

Stratégie en Synthèse

M2 Recherche Chimie Organique

Université Paris-Saclay

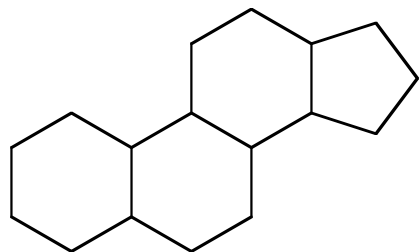
Année 2023-2024

Deuxième Partie

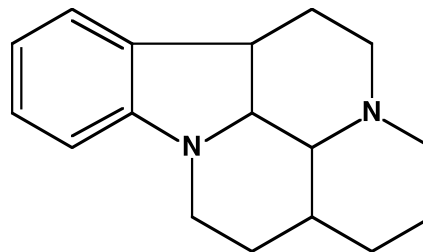
Systemes Cycliques et Polycycliques

Systèmes Cycliques et Polycycliques

De très nombreuses substances naturelles contiennent des systèmes polycycliques: quelques exemples de squelettes carbonés typiques:

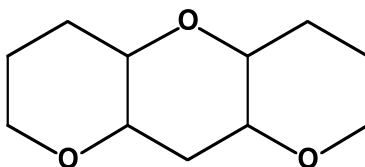


Stéroïdes



Alcaloïdes

(squelette eburnane)



Polyéthers cycliques

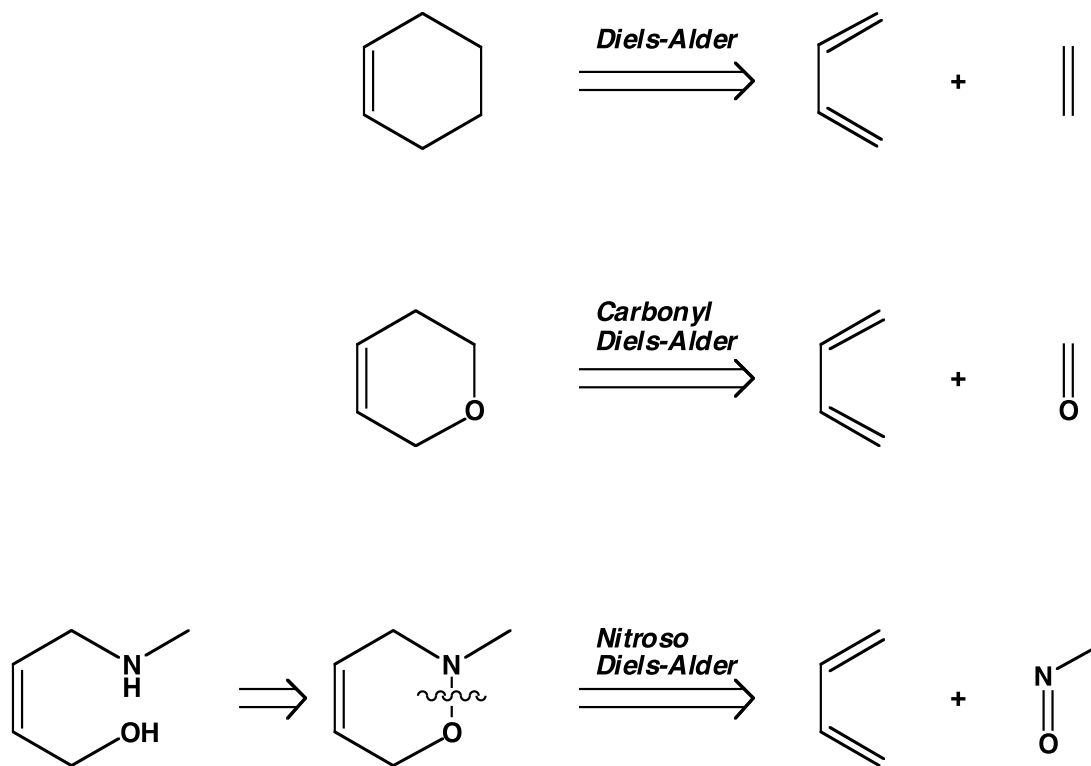
Stratégies générales pour leur préparation: cyclisations ou cycloadditions

Systemes Cycliques et Polycycliques

Cycloadditions en synthèse

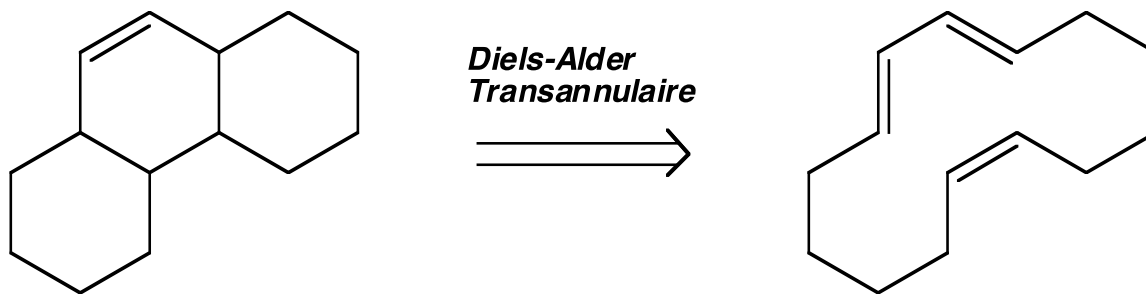
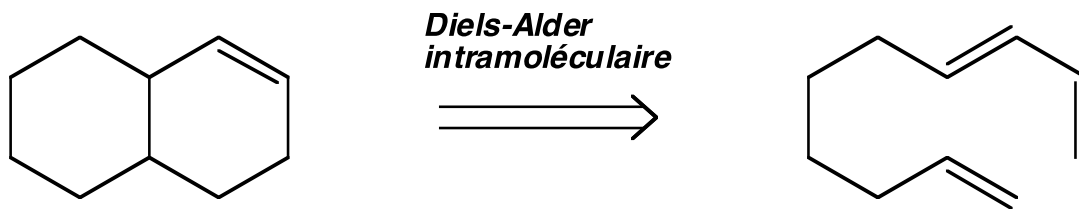
la réaction de Diels-Alder est une réaction fondamentale en synthèse

Réactions de Diels-Alder intermoléculaires:



