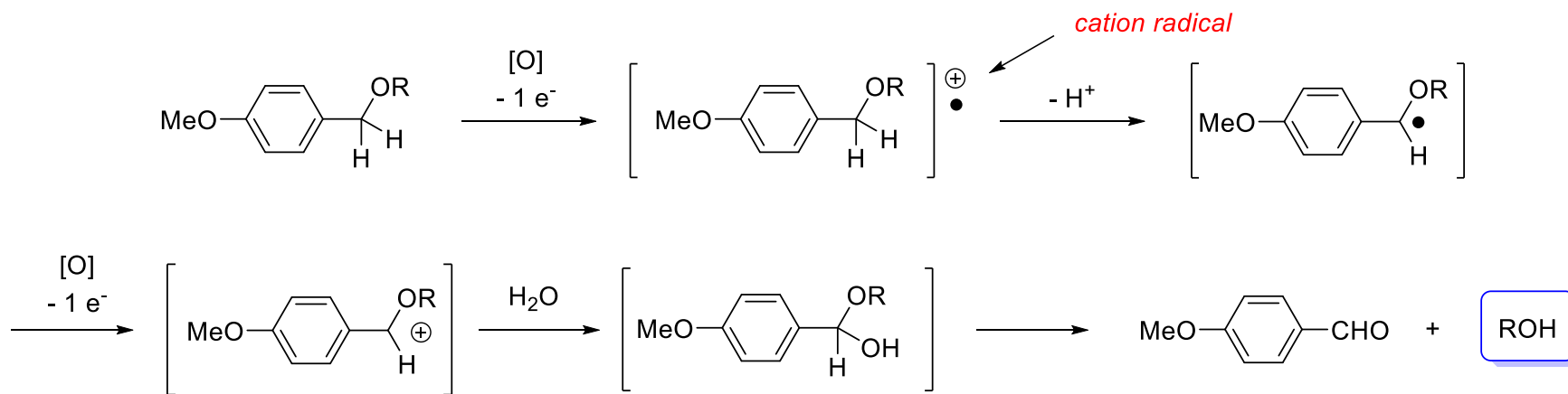
CAN

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Synthèse totale du discodermolide

### Rappels sur le groupement protecteur *para*-méthoxybenzyle (PMB)

#### Mécanisme de la déprotection:





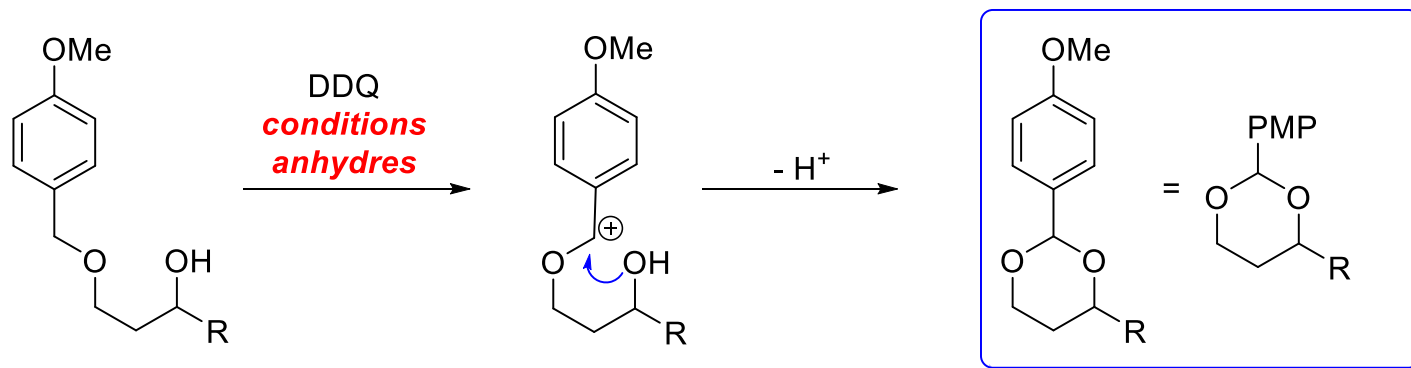
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Synthèse totale du discodermolide

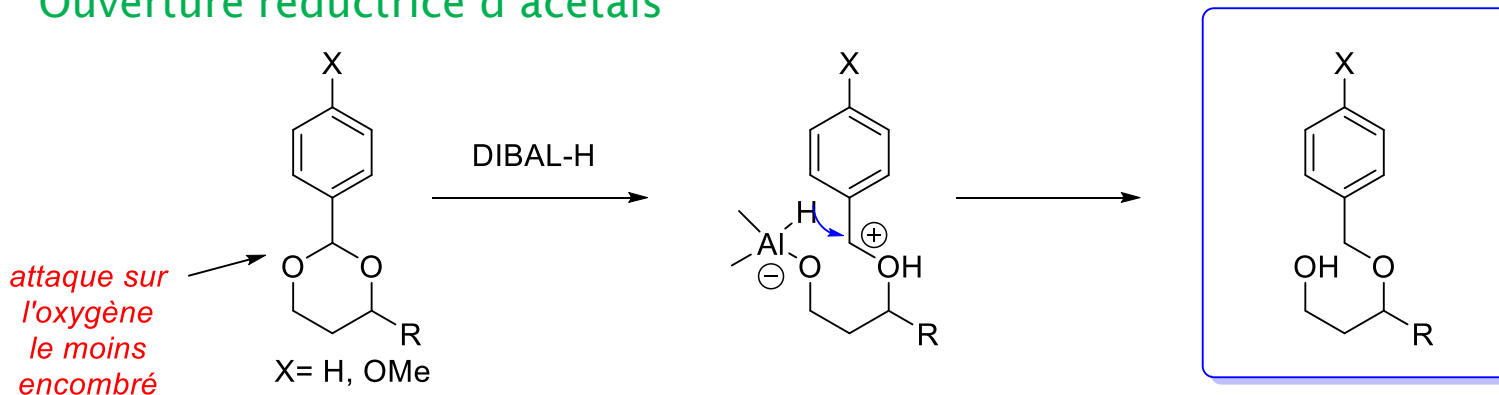
Rappels sur le groupement protecteur *para*-méthoxybenzyle (PMB)

Interconversion des hydroxyles protégés

Formation oxydante d'acétals



Ouverture réductrice d'acétals

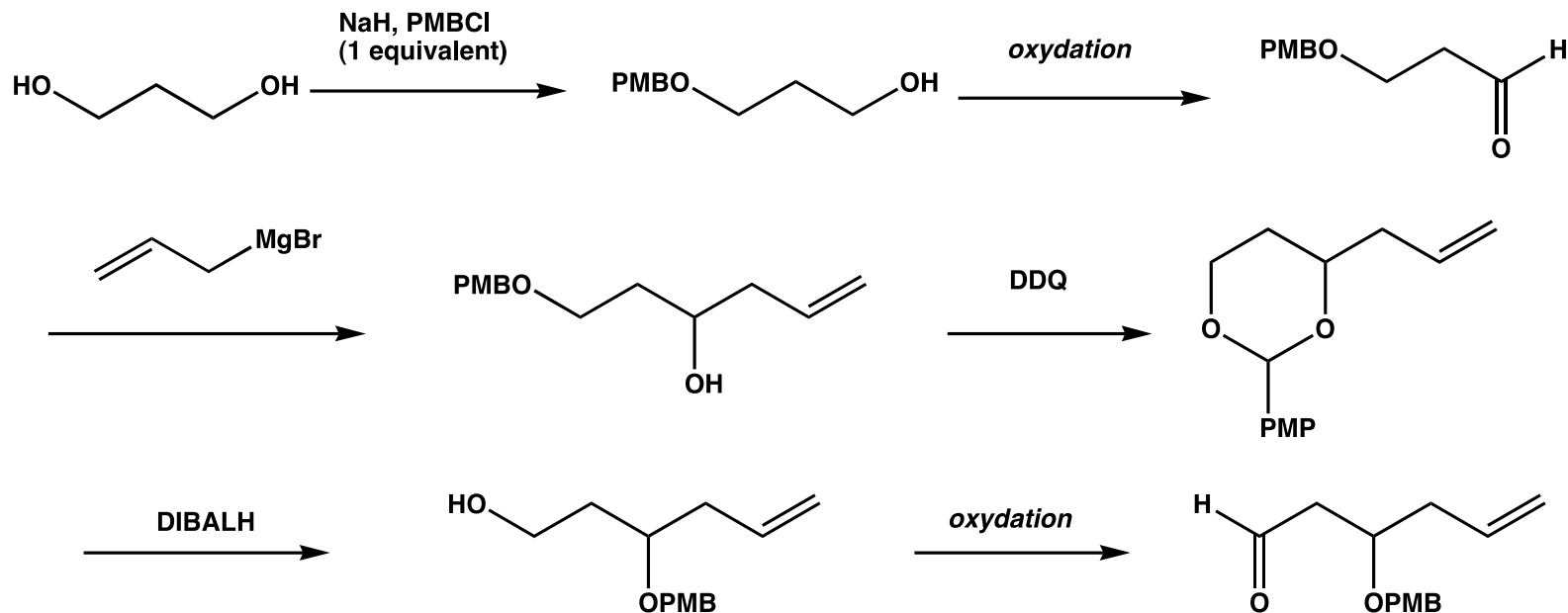


# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Synthèse totale du discodermolide

### Rappels sur le groupement protecteur *para*-méthoxybenzyle (PMB)

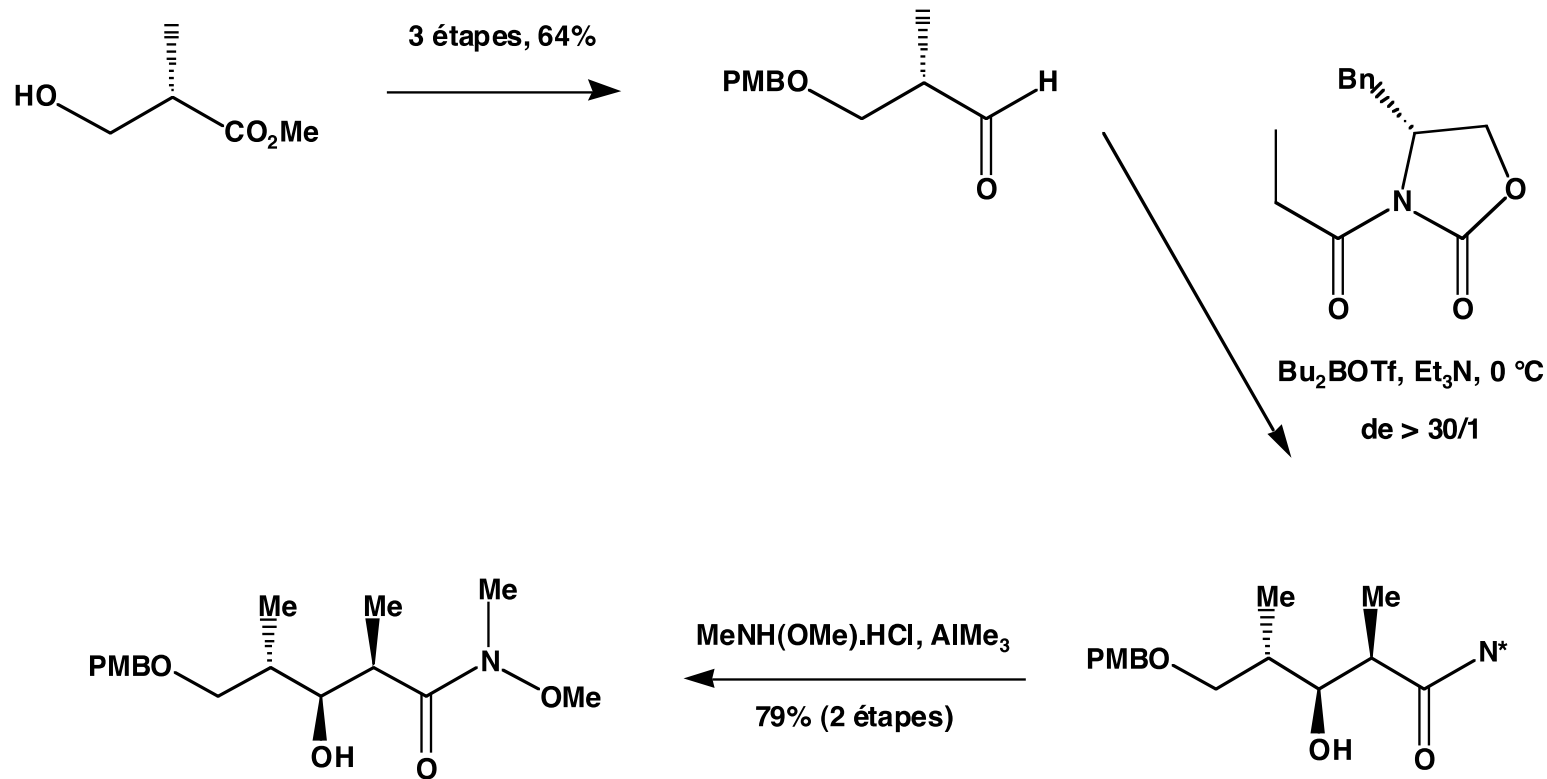
### Interconversion des hydroxyles protégés



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Synthèse totale du discodermolide

Synthèse du précurseur commun:

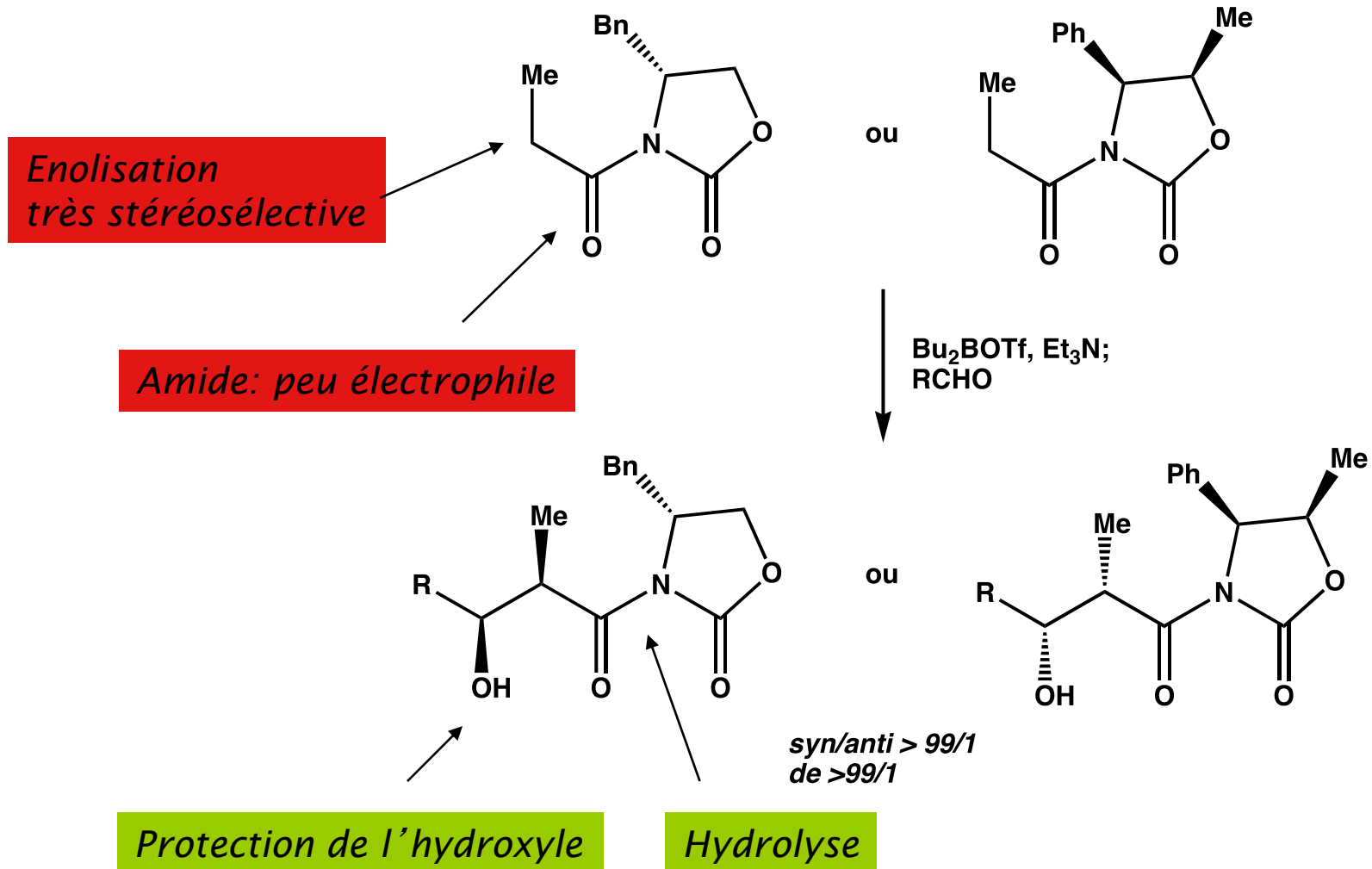


Echelle: 60 g  
1 seule colonne chromatographique

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Synthèse totale du discodermolide