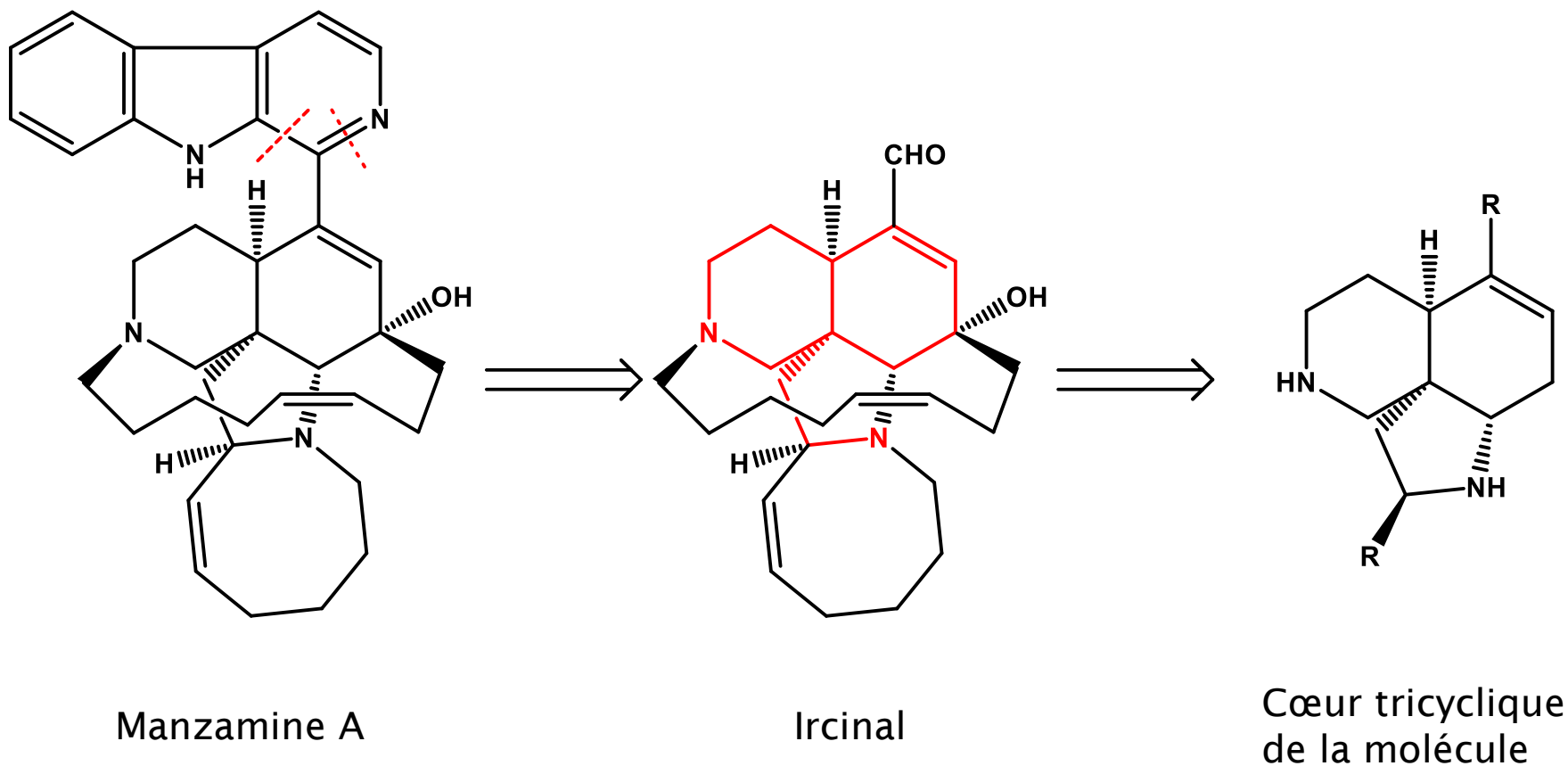
Systemes Cycliques et Polycycliques

Synthèses de composés polycycliques par la réaction de Diels-Alder:



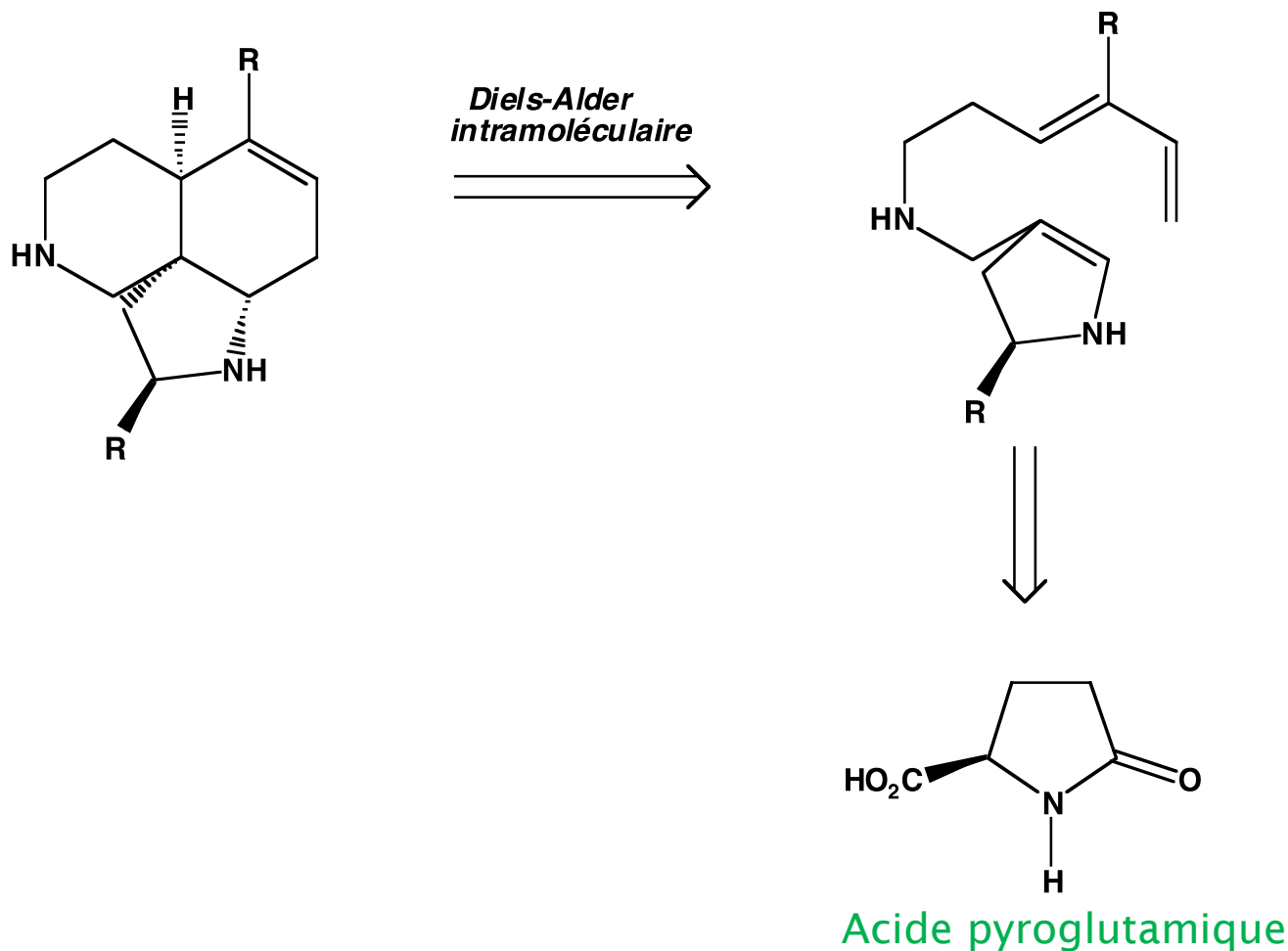
Systemes Cycliques et Polycycliques

Exemple d'une stratégie par réaction de Diels-Alder intramoléculaire:
Synthèse totale de la manzamine A



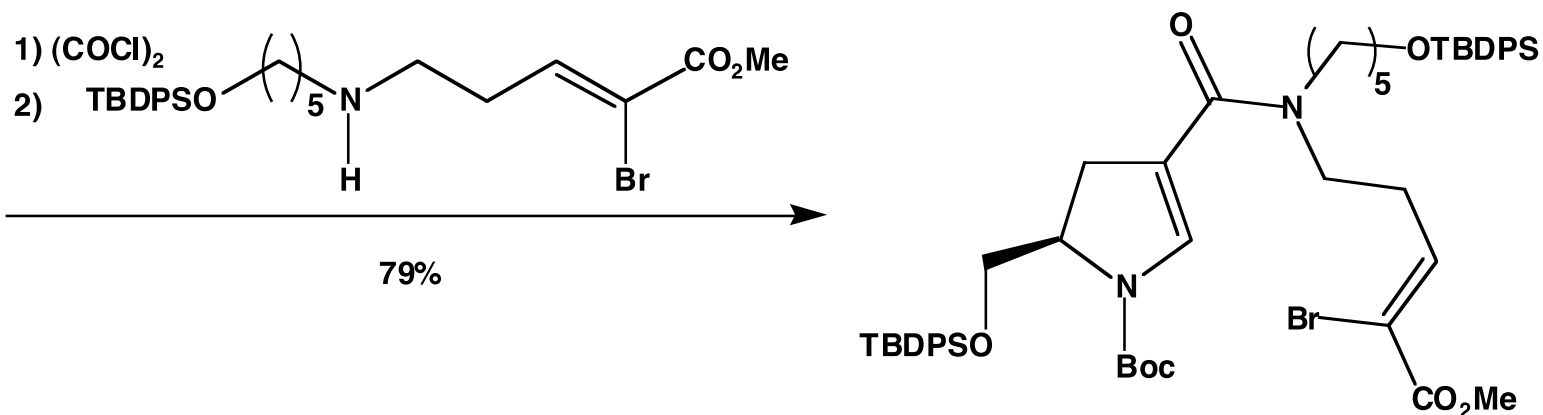
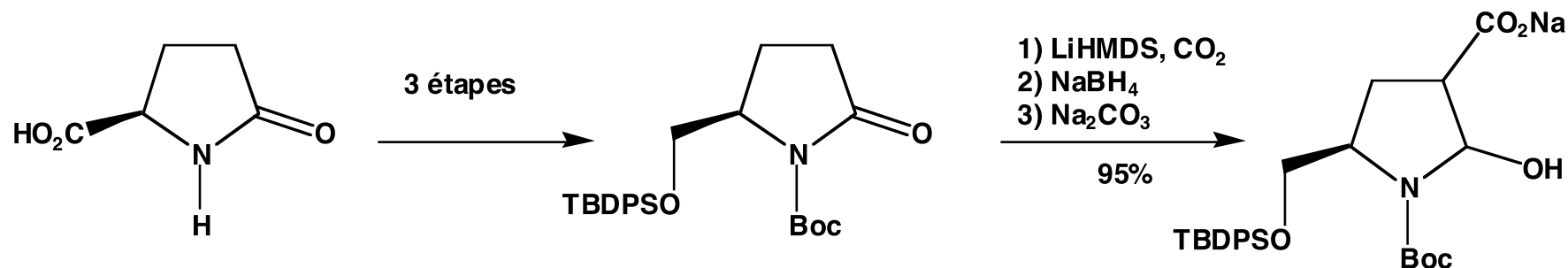
Systemes Cycliques et Polycycliques