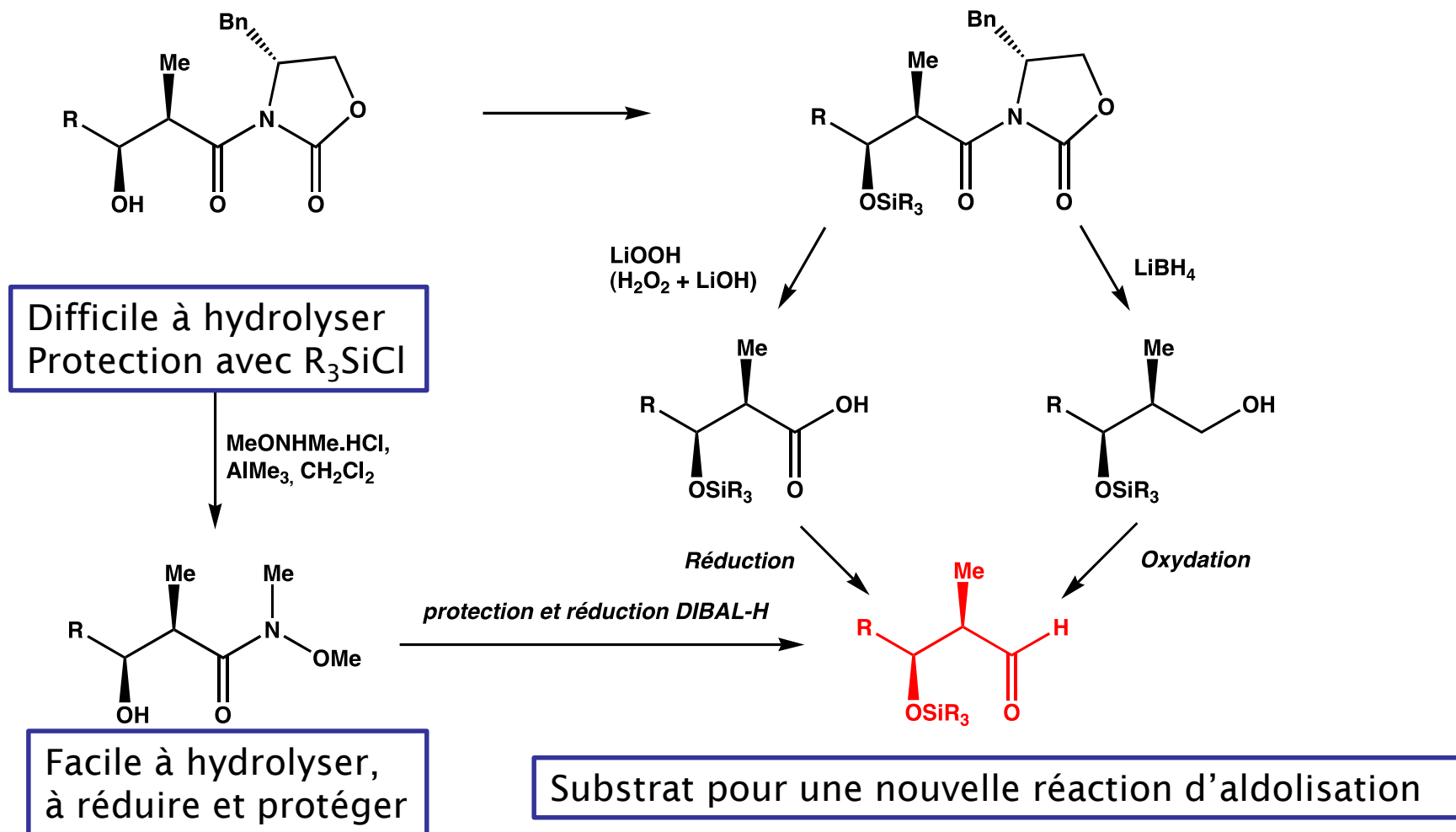
Synthèse du précurseur commun:



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Synthèse totale du discodermolide

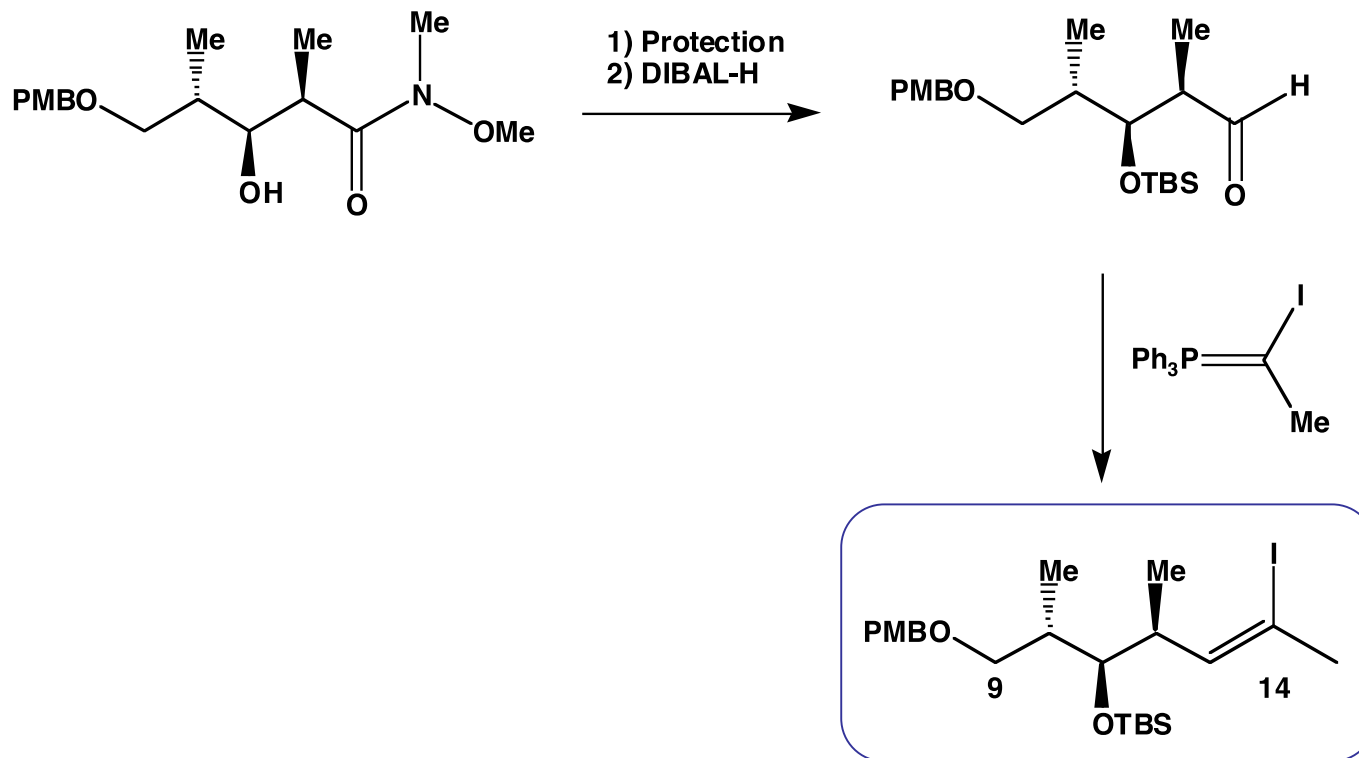
Synthèse du précurseur commun:



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Synthèse totale du discodermolide

Synthèse du fragment 2 (C<sub>9</sub>-C<sub>14</sub>):



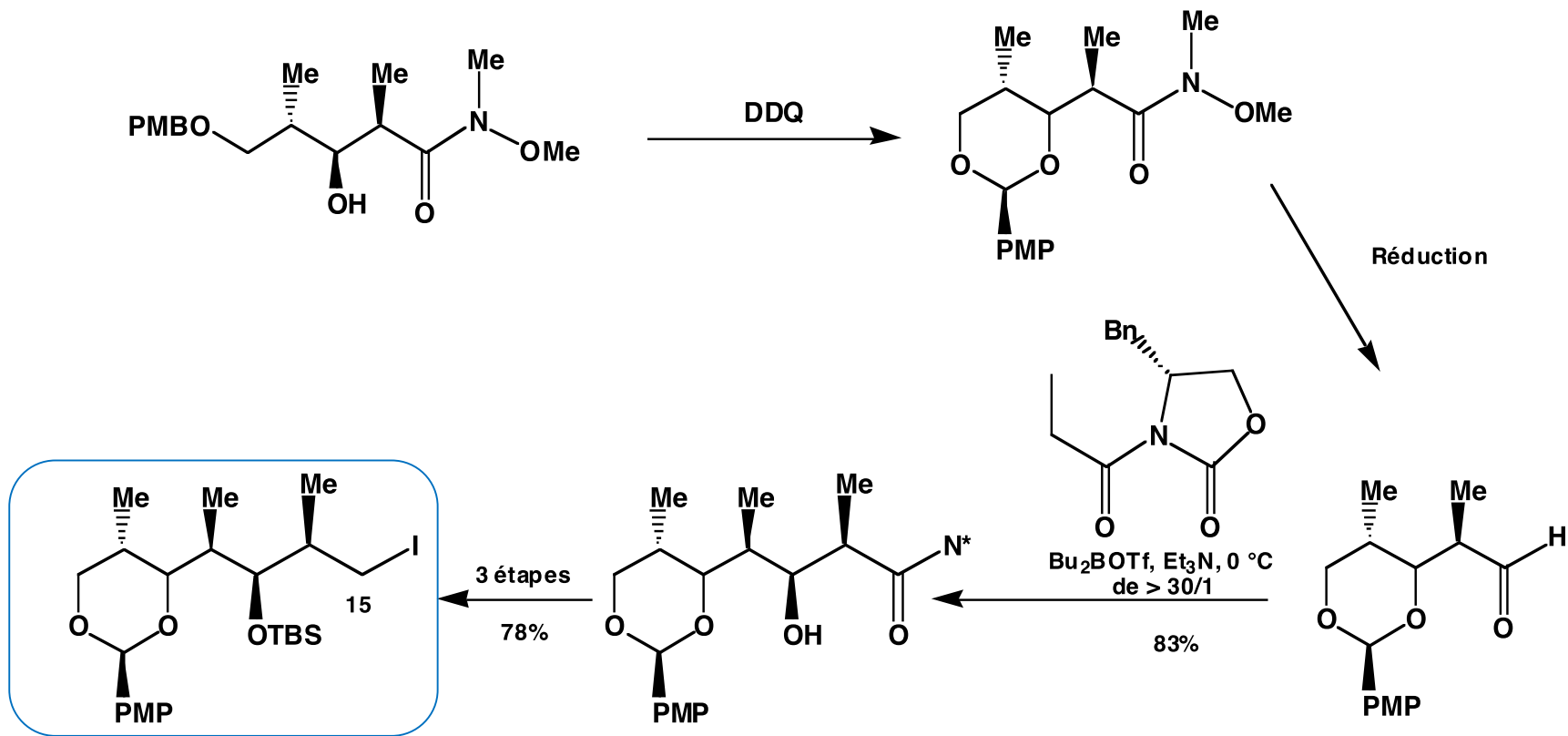
46% (3 étapes)

Z:E=8-17:1

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Synthèse totale du discodermolide

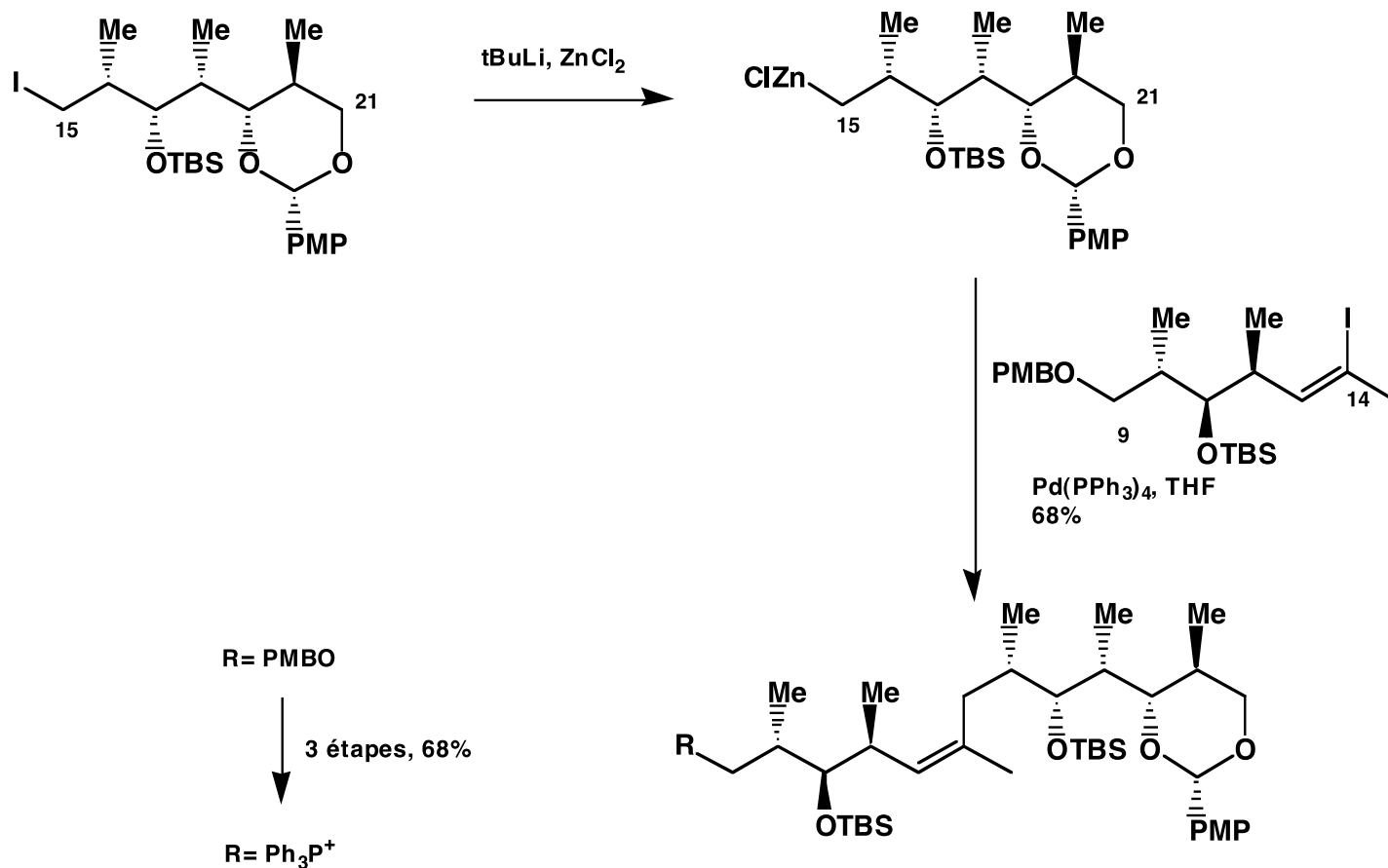
Synthèse du fragment 3 (C<sub>15</sub>-C<sub>21</sub>):



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Synthèse totale du discodermolide

### Couplage des deux fragments par réaction de Negishi



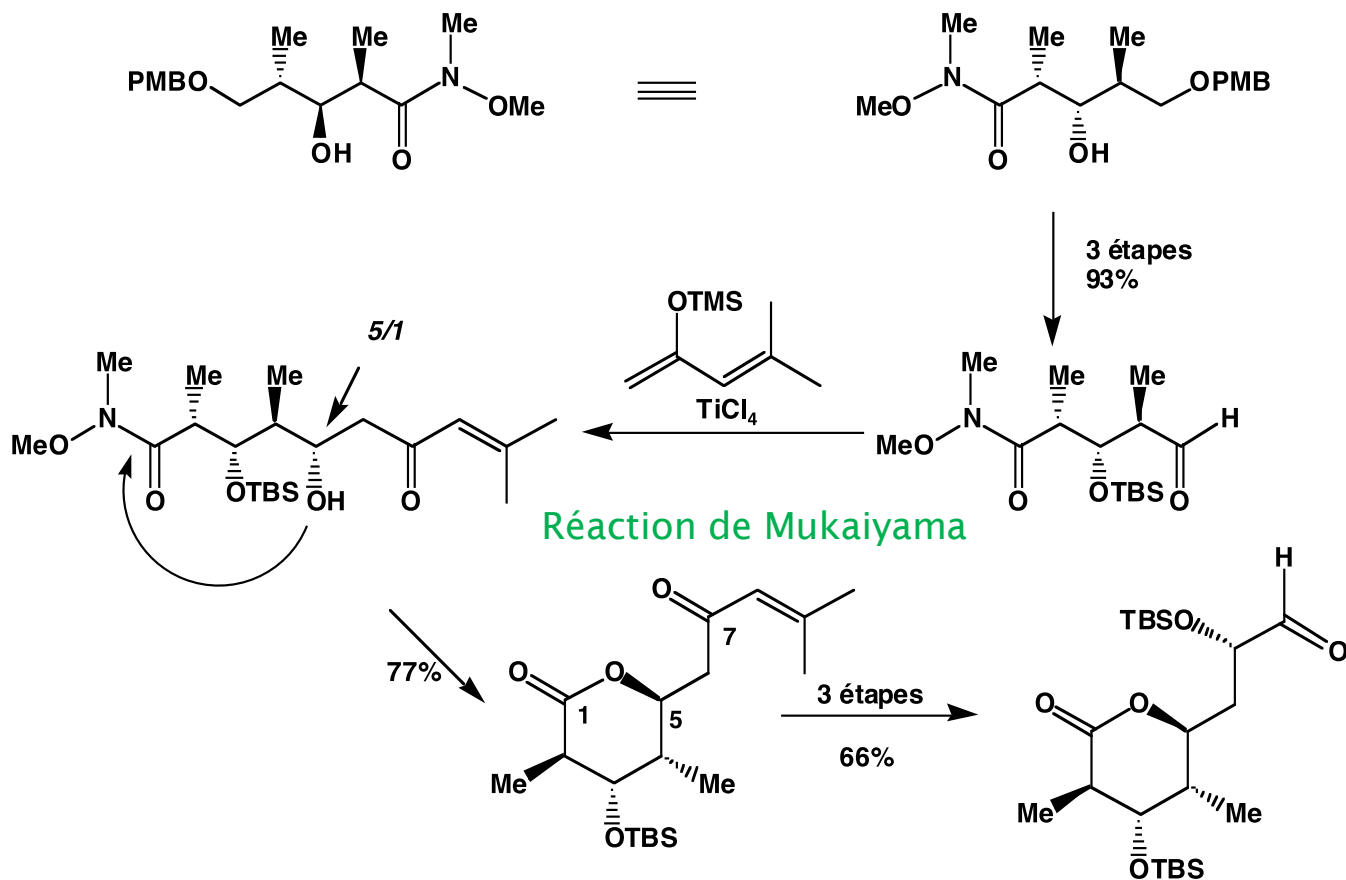


# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Synthèse totale du discodermolide

### Synthèse du fragment 1 (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>):

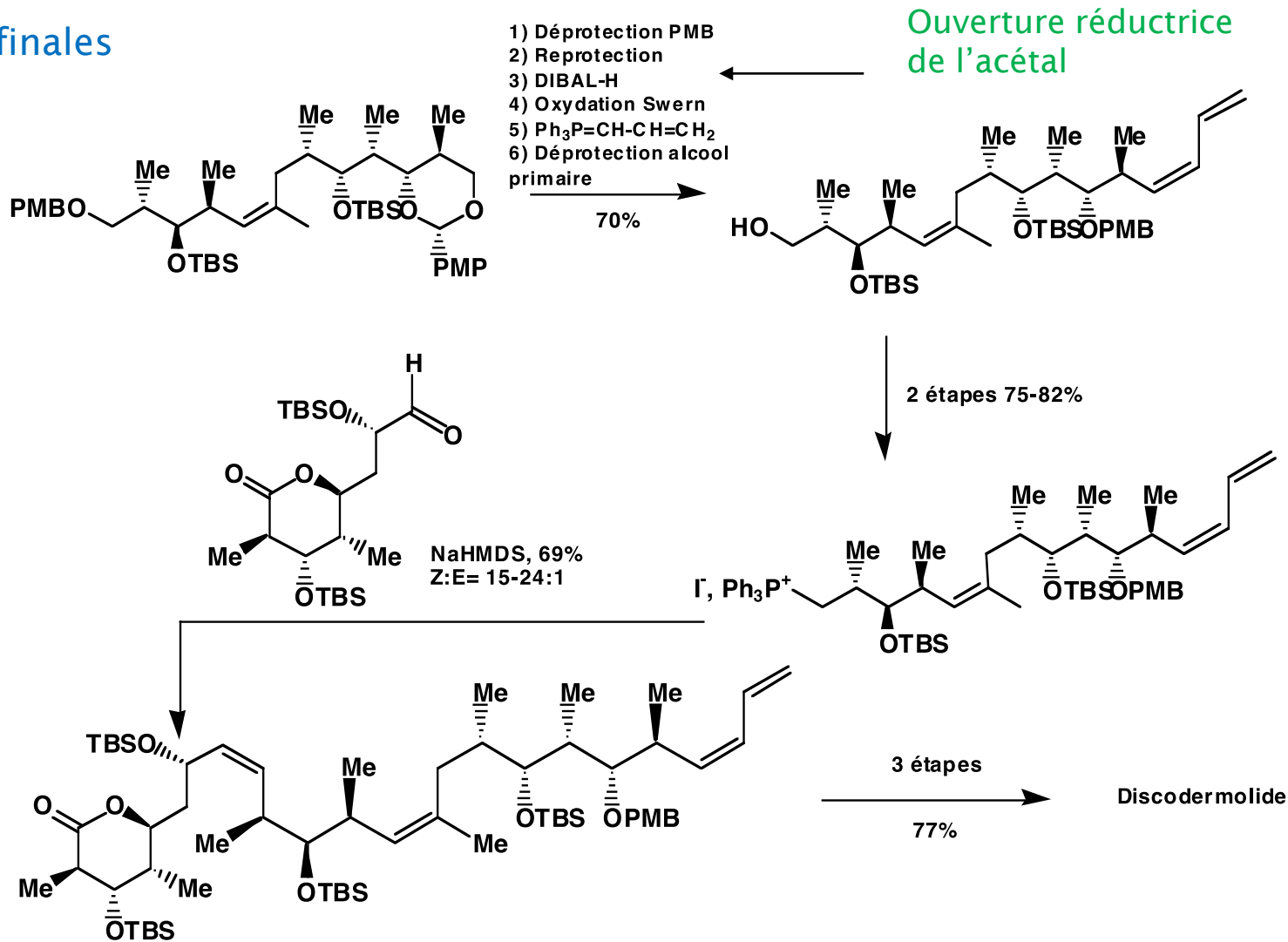
Présence d'une unité acétate; il faut trouver une alternative à l'aldolisation d'Evans



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Synthèse totale du discodermolide

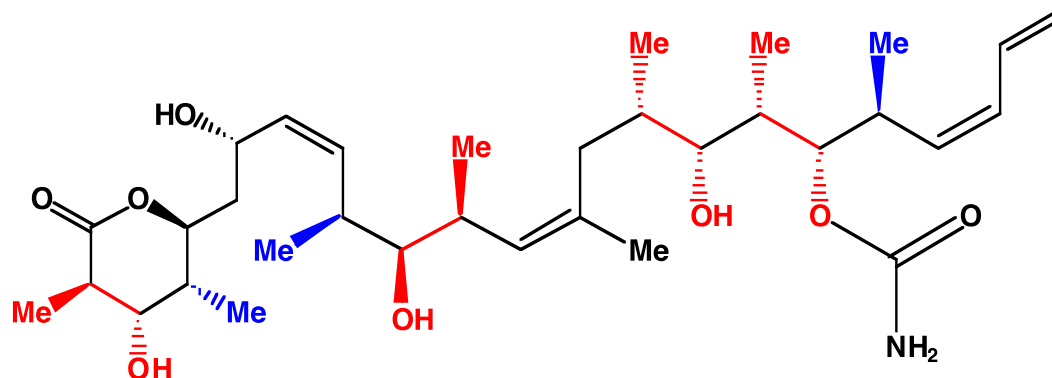
### Etapes finales



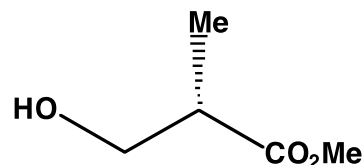
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Synthèse totale du discodermolide

### Récapitulatif

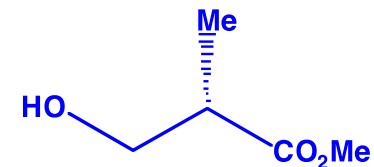


24 étapes à partir de



rendement global: 6%  
1g de produit obtenu

centres stéréogènes apportés par le fonds chiral:

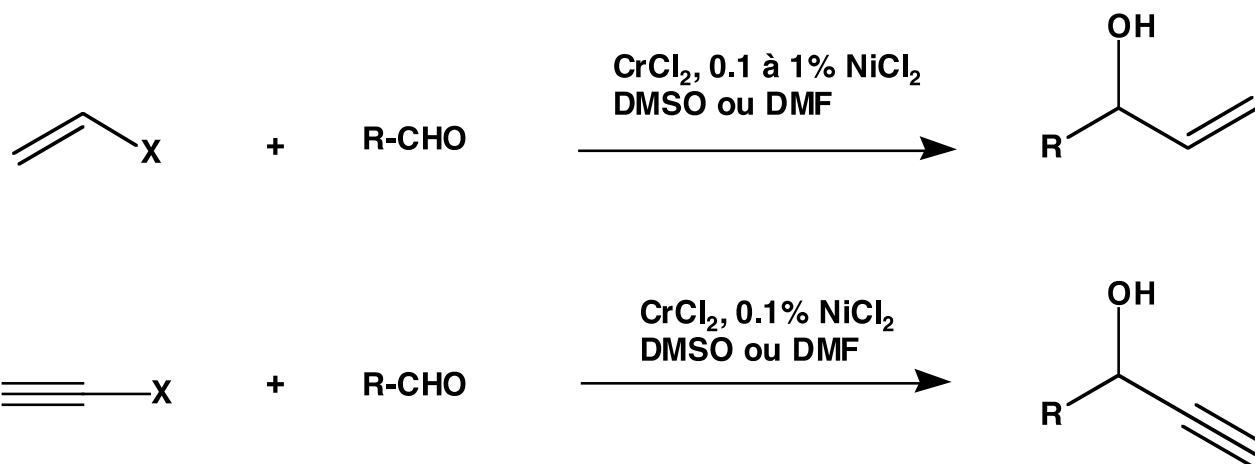


centres stéréogènes et liaisons créés par l'aldolisation asymétrique

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Addition directe d'halogénures vinyliques ou acétyléniques sur un aldéhyde: la réaction se fait en présence de Cr(II) avec une quantité catalytique de sels de Ni(II)



X= I, Br, OTf (pour les dérivés vinyliques uniquement)

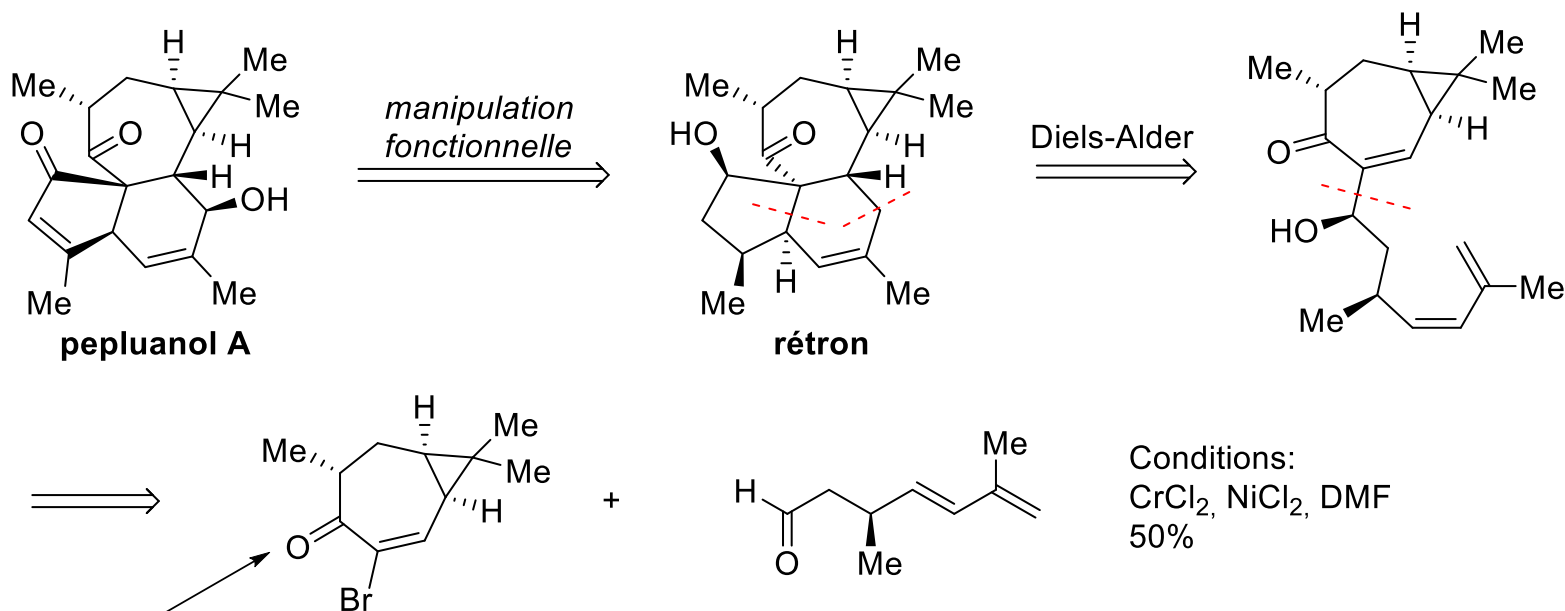
Avantages:

- Conditions très douces (type Barbier) grande tolérance fonctionnelle
- Stéréosélectivité bonne (souvent moyenne)

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Utilisation en synthèse: synthèse du pépluanol A

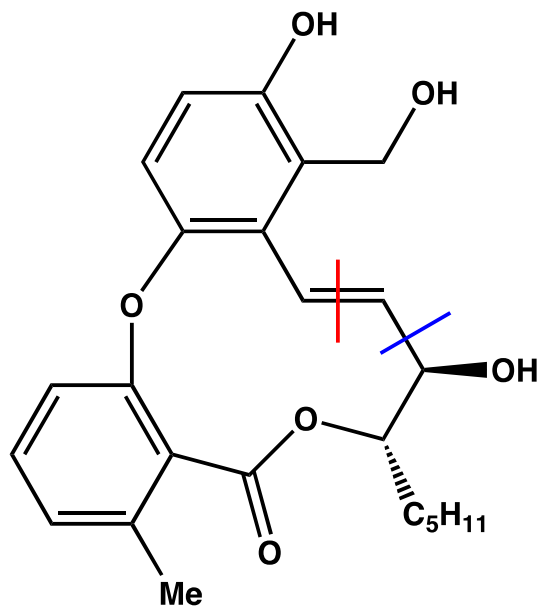


Présence d'une cétone:  
impossible de faire le magnésien

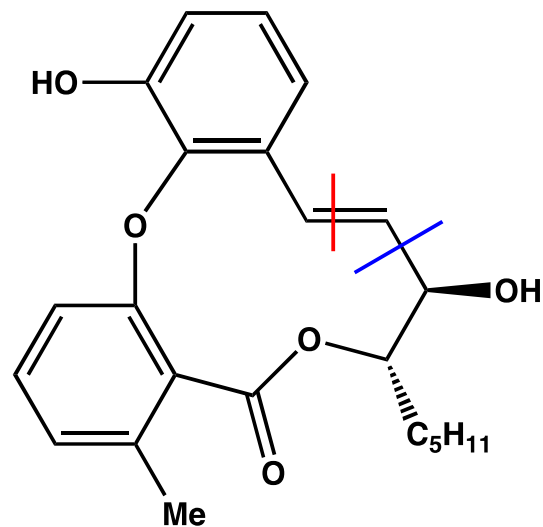
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Utilisation en synthèse: synthèse des aspercyclides