Exemple d'une stratégie par réaction de Diels-Alder intramoléculaire:
Synthèse totale de la manzamine A



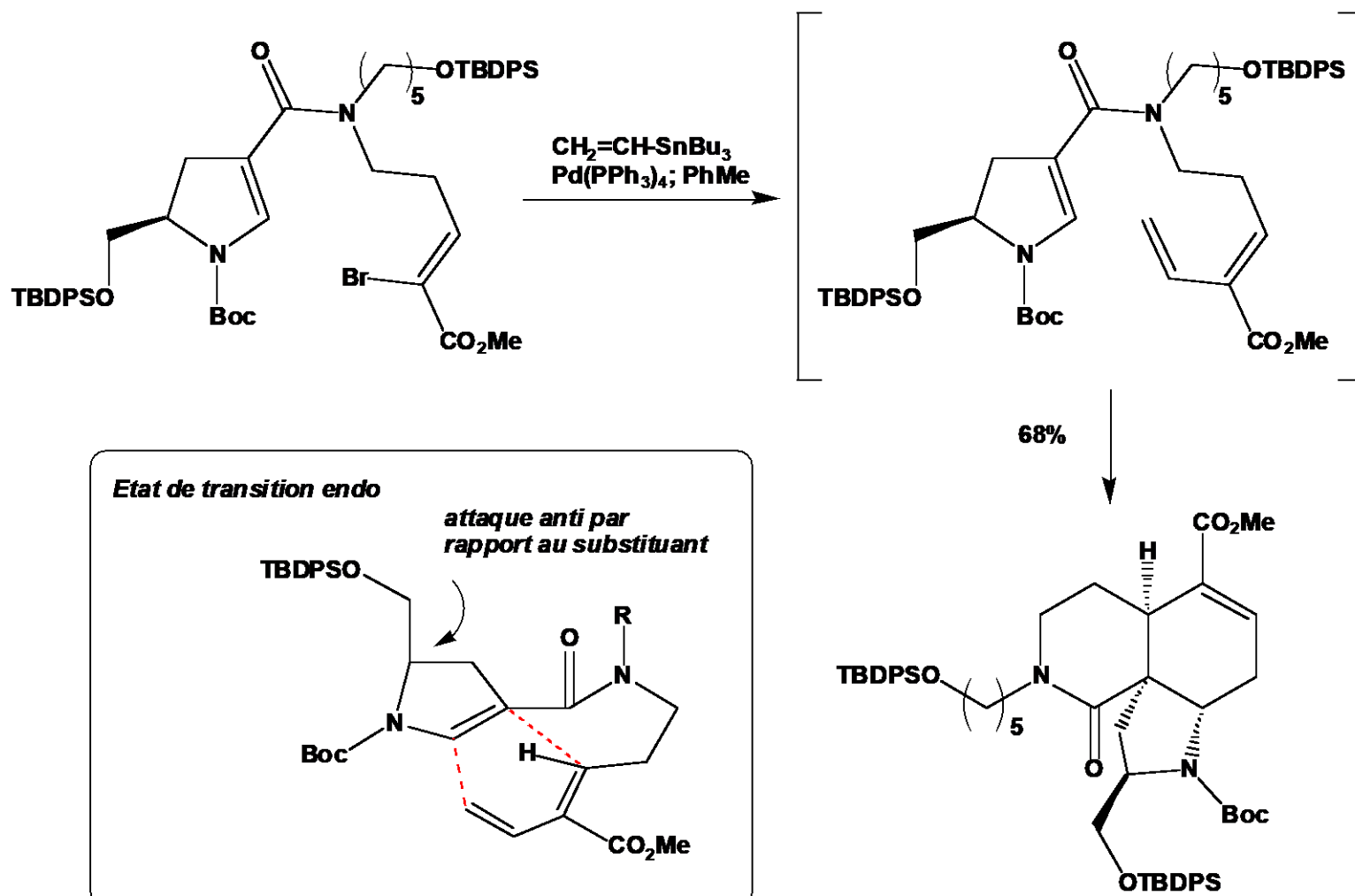
Systemes Cycliques et Polycycliques

Exemple d'une stratégie par réaction de Diels-Alder intramoléculaire:
Synthèse totale de la manzamine A



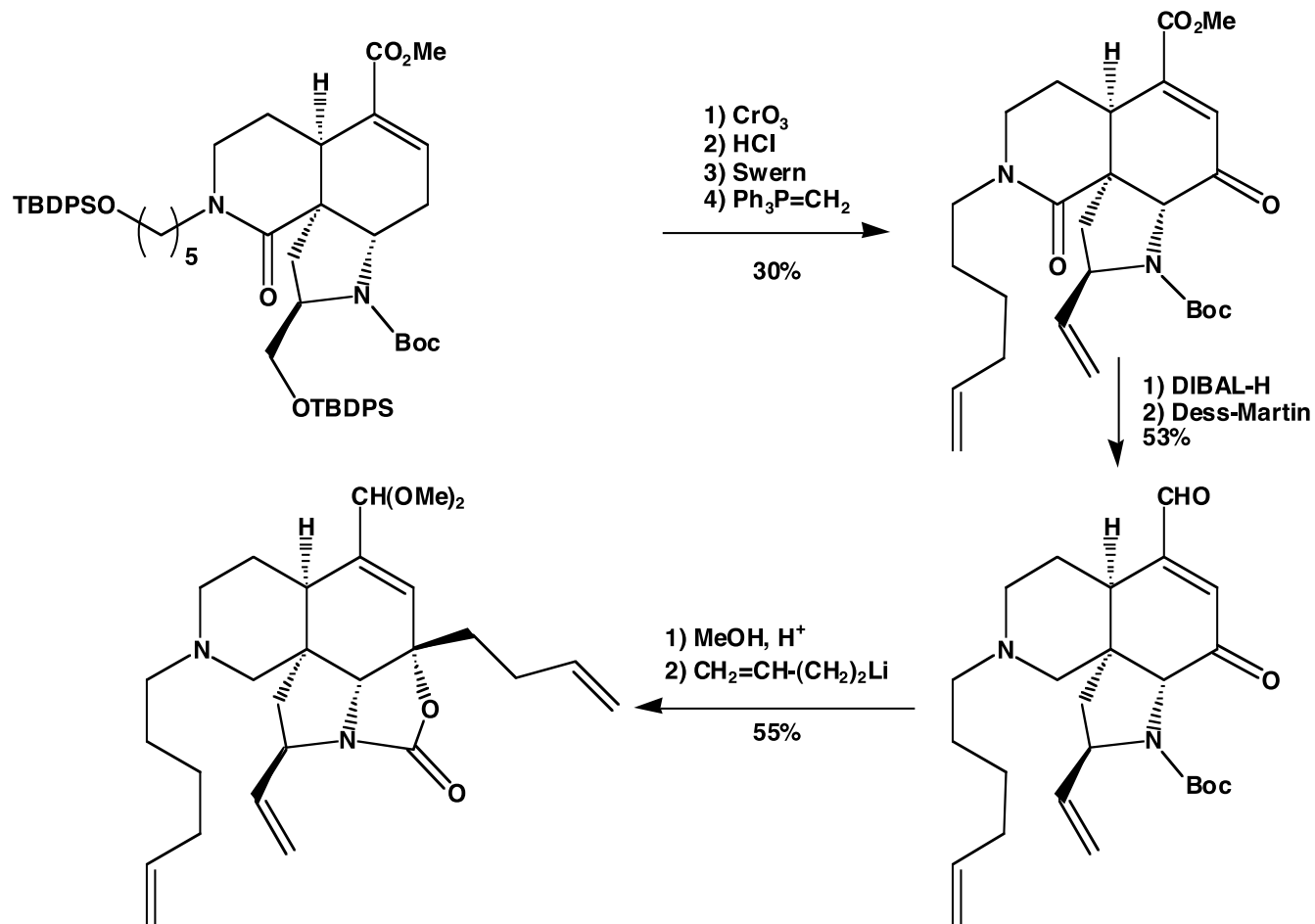
Systemes Cycliques et Polycycliques

Exemple d'une stratégie par réaction de Diels-Alder intramoléculaire:
Synthèse totale de la manzamine A