Aspercyclide B



Aspercyclide C

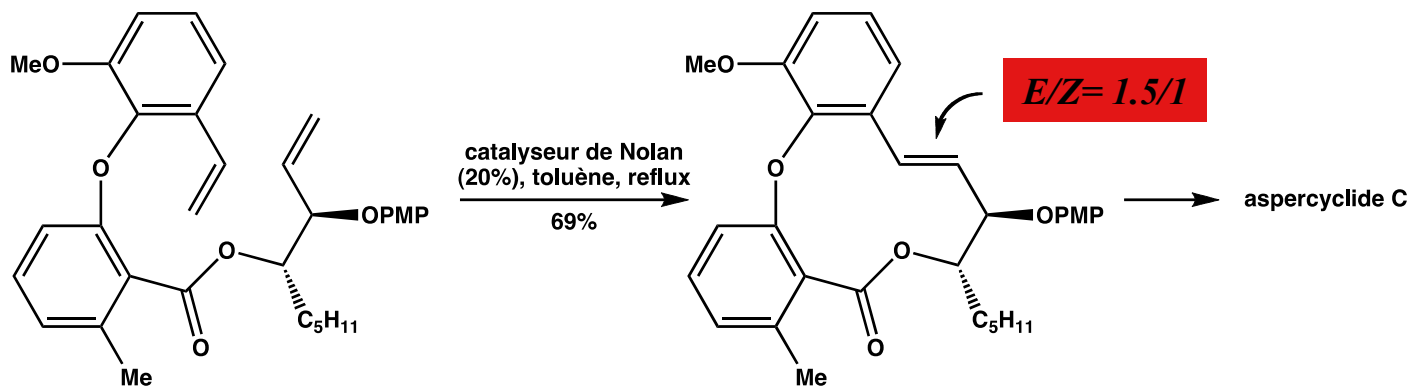
Deux stratégies possibles pour l'obtention du cycle:

- Stratégie par métathèse
- Stratégie par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

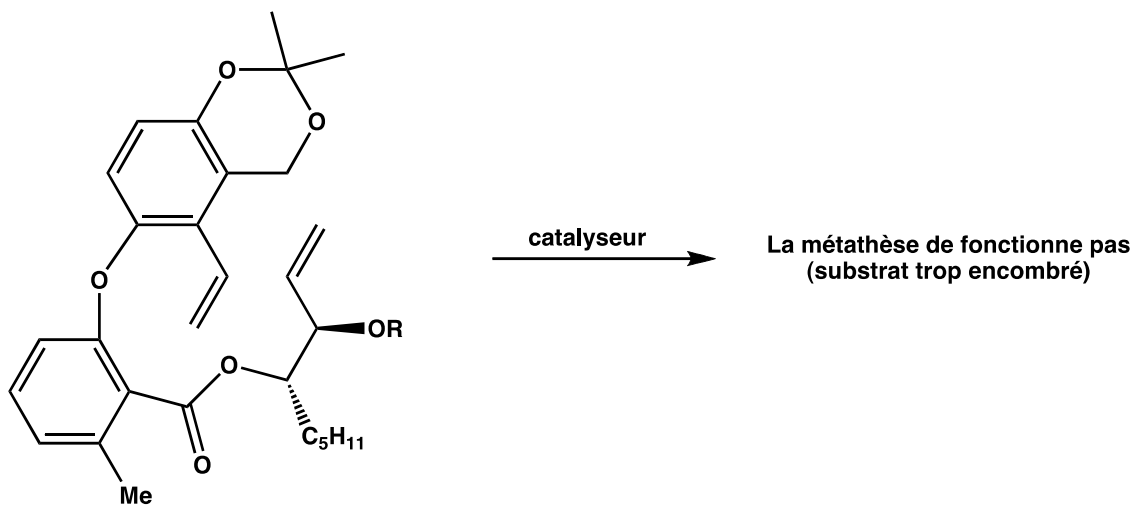
# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

### Utilisation en synthèse: synthèse des aspercyclides



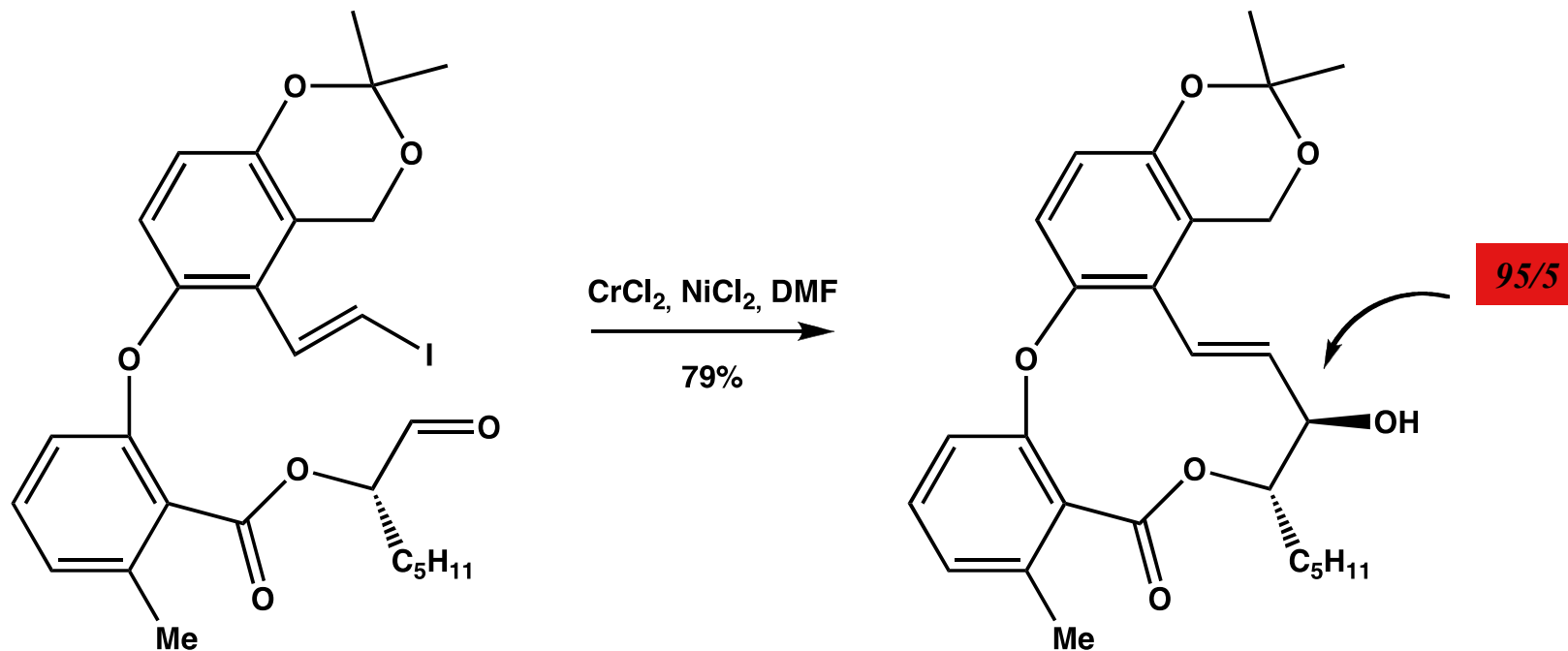
Mais:



# Contrôle Stéréochimique Acyclique

La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Utilisation en synthèse: synthèse des aspercyclides

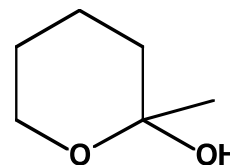
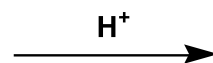
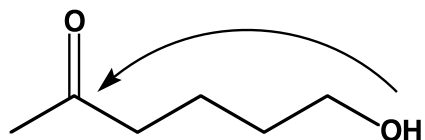


La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi peut avantageusement remplacer la réaction de métathèse pour l'élaboration de larges cycles contenant un alcool allylique

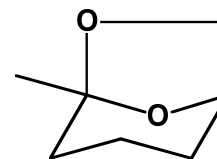
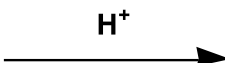
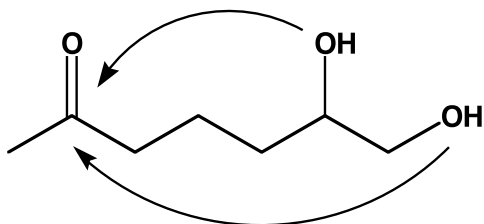


# Contrôle Stéréochimique Acyclique

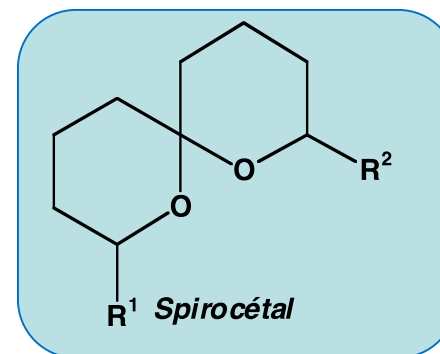
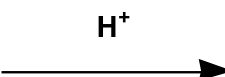
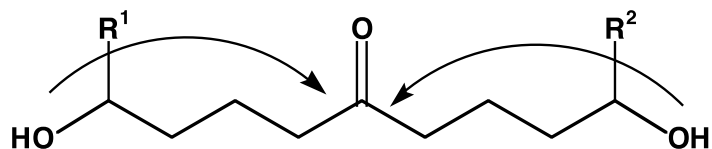
## Acétals et spirocétals



*Hémiacétal*



*Cétal cyclique*



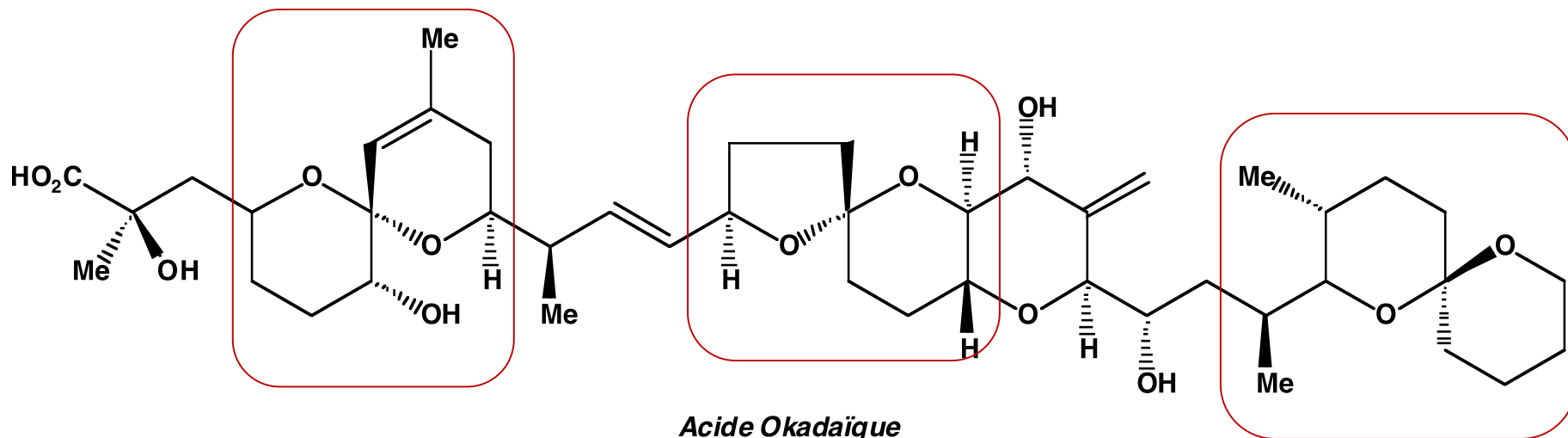
*Spirocétal*

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Acétals et spirocétals

De très nombreuses substances naturelles contiennent des unités spirocétaliques

Exemple:



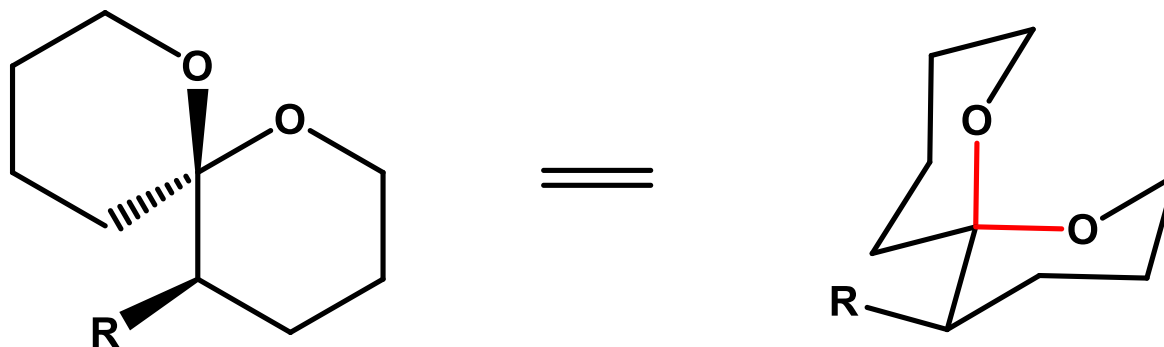
Antitumoral

3 spirocétals dont 1 insaturé

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

Acétals et spirocétals

Conformation privilégiée des spirocétals avec des cycles à 6 chaînons



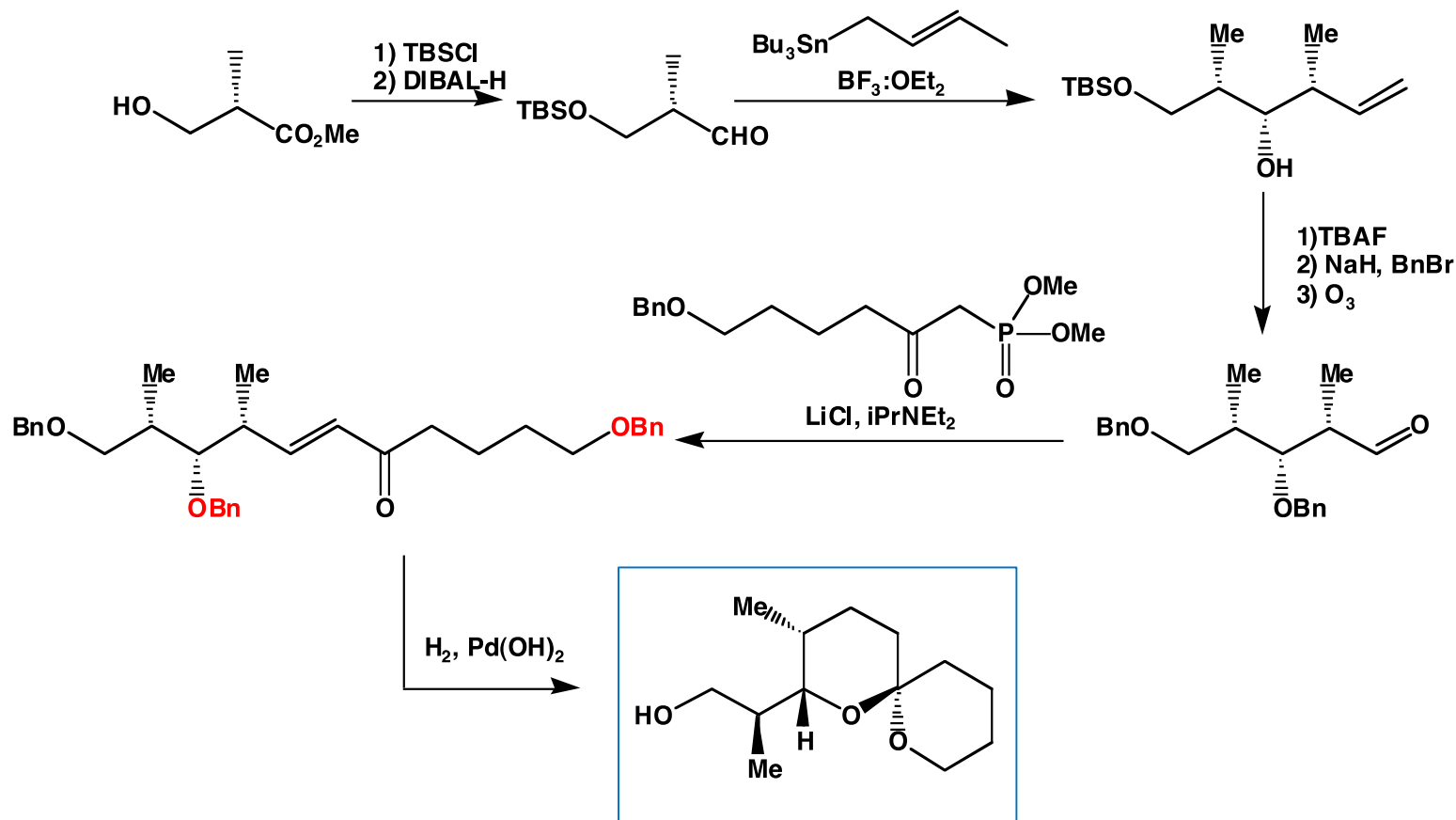
Chaque liaison C-O est axiale par rapport à l'autre cycle: stabilisation anomérique

Les substituants sont préférentiellement en position équatoriale

# Contrôle Stéréochimique Acyclique

## Acétals et spirocétals

### Synthèse d'un des spirocétals de l'acide okadaïque



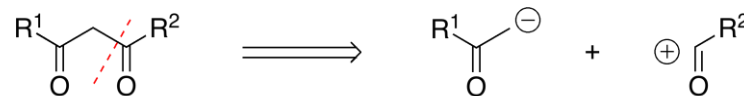
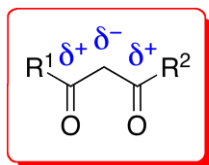
# Systemes Harmonieux- Systemes Dissonants

# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

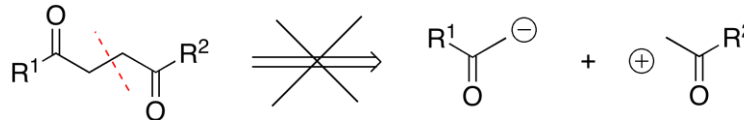
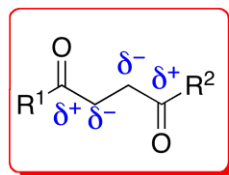
Qu'est ce qu'un système harmonieux ou dissonant?

La déconnexion en synthons chargés électriquement exige de respecter l'alternance des charges

Les charges positives et négatives sont alternées:  
système *harmonieux*;  
on peut faire une rétrosynthèse



Deux charges identiques placées côte-à-côte:  
système *dissonant*  
pas de rétrosynthèse directe

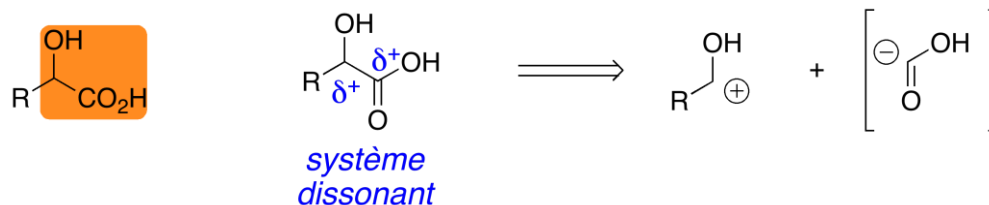


# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

## Comment faire une rétrosynthèse avec un système dissonant?

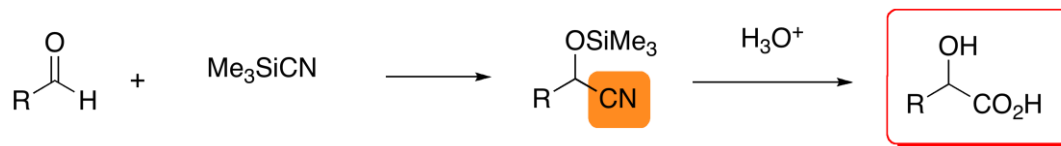
- Impliquer des réactions ne développant pas de charges (réactions radicalaires, réactions péricycliques: cycloadditions, transpositions)
- Trouver des équivalents synthétiques qui permettent « d'inverser » la polarité d'une fonction chimique

## Exemple d'inversion de polarité: synthèse d' $\alpha$ -hydroxy acides



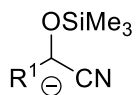
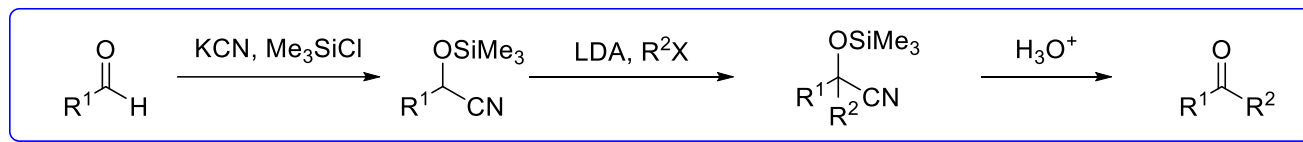
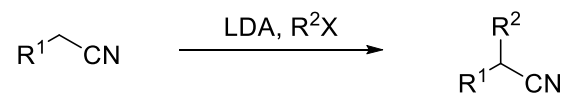
Il n'existe pas de réactif  $\text{CO}_2\text{H}^-$  en revanche, l'ion nitrile  $\text{CN}^-$  est nucléophile et peut être hydrolysé en acide carboxylique: l'ion  $\text{CN}^-$  est un équivalent synthétique pour  $\text{CO}_2\text{H}^-$

Synthèse:



# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

Les cyanhydrines comme équivalents synthétique de l'anion formyle



est un équivalent synthétique pour le synthon

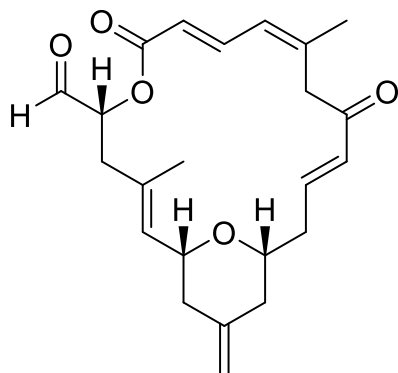




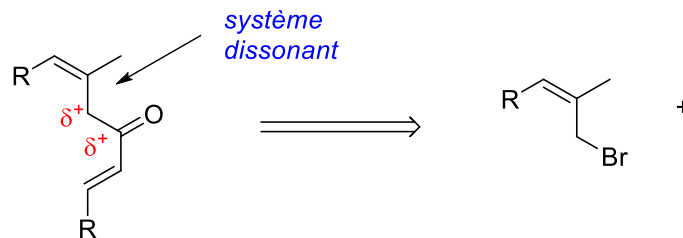
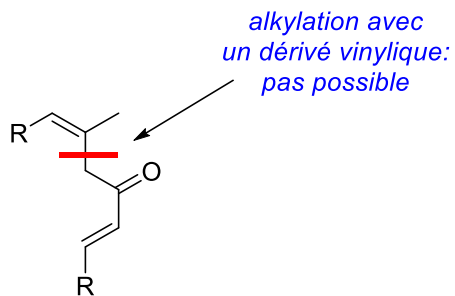
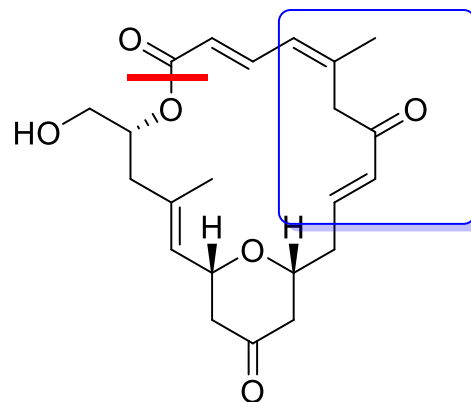
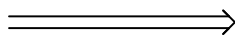
# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

Les cyanhydrines comme équivalents synthétique de l'anion formyle

Application: synthèse du dactylole A



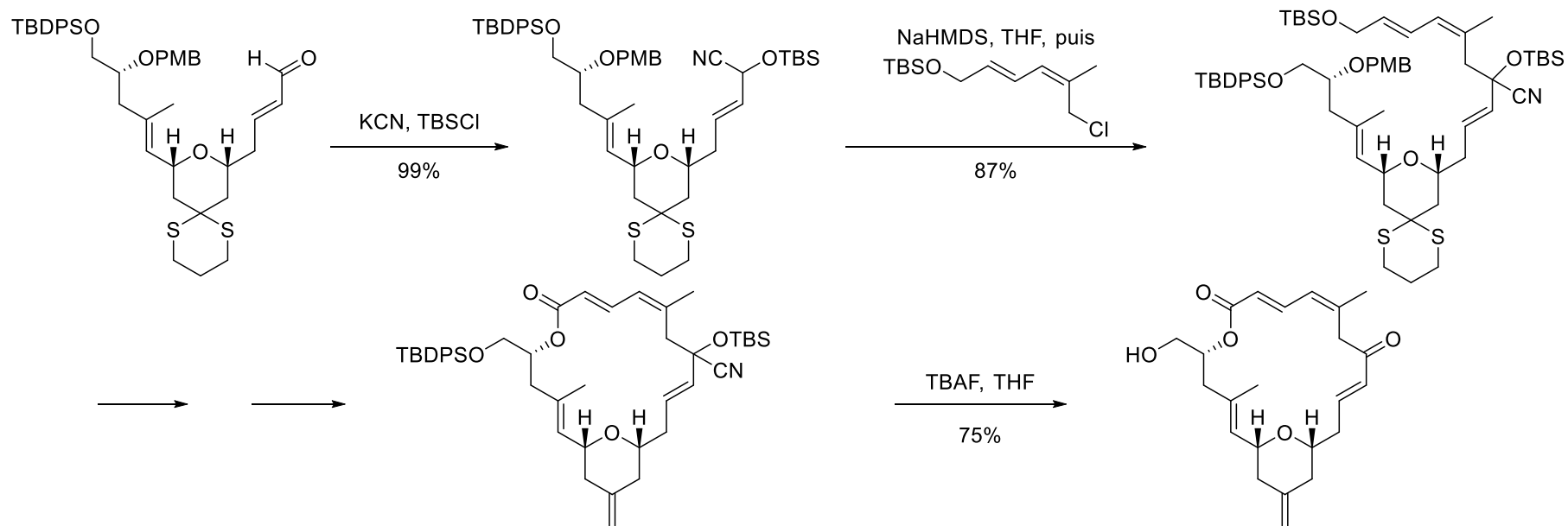
Dactylole A



# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

Les cyanhydrines comme équivalents synthétique de l'anion formyle

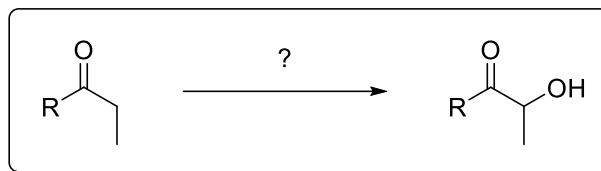
Application: synthèse du dactylolide A



*Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 5735

## Hydroxylation d'énols et d'énolates

Comment réaliser la transformation suivante ?

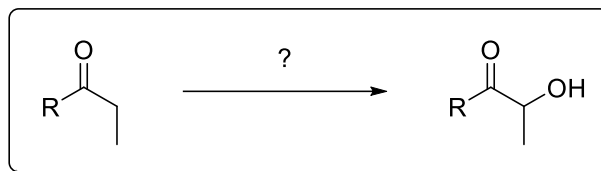


L'énolate est nucléophile, comme l'ion hydroxyle: le système est dissonant

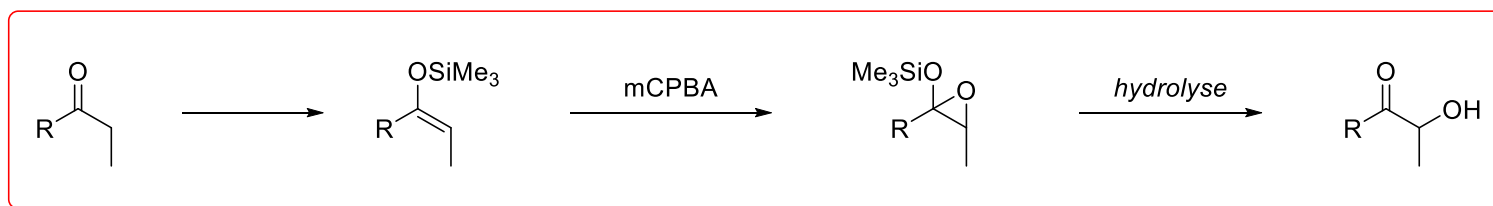
Il faut trouver un équivalent synthétique de l'ion « OH<sup>+</sup> »

## Hydroxylation d'énols et d'énolates

Comment réaliser la transformation suivante ?

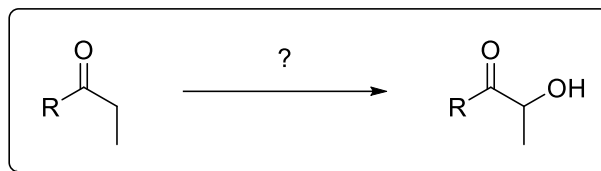


Première solution: l'oxydation de Rubottom



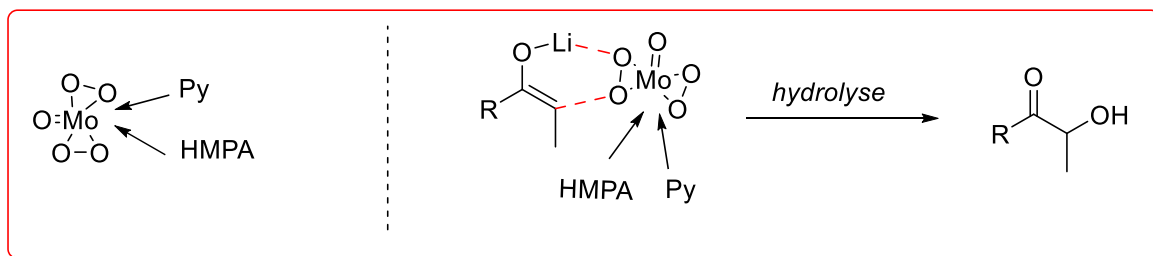
## Hydroxylation d'énols et d'énolates

Comment réaliser la transformation suivante ?



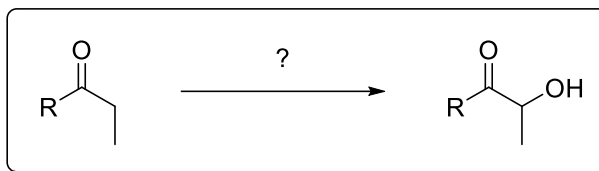
Deuxième solution: génération de réactifs électrophiles d'hydroxylation

La réaction de Vedejs avec le réactif : MoO<sub>5</sub>.pyridine.HMPA



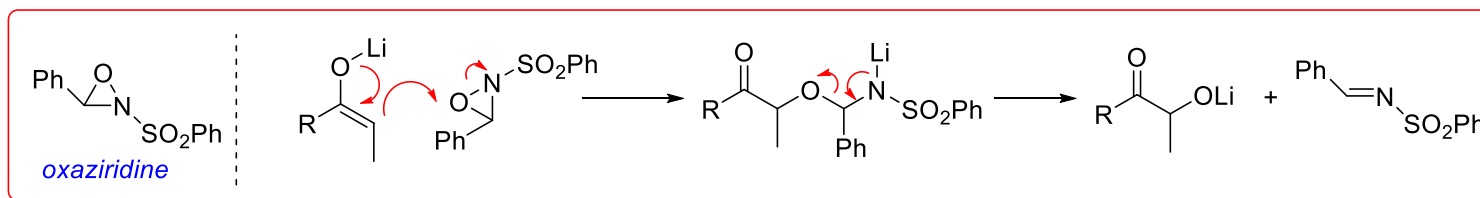
## Hydroxylation d'énols et d'énolates

Comment réaliser la transformation suivante ?