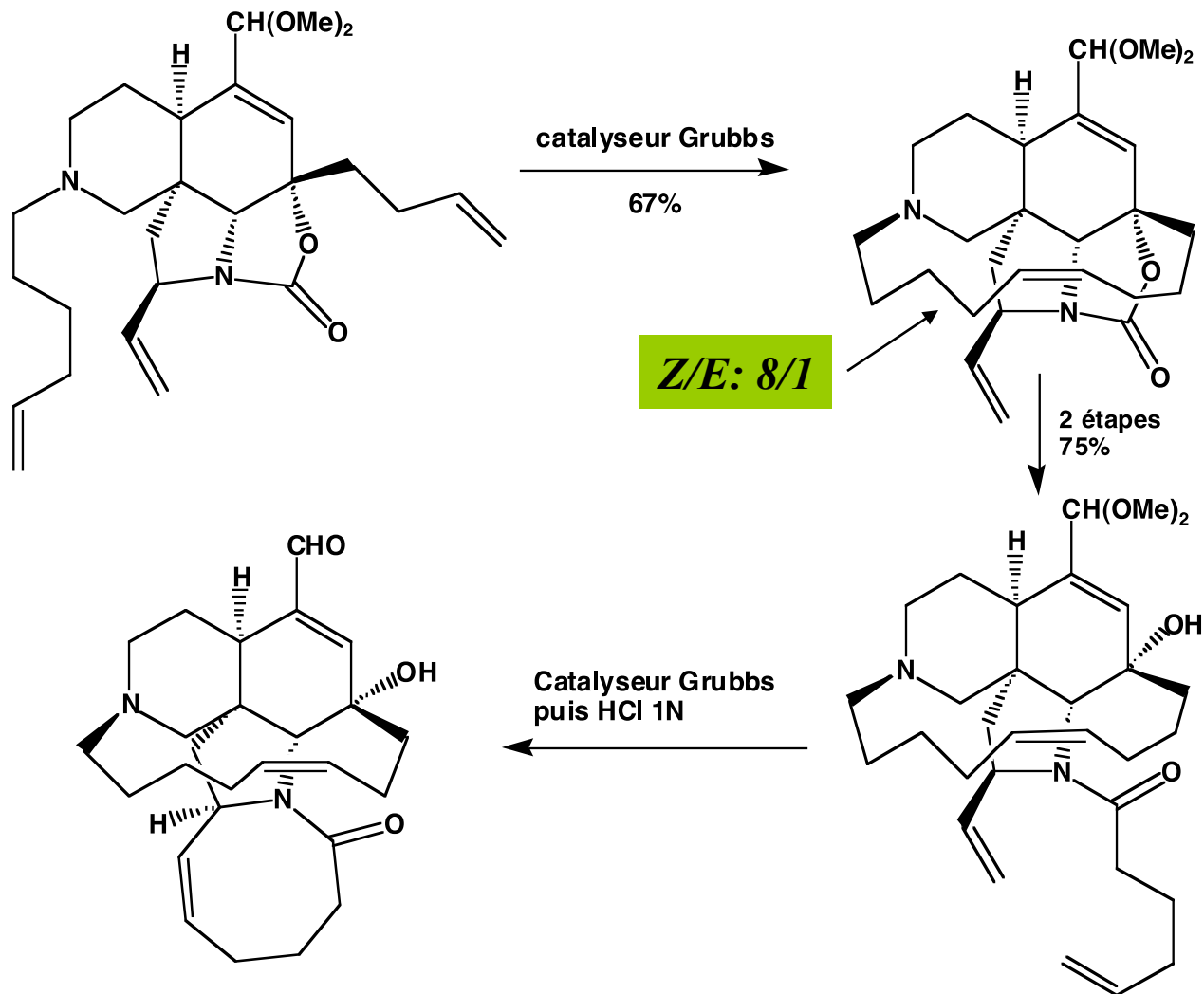
Systemes Cycliques et Polycycliques

Exemple d'une stratégie par réaction de Diels-Alder intramoléculaire:
Synthèse totale de la manzamine A



Systemes Cycliques et Polycycliques

Exemple d'une stratégie par réaction de Diels-Alder intramoléculaire:
Synthèse totale de la manzamine A



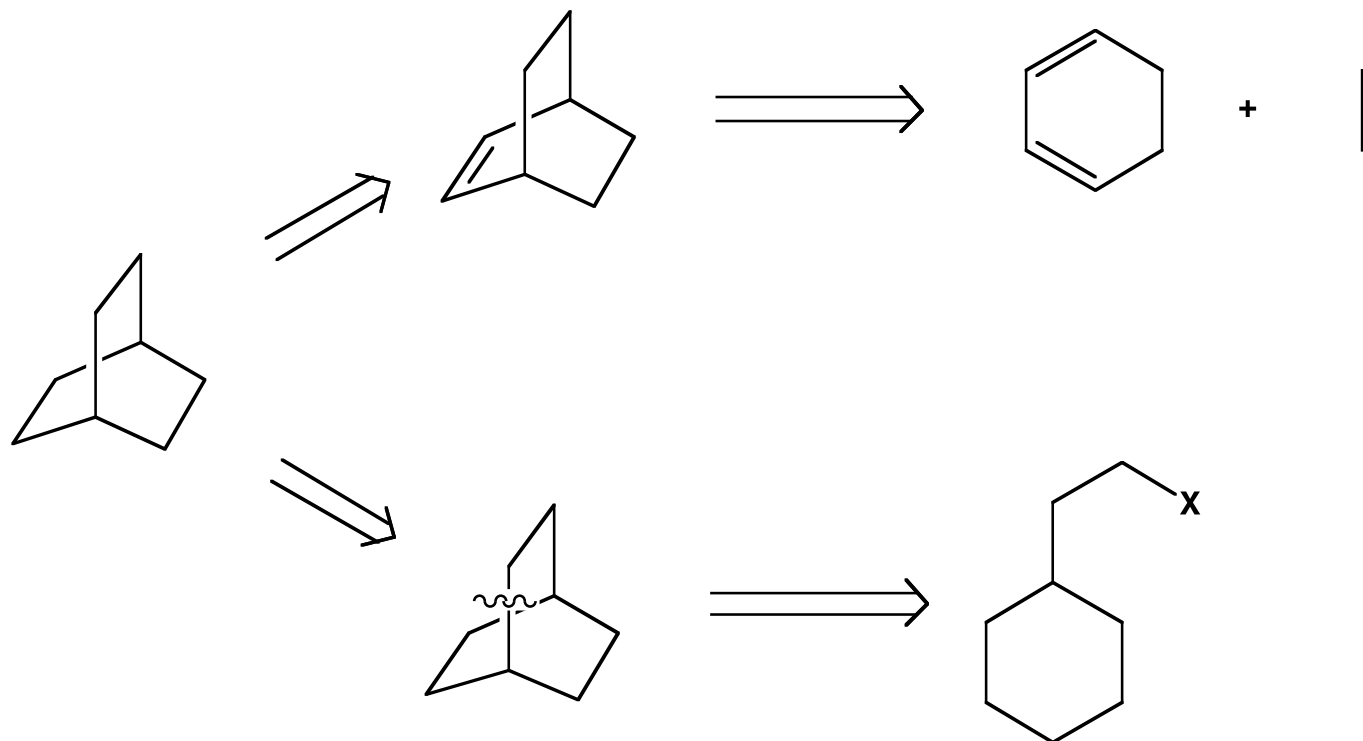
Synthèse de la Manzamine: récapitulatif

- * Elaboration du cœur tricyclique par réaction de Diels-Alder intramoléculaire
- * Chiralité introduite au moyen du fonds chiral: acide pyroglutamique
- * Rôle de la métathèse des alcènes dans la construction des larges cycles