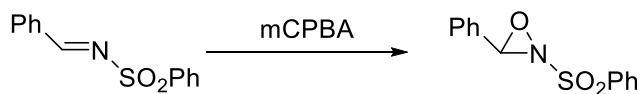


Deuxième solution: génération de réactifs électrophiles d'hydroxylation

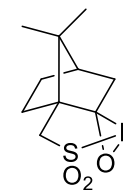
Hydroxylation avec les oxaziridines (oxaziridine de Davis)



*préparation de l'oxaziridine*



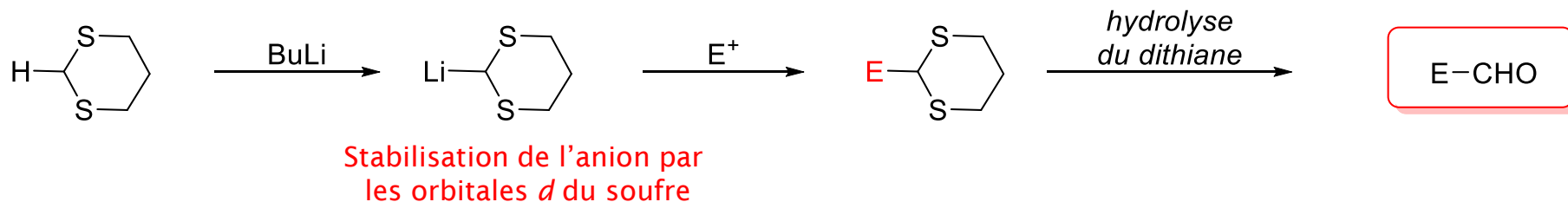
*oxaziridine chirale*



*Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919

# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

Les dithianes comme équivalents de l'anion acyle:



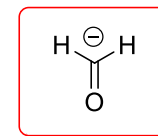
Conditions pour l'hydrolyse des dithianes:

-HgCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O

-MeI, CaCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O

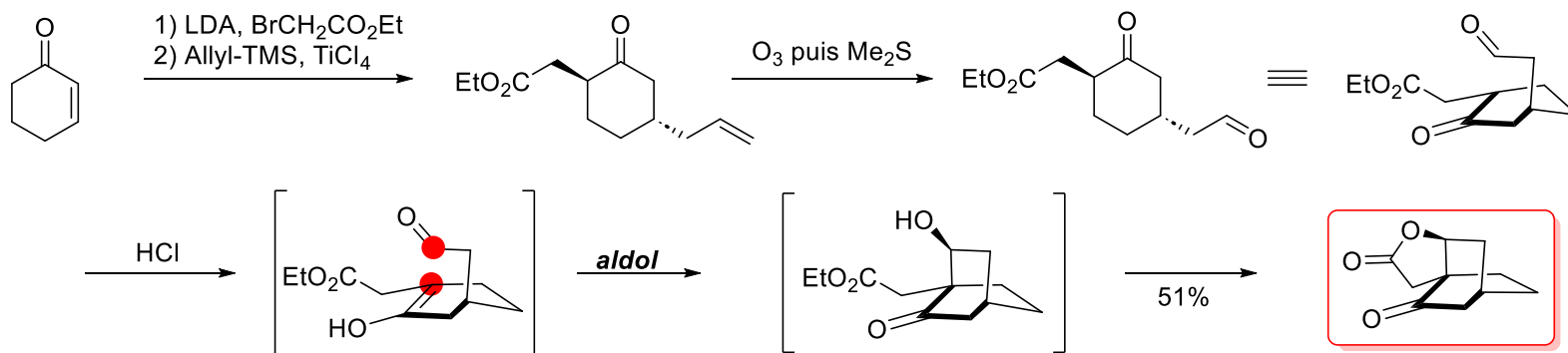
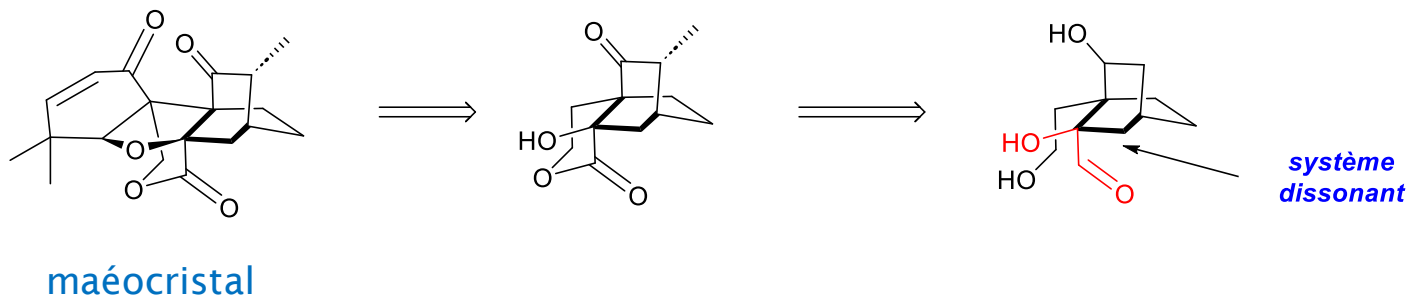
-PhI(OAc)<sub>2</sub> ou PhI(OCOFCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

L'anion du dithiane est un équivalent synthétique de



# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

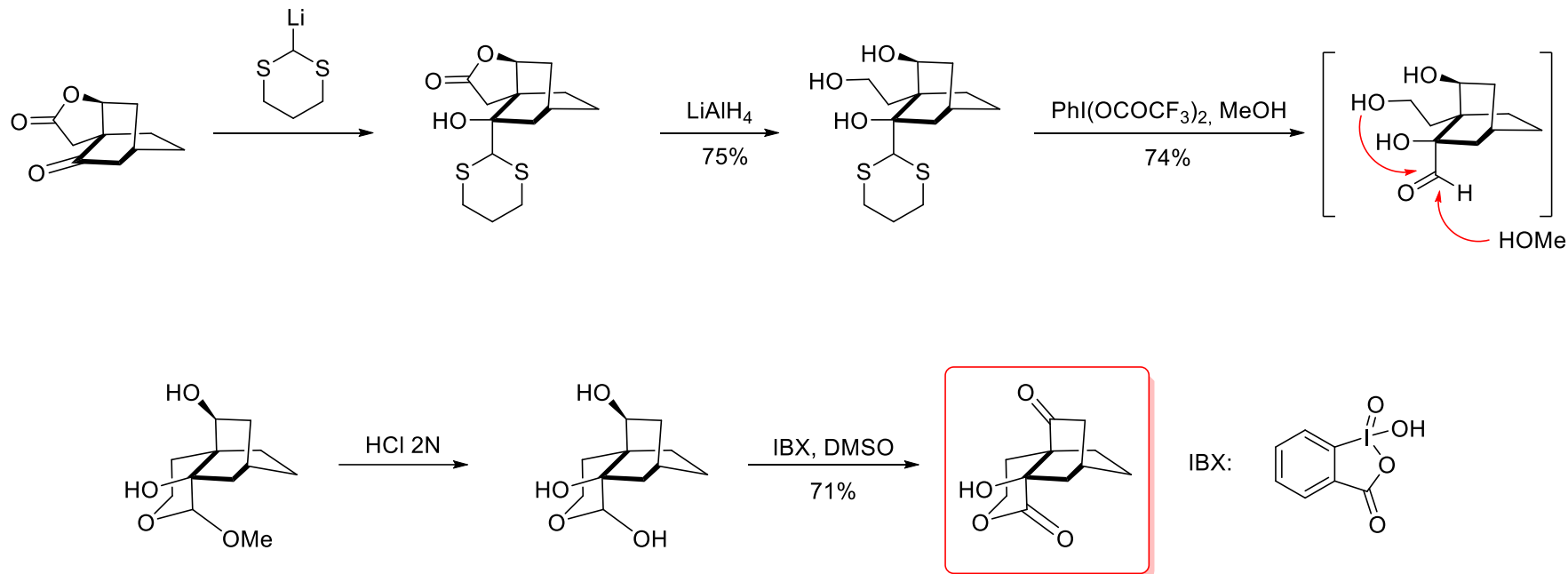
Application: synthèse d'un fragment du maéocrystal





# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

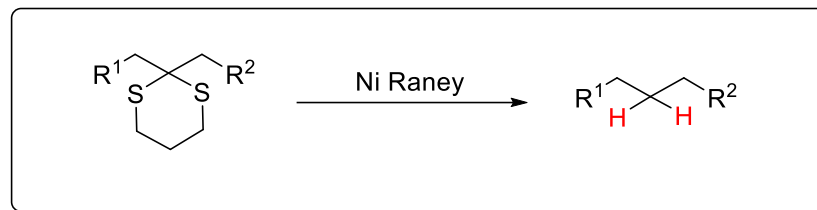
## Application: synthèse d'un fragment du maéocrystal



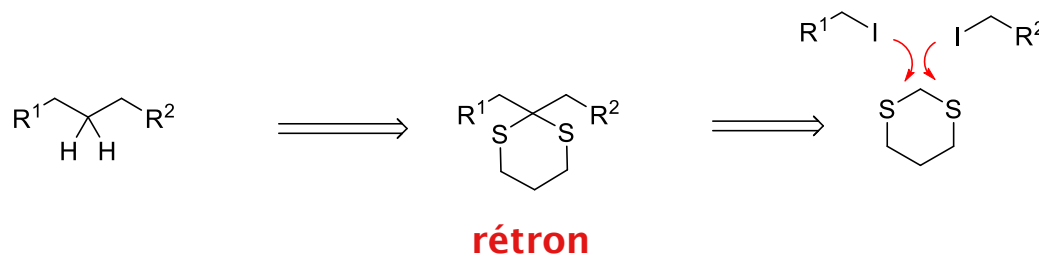
*Synth. Commun.* **2023**, *53*, 708

# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

Attention, les dithianes ne sont pas que des précurseurs de carbonyles

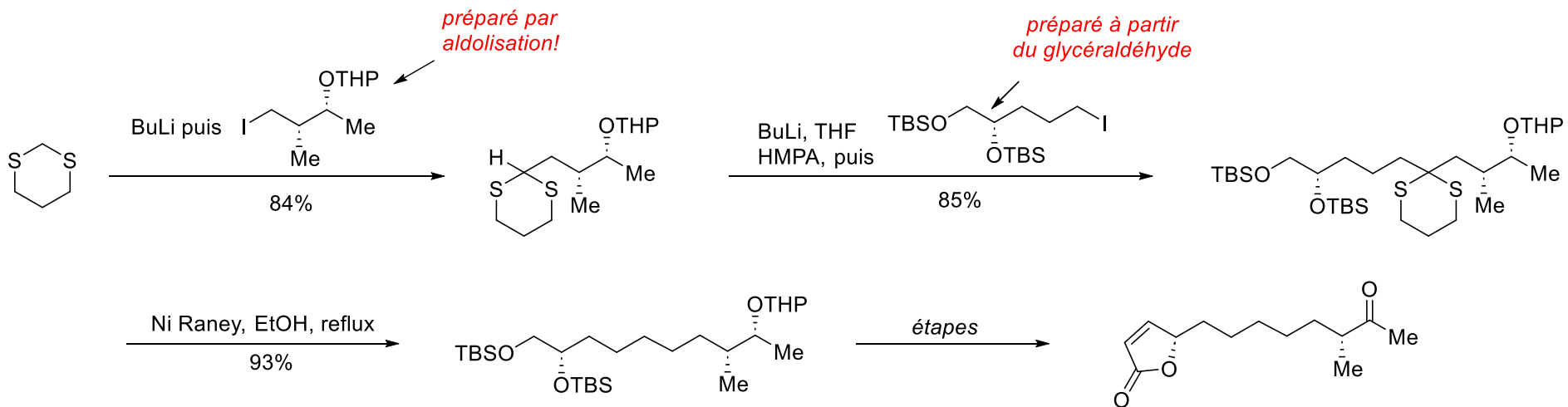


Application en rétrosynthèse:



# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

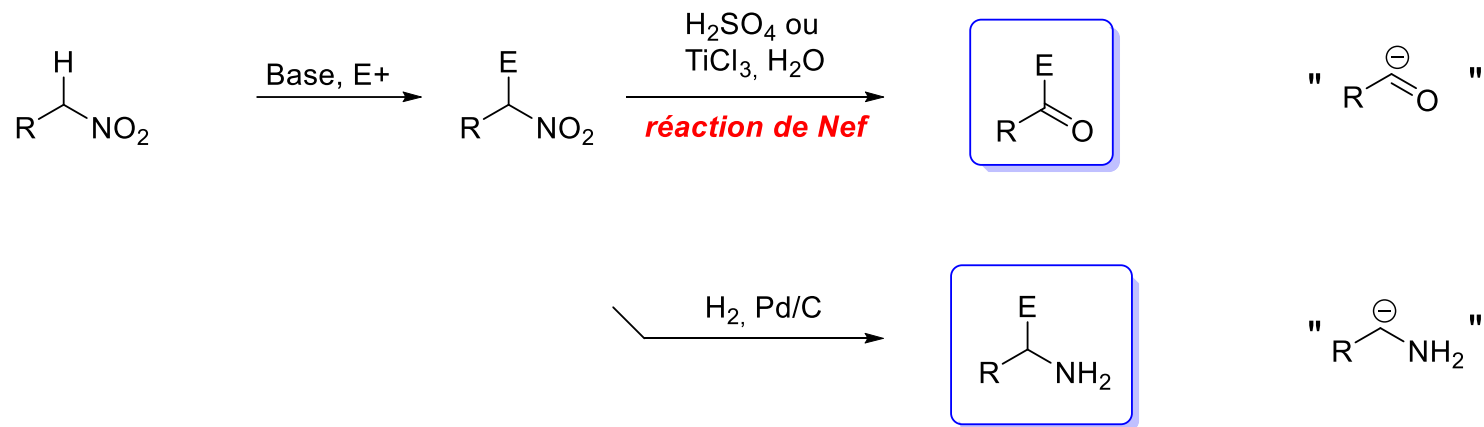
## Synthèse totale avec un rétron dithiane:



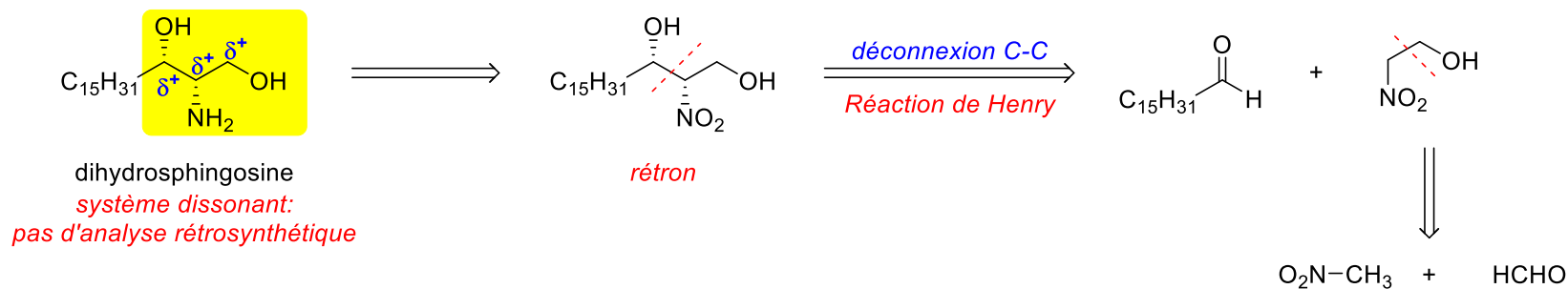
*Tetrahedron* 2010, 66, 187

# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

## Autres réactifs pour l'inversion de polarité: les nitroalcanes

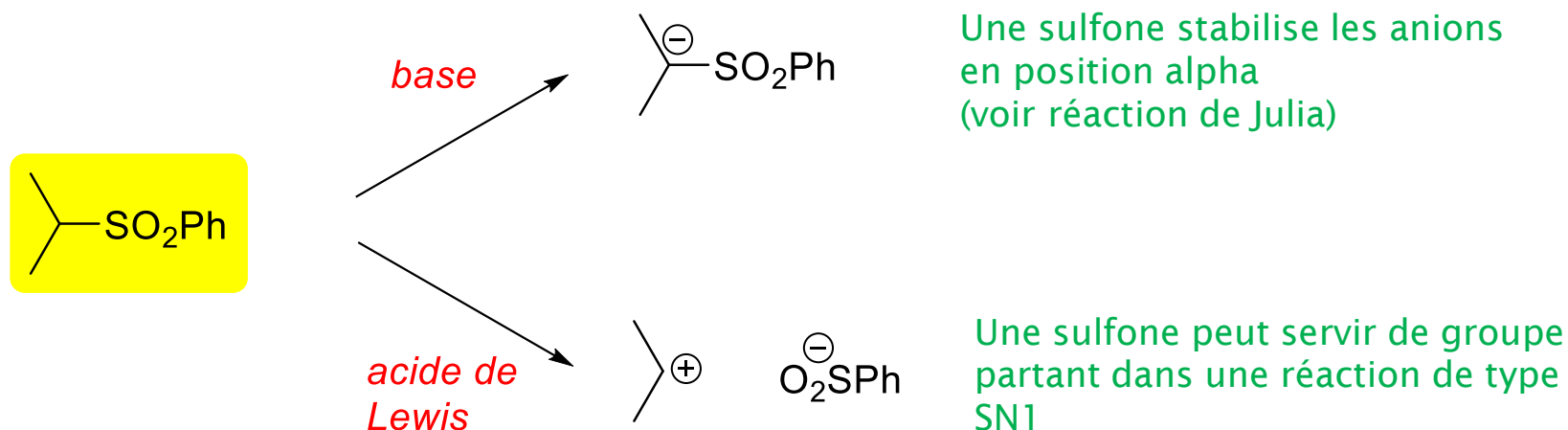


## Application: analyse rétrosynthétique de la dihydrospingosine

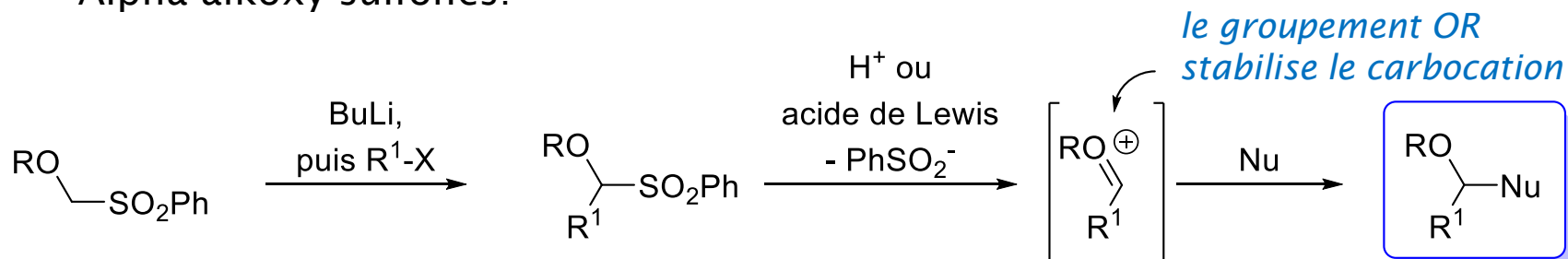


# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

## Autres réactifs pour l'inversion de polarité: les sulfones



### Alpha-alkoxy sulfones:

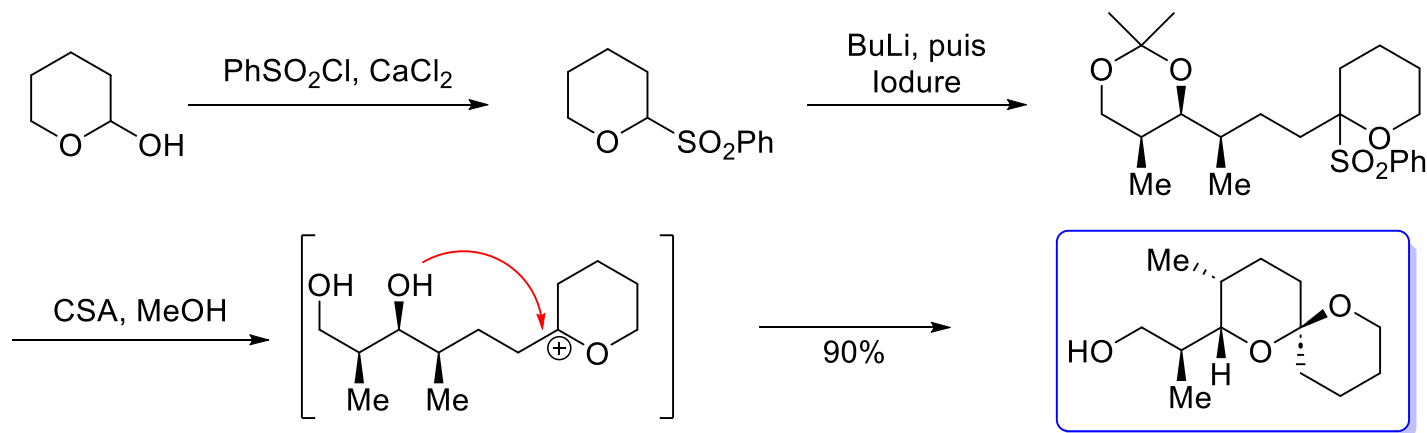
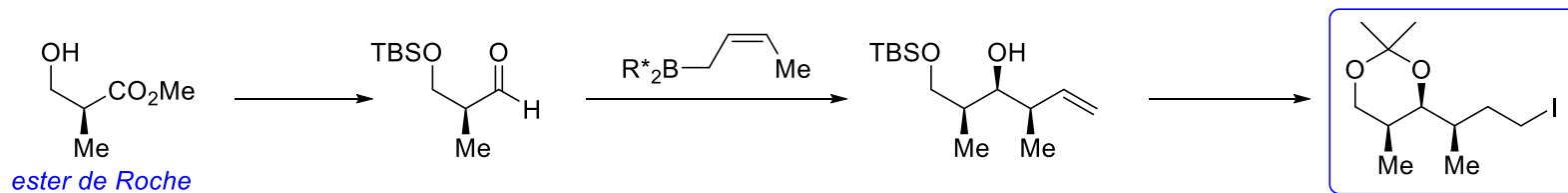


Le nucléophile peut être un hétéroatome ou un nucléophile carboné

# Systèmes Harmonieux-Systèmes Dissonants

## Autres réactifs pour l'inversion de polarité: les sulfones

Application à la synthèse d'un spirocétal de l'acide okadaïque

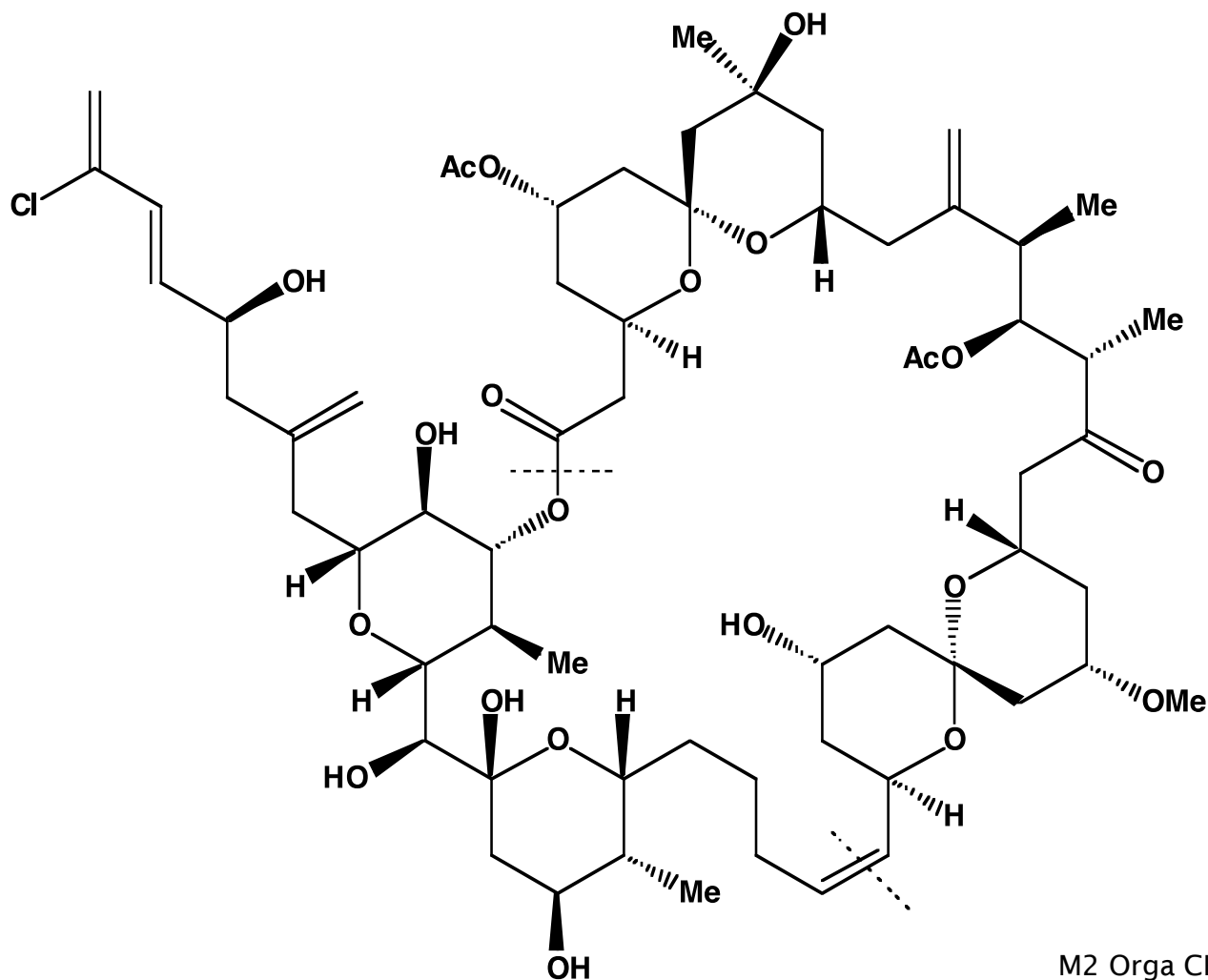


# Symétrie et Désymétrisation

# Symétrie et Désymétrisation

Principe fondamental dans une analyse rétrosynthétique: toujours repérer les éléments de symétrie dans une molécule:

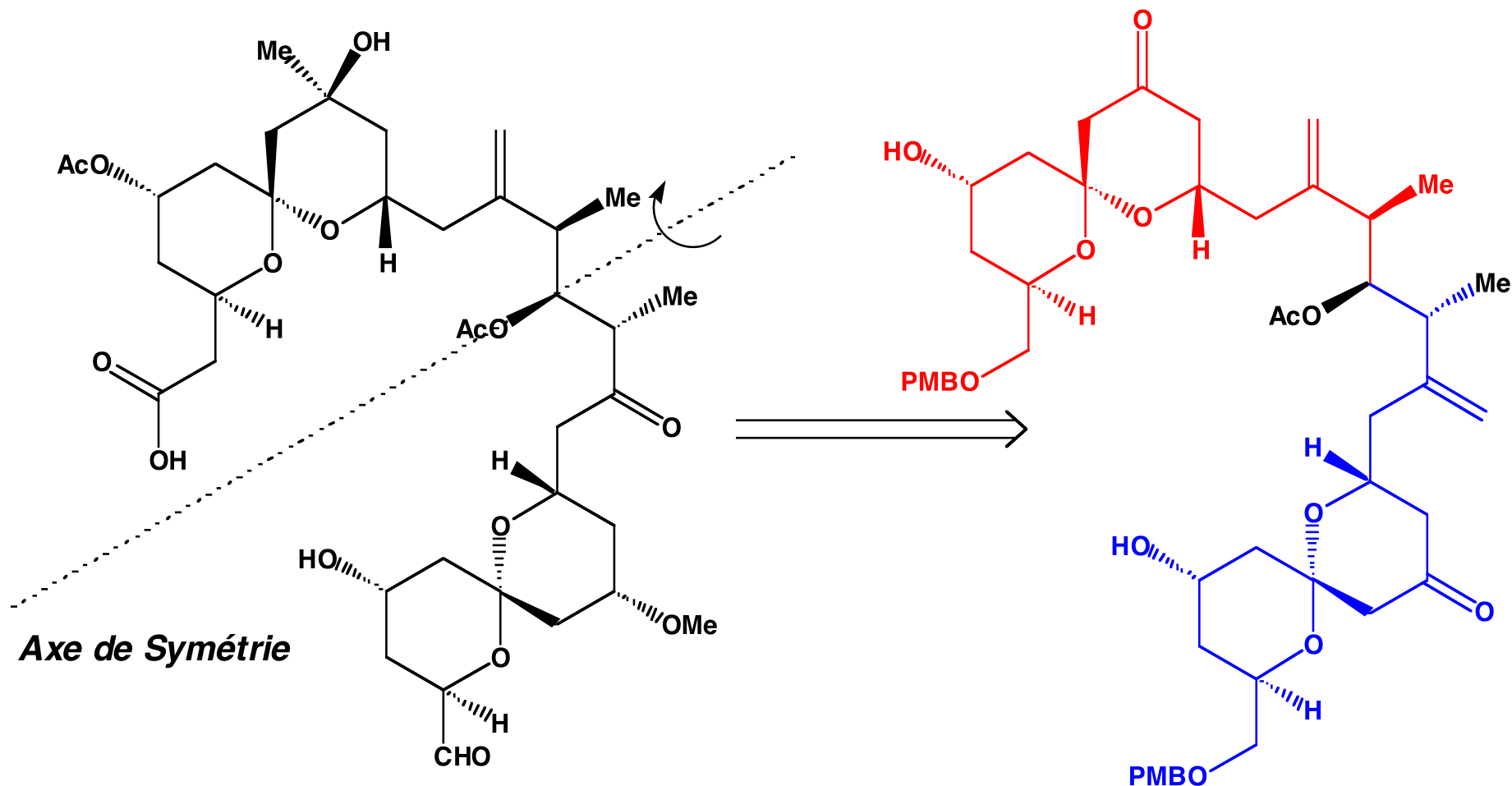
Exemple: Spongistatine 1 (composé antitumoral d'origine marine)





# Stratégie en Synthèse: Symétrie et Désymétrisation

Spongistatine: analyse rétrosynthétique du fragment C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>

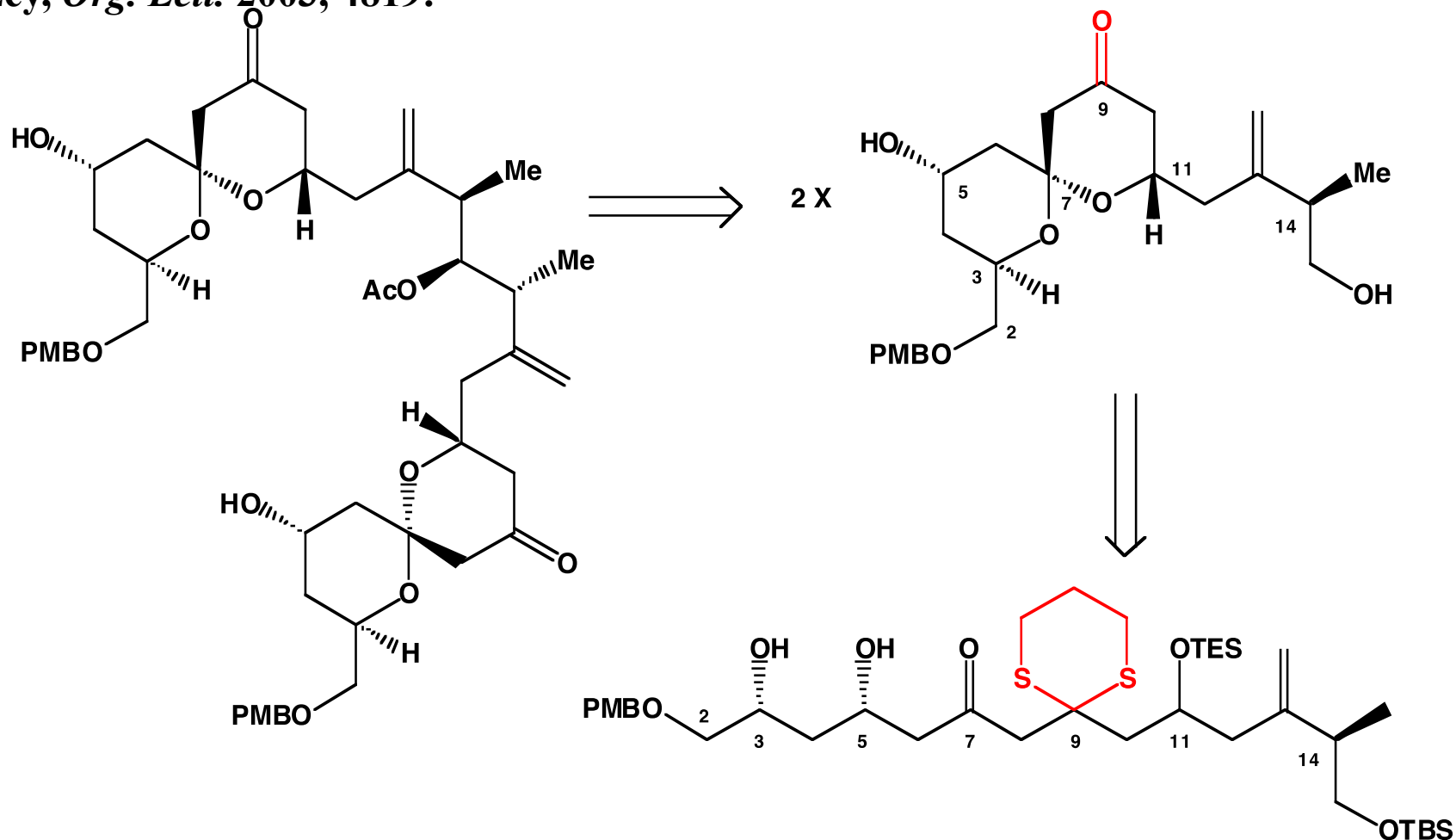


Les deux fragments C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> et C<sub>15</sub>-C<sub>28</sub> possèdent de grandes similitudes; pourquoi ne pas les préparer à partir d'un précurseur commun ?