Systemes Cycliques et Polycycliques

Systemes polycycliques pontés: stratégie de synthèse

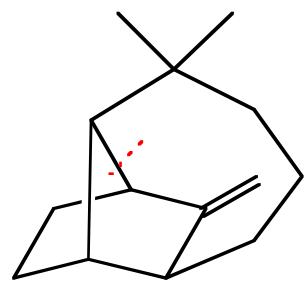
Deux stratégies principales: cycloaddition ou réaction de cyclisation



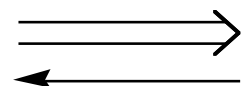
Dans les molécules polycycliques pontées, la liaison correspondant à l'élaboration du pont doit être établie en dernier

Systemes Cycliques et Polycycliques

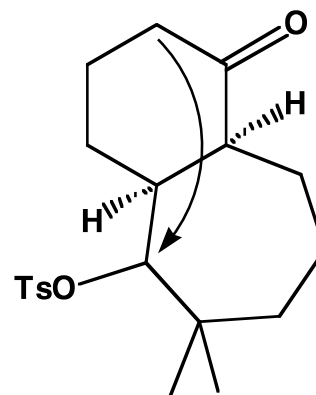
Application: synthèse totale du longifolène



Longifolène



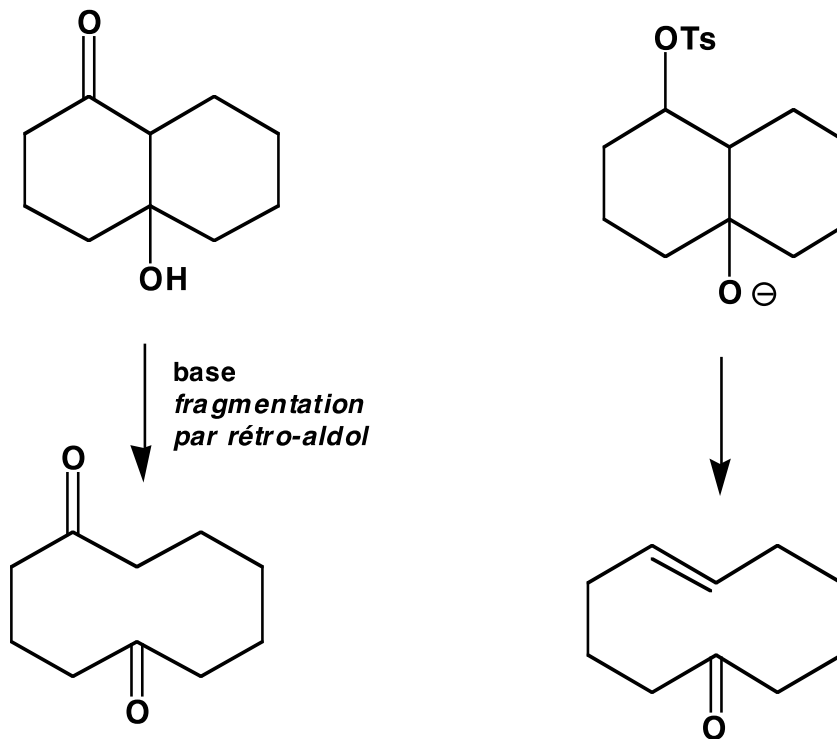
Et₃N, 225 °C
puis ajustement
fonctionnel



La dernière liaison stratégique correspond bien à la formation du pont

Systemes Cycliques et Polycycliques

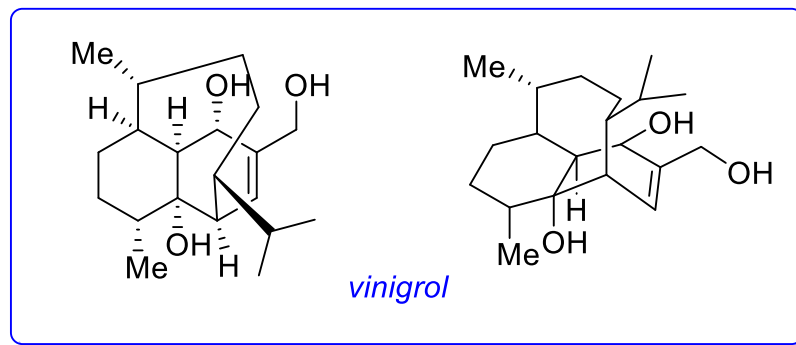
Extension de cycle: synthèse de larges cycles à partir de substrats bicycliques



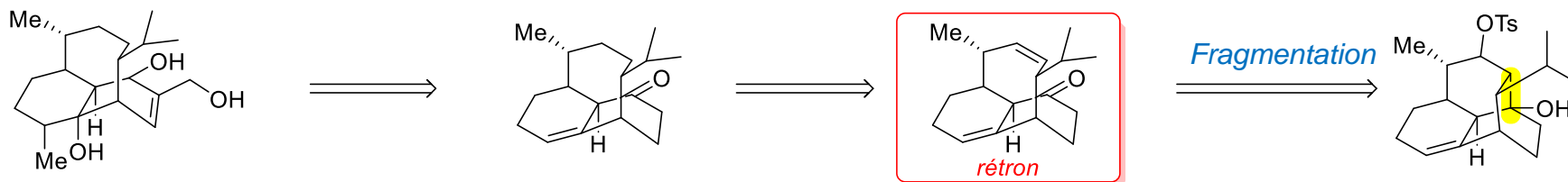
Fragmentation de Grob

Systemes Cycliques et Polycycliques

Application en synthèse de la fragmentation de Grob: synthèse du vinigrol



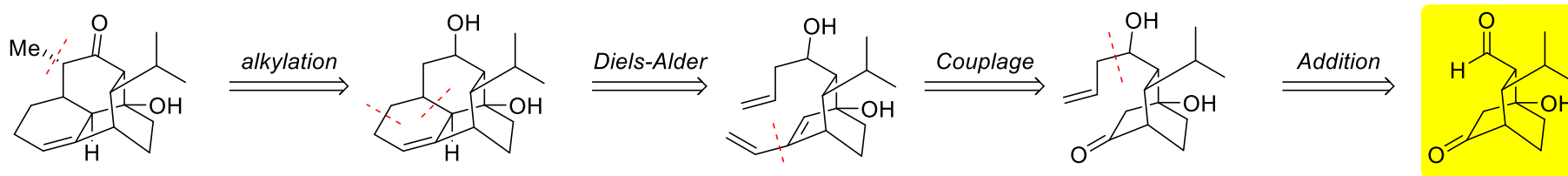
Analyse rétrosynthétique:



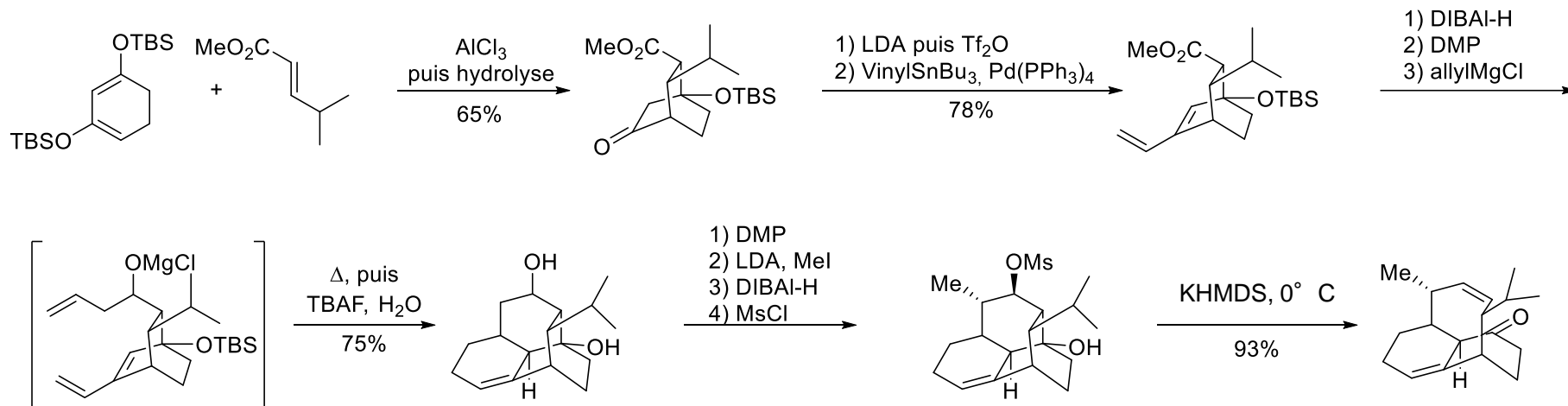
Systemes Cycliques et Polycycliques

Application en synthèse de la fragmentation de Grob: synthèse du vinigrol

Analyse rétrosynthétique (suite):



Synthèse:



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions Domino, Tandem et Cascade

Qu'est ce qu'une réaction tandem ou une réaction cascade?

(les deux types de réaction ont été cataloguées sous le nom de réaction « domino »)

Une réaction domino est une séquence impliquant au moins deux transformations chimiques avec création de liaisons (généralement des liaisons C-C), lesquelles ont lieu dans les mêmes conditions opératoires et sans ajout de réactifs ou de catalyseurs, et dans lesquelles chaque réaction est une conséquence des fonctions chimiques créées lors de la réaction précédente.

Classification des réactions Domino:

- Domino Cationiques
- Domino Anioniques
- Domino Radicalaires
- Domino Catalysées par les Métaux de Transition
- Domino Péricycliques

Certains processus réactionnels peuvent contenir deux types différents de réactions: « hétéro-Domino »

Réactions Domino, Tandem et Cascade

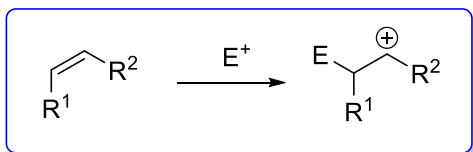
Intérêt des réactions Domino en synthèse:

- Augmentation importante de la complexité moléculaire en une seule étape opératoire
- Synthèse rapide et efficace de composés cycliques et polycycliques
- Réactions souvent stéréosélectives
- Création facile de systèmes dissonants
- Création de centres quaternaires

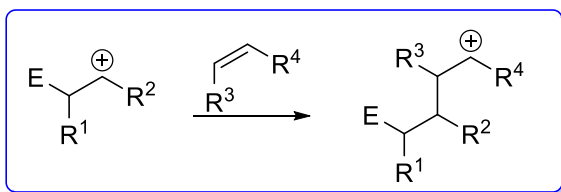
Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino cationiques

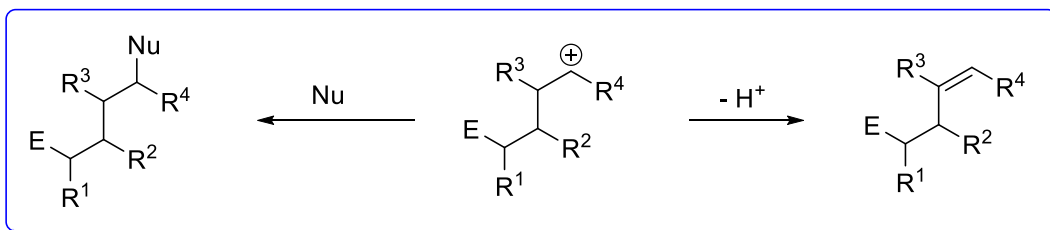
Initiation: formation d'un carbocation



Propagation: addition du cation sur un alcène et formation d'un nouveau carbocation



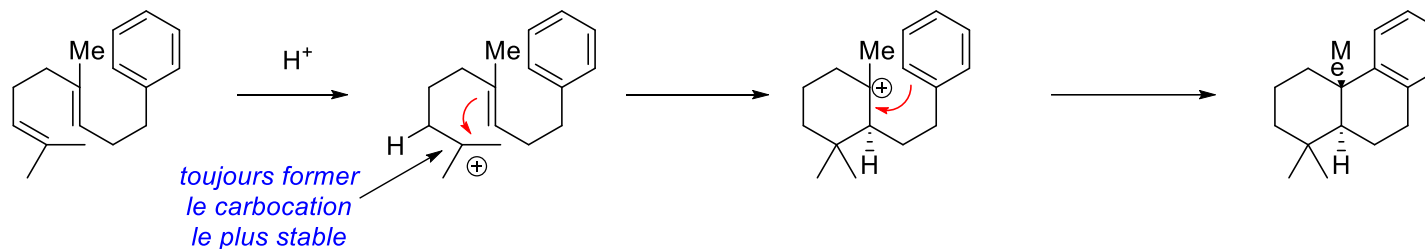
Terminaison: neutralisation par élimination d'un proton ou capture d'un nucléophile



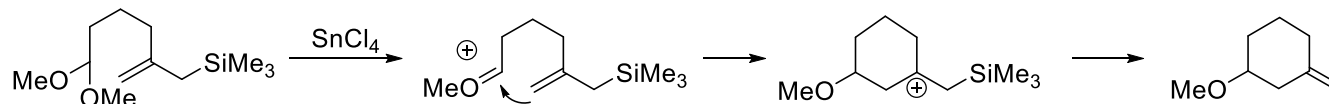
Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino cationiques

Exemple:



Rôle du silicium dans les étapes de terminaison: le groupement Me_3Si est plus facilement éliminé qu'un proton et permet donc d'orienter l'élimination