# Stratégie en Synthèse: Symétrie et Désymétrisation

Spongistatine: analyse rétrosynthétique du fragment C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub> (suite)

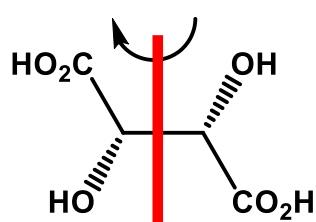
Ley, *Org. Lett.* 2003, 4819:



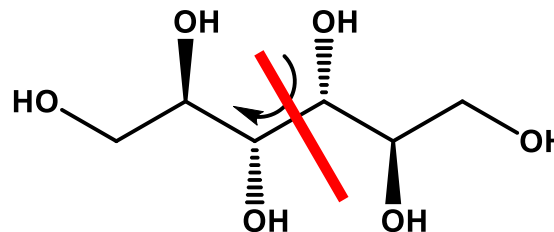
L' utilisation d' éléments de symétrie dans une molécule permet d' améliorer l' efficacité de la synthèse en réduisant le nombre d' étapes: on peut faire deux fragments différents à partir d' un intermédiaire avancé commun

# Symétrie et Désymétrisation

Molécules issues du fond chiral avec un élément de symétrie:



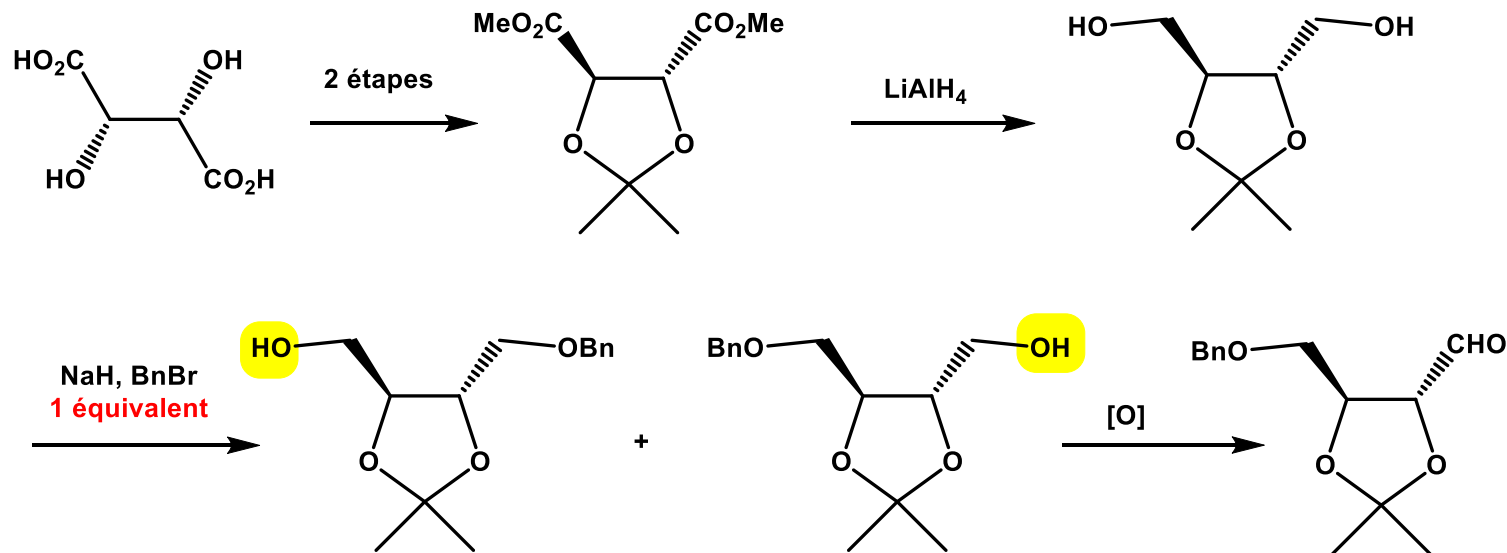
*acide tartrique*



*mannitol*

*Symétrie  $C_2$*

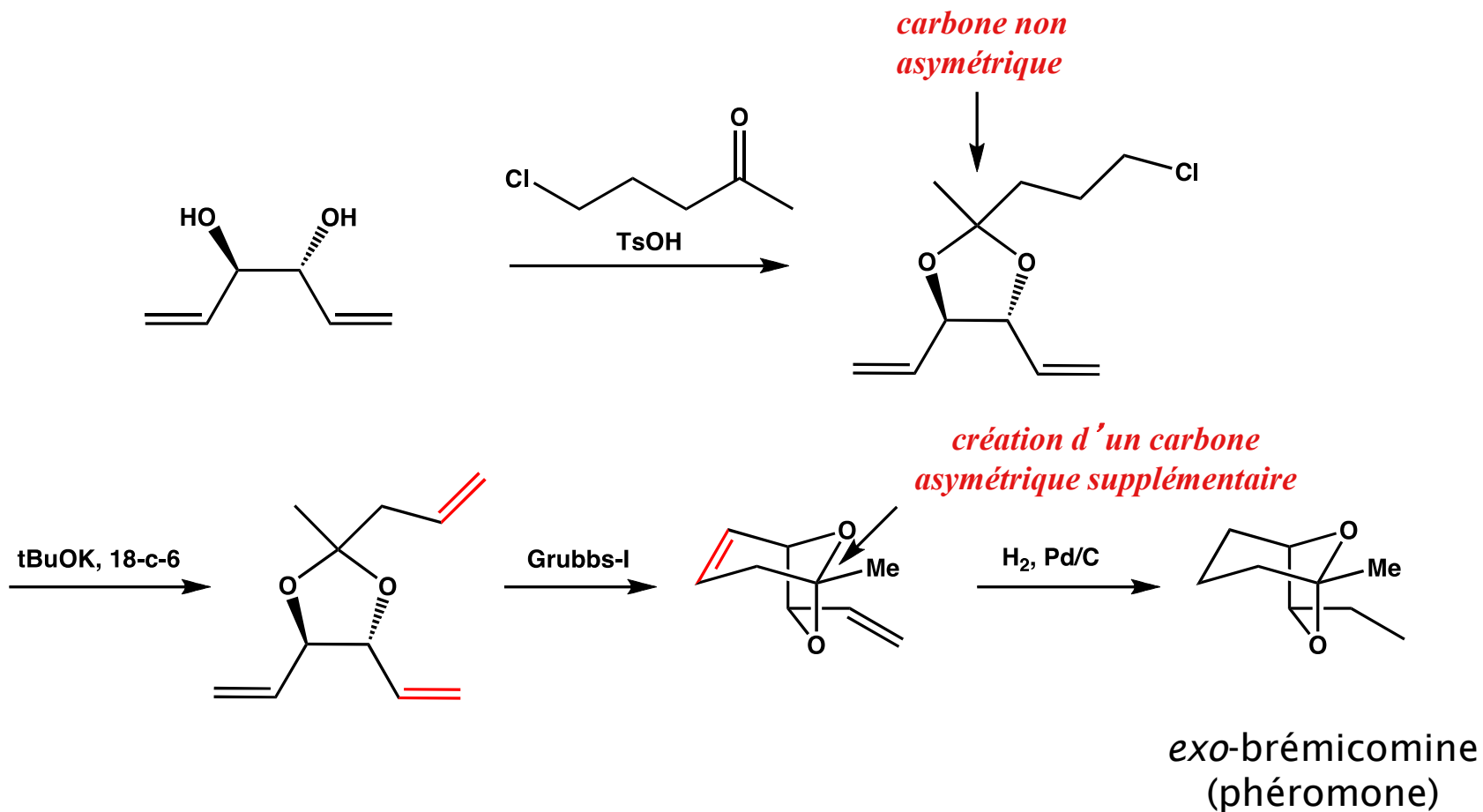
Stratégie de double extension de chaîne suivie d'une désymétrisation:



*Ces deux molécules sont identiques!*

# Symétrie et Désymétrisation

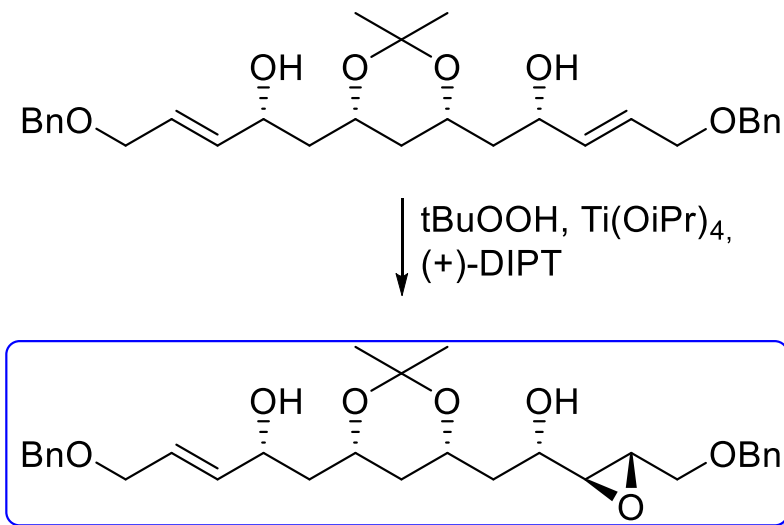
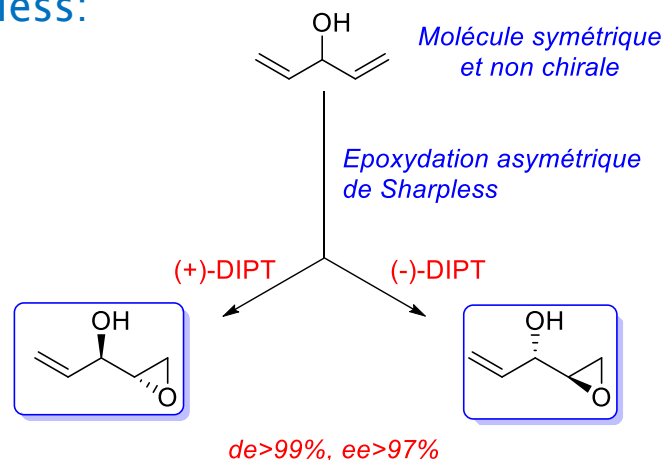
Désymétrisation par métathèse:



# Symétrie et Désymétrisation

Désymétrisation par réaction énantiosélective sur une molécule non chirale de symétrie  $C_2$

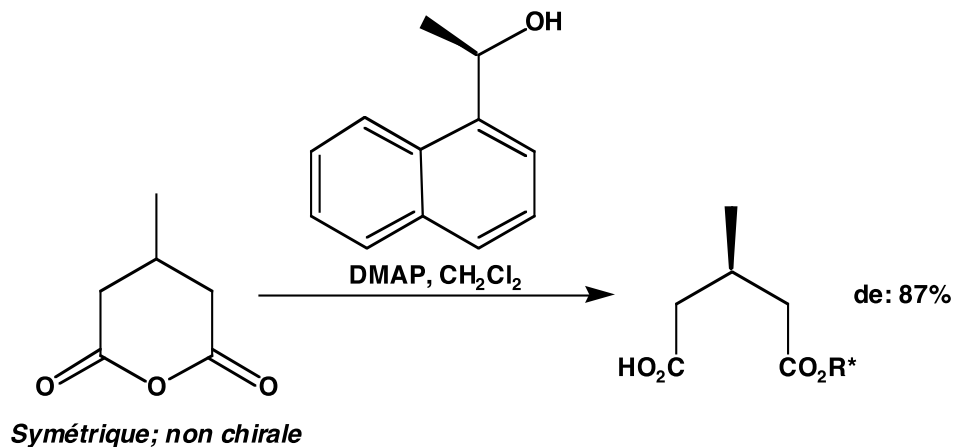
Epoxydation de Sharpless:



6 carbones asymétriques créés en une seule opération!

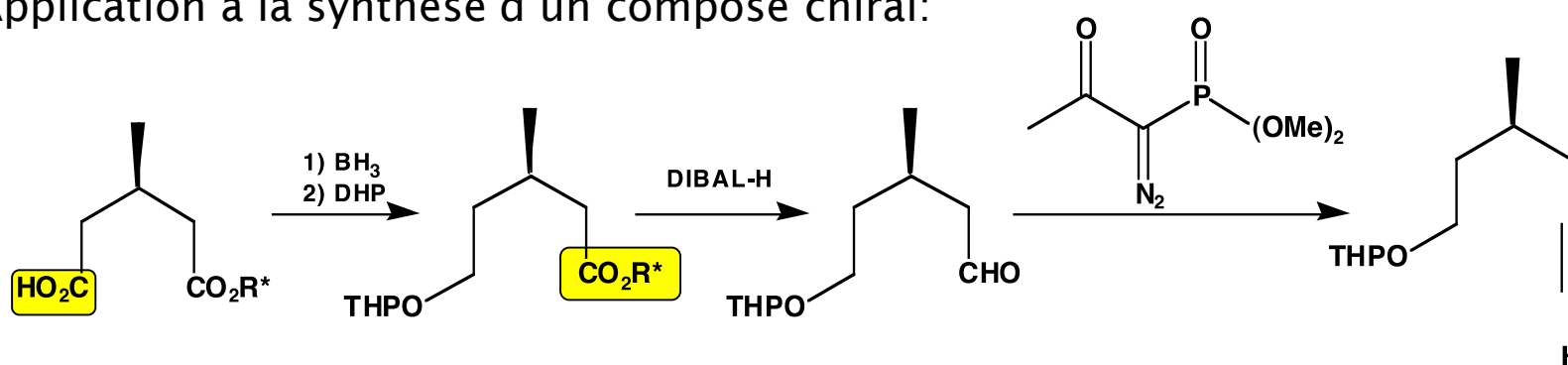
# Symétrie et Désymétrisation

Désymétrisation par des réactifs chiraux:



*J. Org. Chem.* 1993, 142

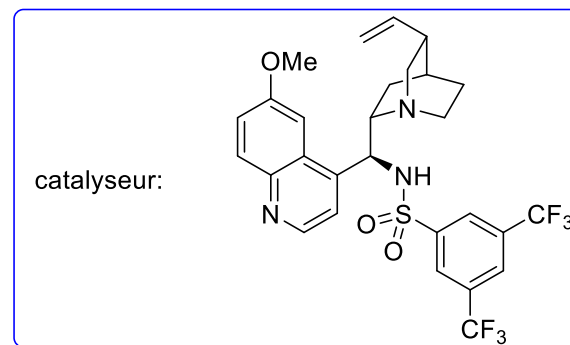
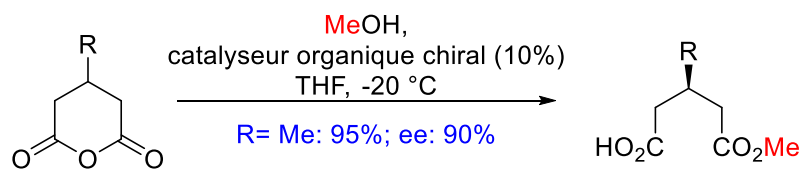
Application à la synthèse d'un composé chiral:



*J. Org. Chem.* 1998, 6634

# Symétrie et Désymétrisation

## Désymétrisation par organocatalyse:

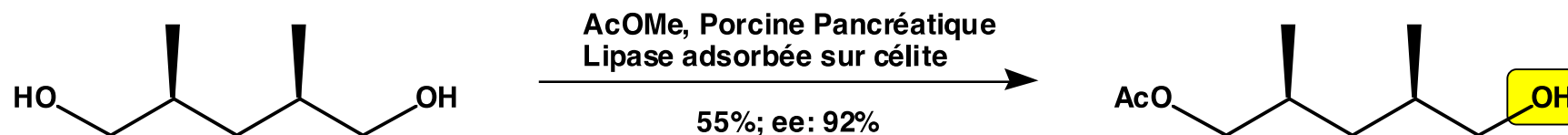


# Symétrie et Désymétrisation

## Désymétrisation enzymatique:

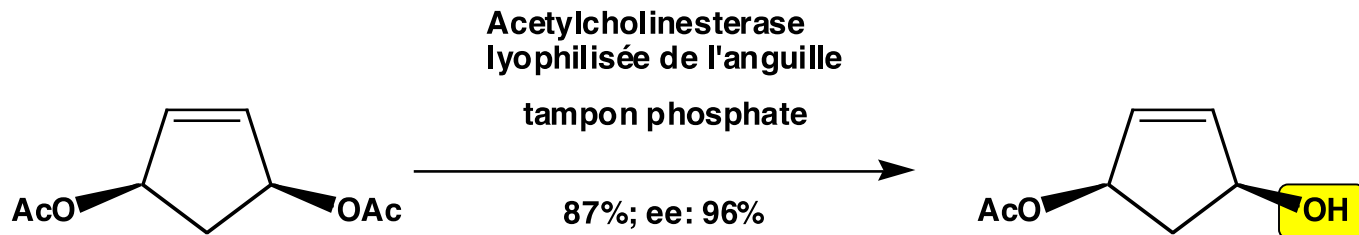
Exemple typique: monohydrolyse d'esters de symétrie  $C_2$  ou monoacétylation de diols

\*Monoacétylation:



*Tetrahedron Lett.* 1994, 2087

\*Monohydrolyse:



*Org. Synth.* 1996, 25