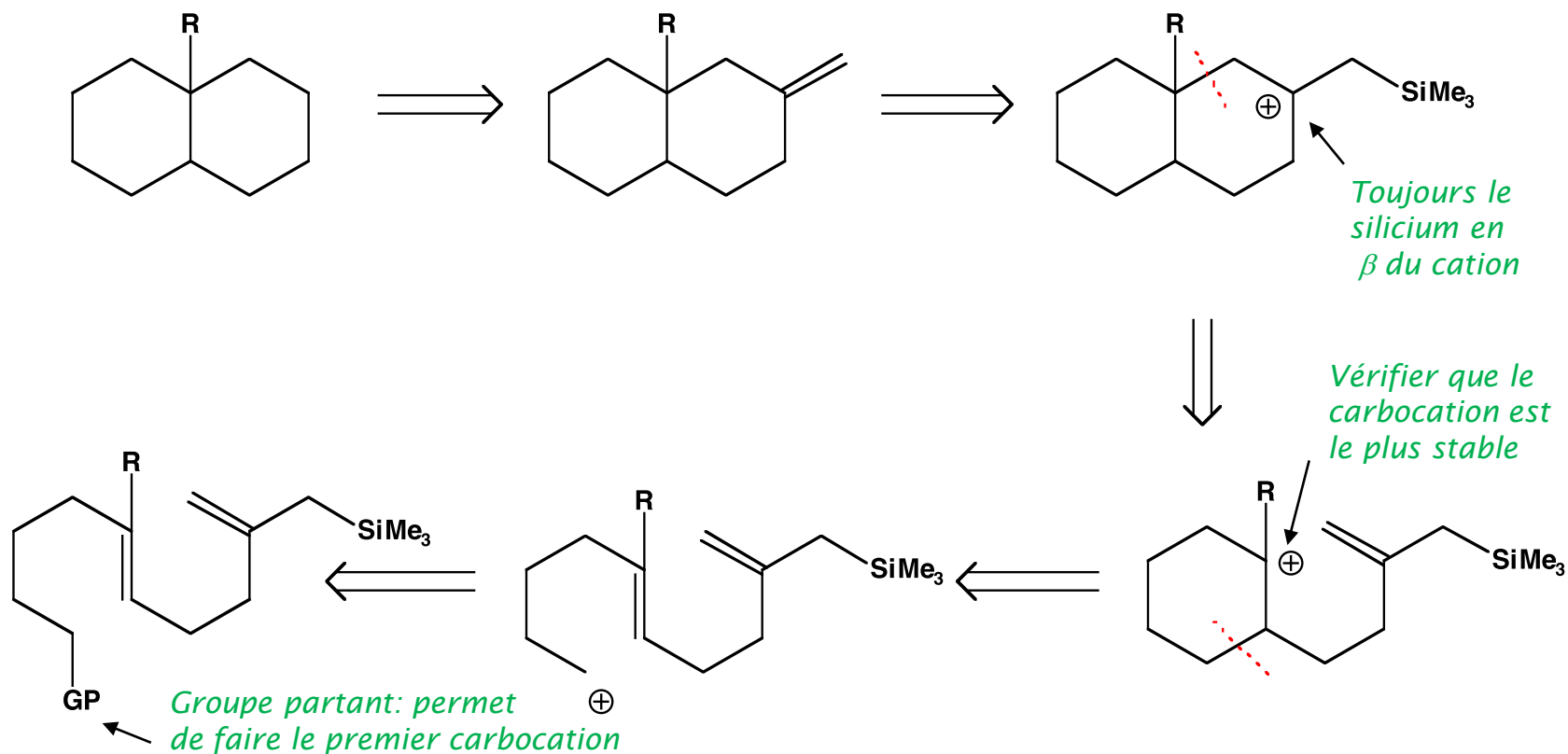


On se sert souvent d'allylsilanes pour les réactions domino cationiques

Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino cationiques

Stratégie de synthèse par Domino cationique avec un allylsilane

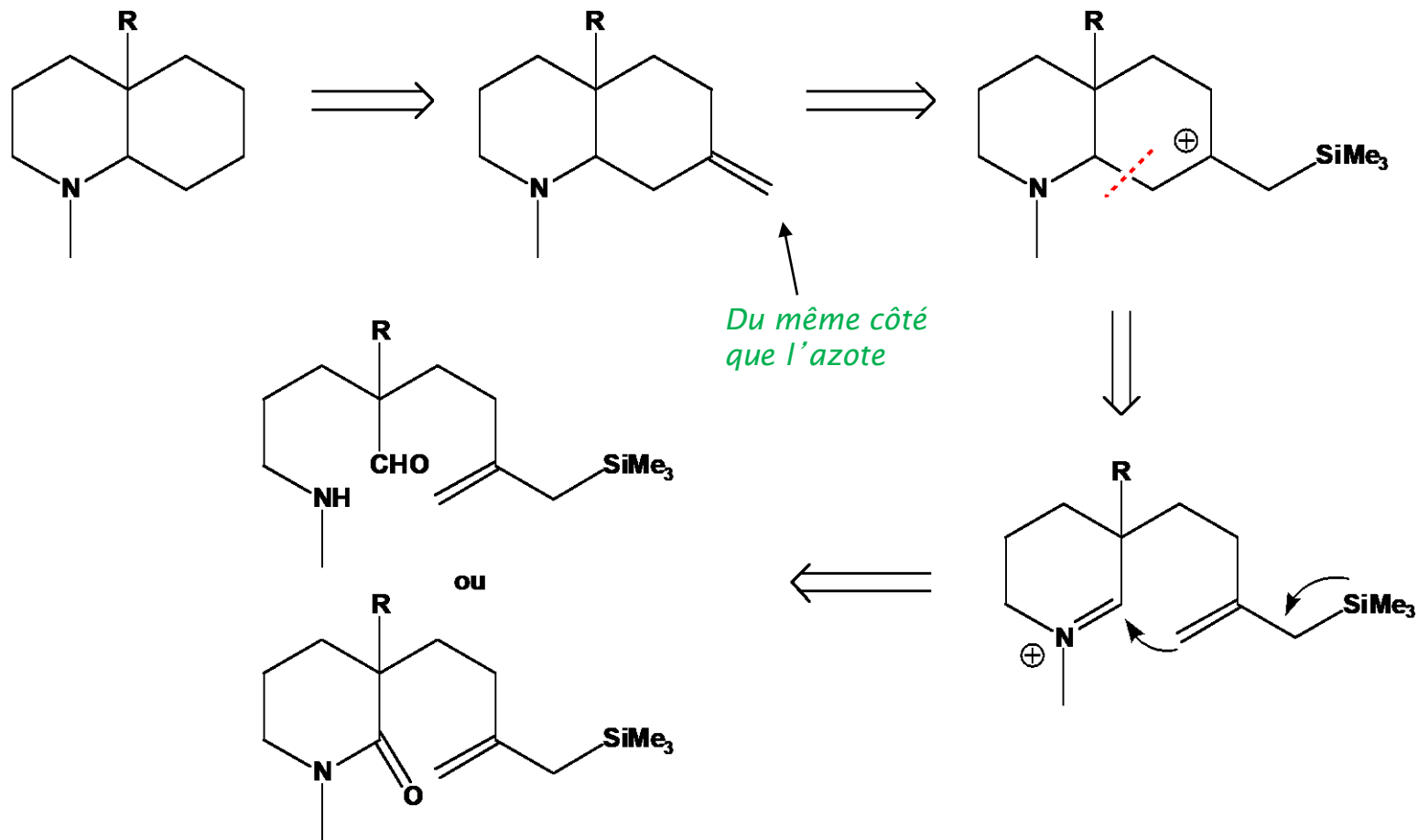


La double liaison initiale se retrouve à la jonction des deux cycles.

Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino cationiques

Domino cationique avec des composés azotés: on forme un cation imminium

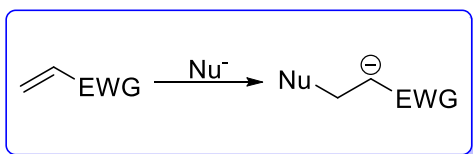


Réaction très utile pour la synthèse de substances naturelles azotées: alcaloïdes

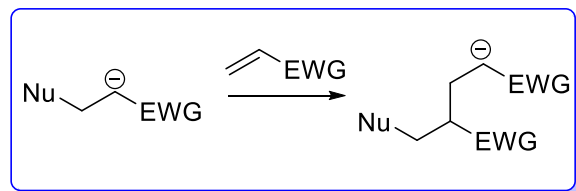
Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino anioniques

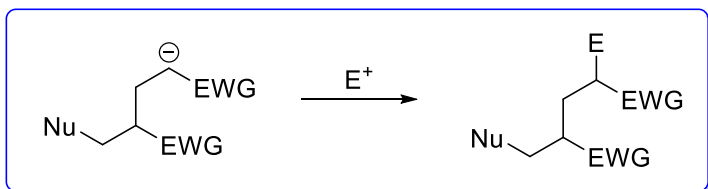
Initiation: formation d'un anion (par exemple énolate par addition conjuguée)



Propagation: addition conjuguée de l'anion sur un accepteur et formation d'un nouveau carbanion



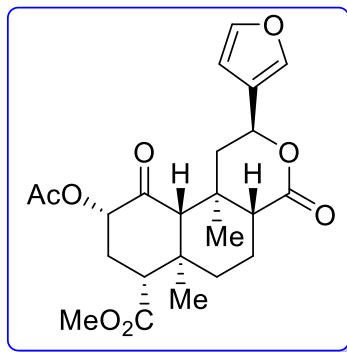
Terminaison: neutralisation réaction sur un électrophile (H^+ par exemple)



Réactions Domino, Tandem et Cascade

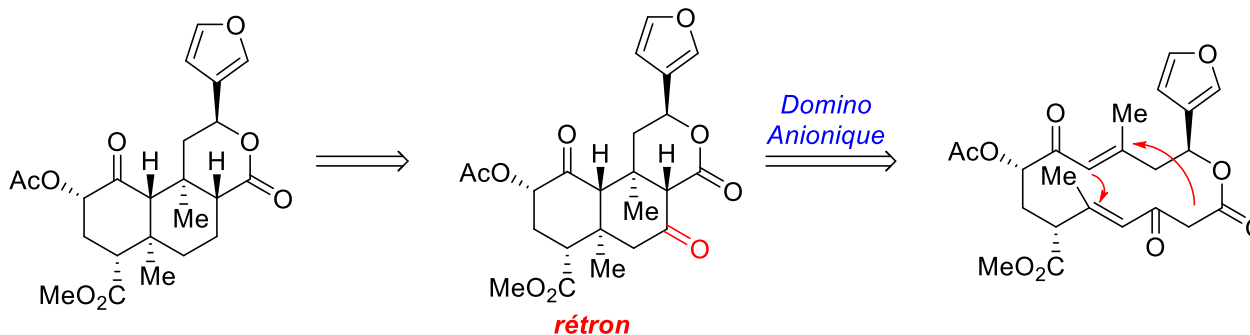
Réactions domino anioniques

Application: synthèse de la salvinorine A



Salvinorine A
Analogue des
récepteurs des opiacées

Analyse rétrosynthétique:

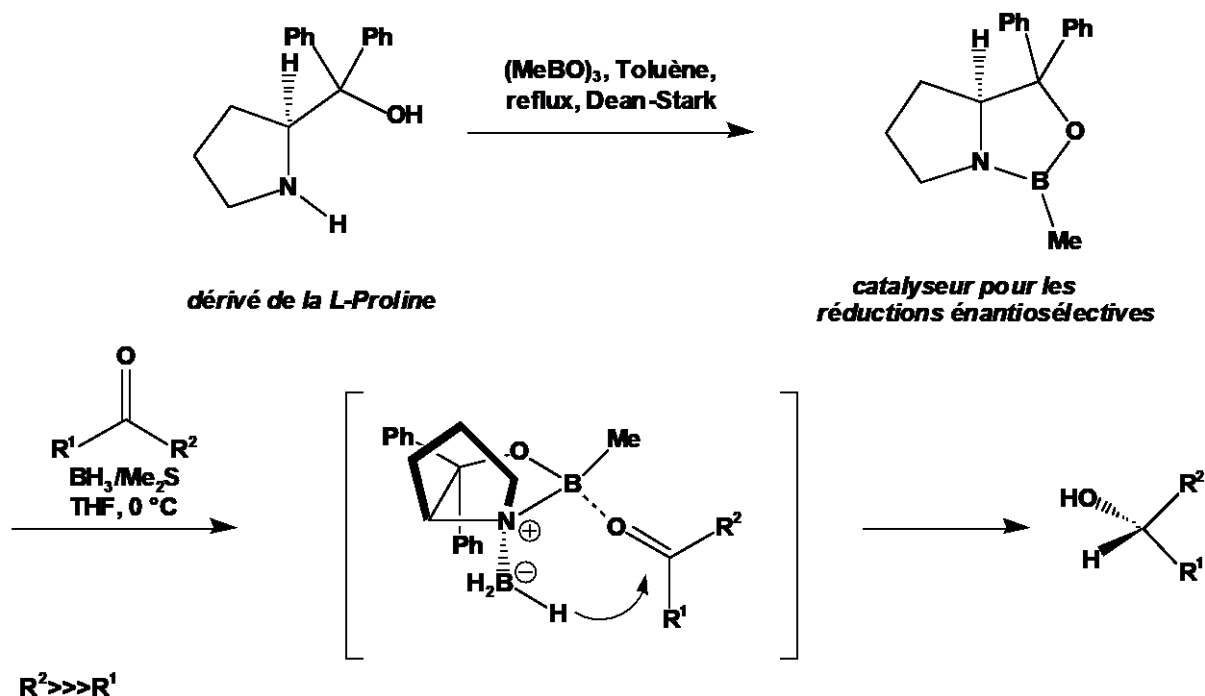


Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino anioniques

Application: synthèse de la salvinorine A

Méthodes de formation d'alcools secondaires chiraux: réduction asymétrique



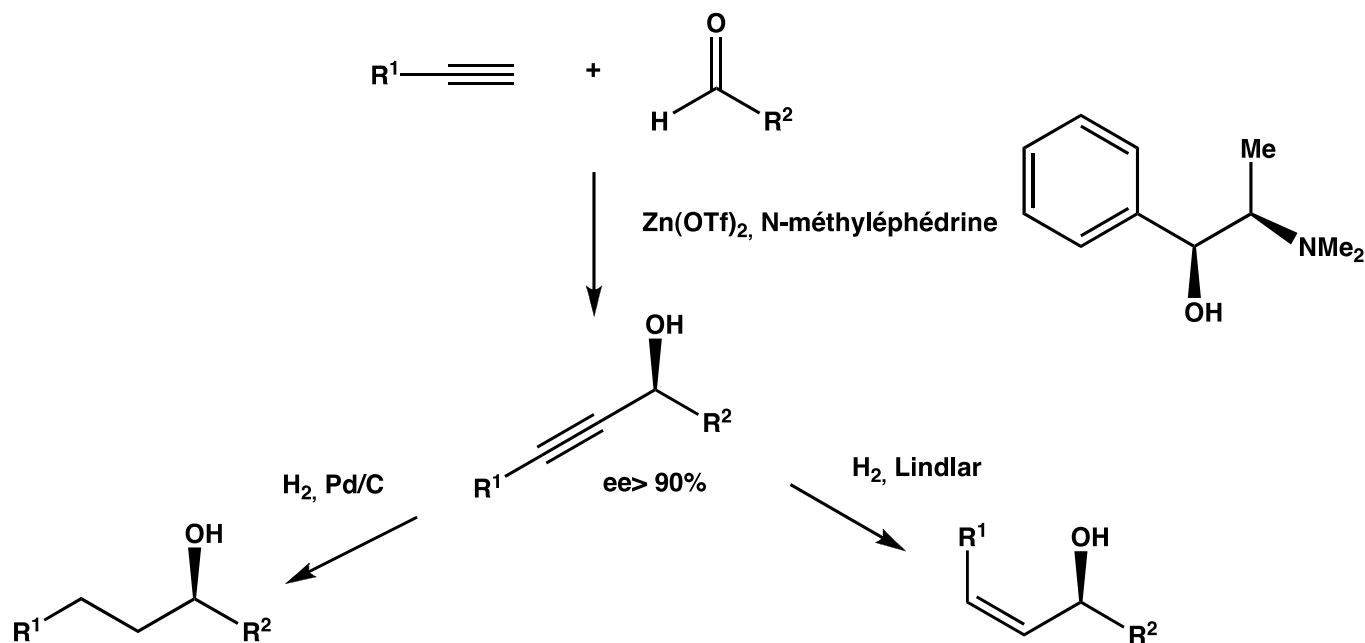
Les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus quand il y a une large différence de taille entre R^1 et R^2 : cétones aromatiques, éthyléniques, trichlorométhylées

Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino anioniques

Application: synthèse de la salvinorine A

Méthodes de formation d'alcools secondaires chiraux: addition asymétrique d'alcynes

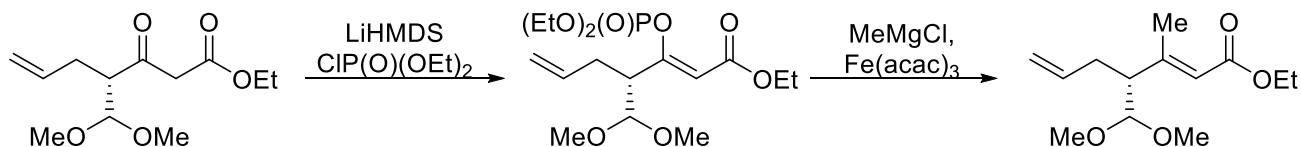


Réaction générale, pratique, peu sensible, très stéréosélective

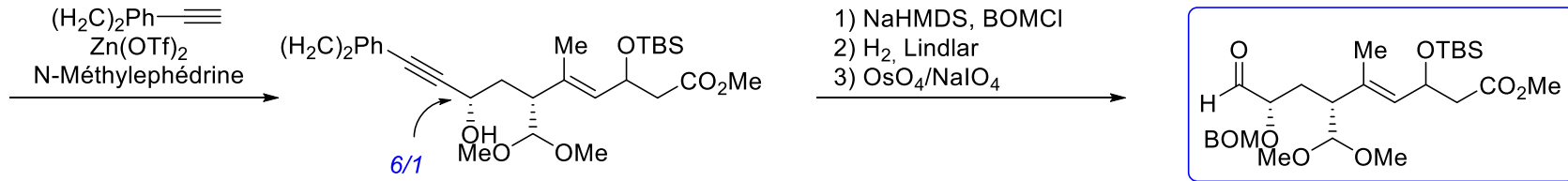
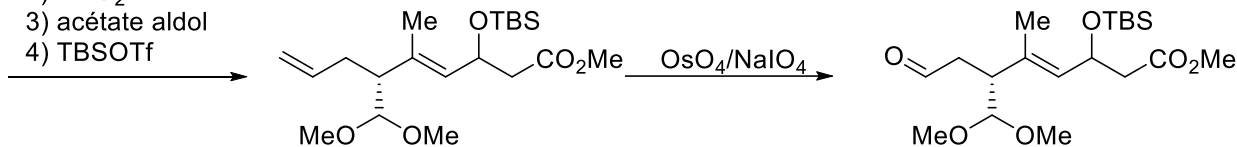
Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino anioniques

Application: synthèse de la salvinorine A



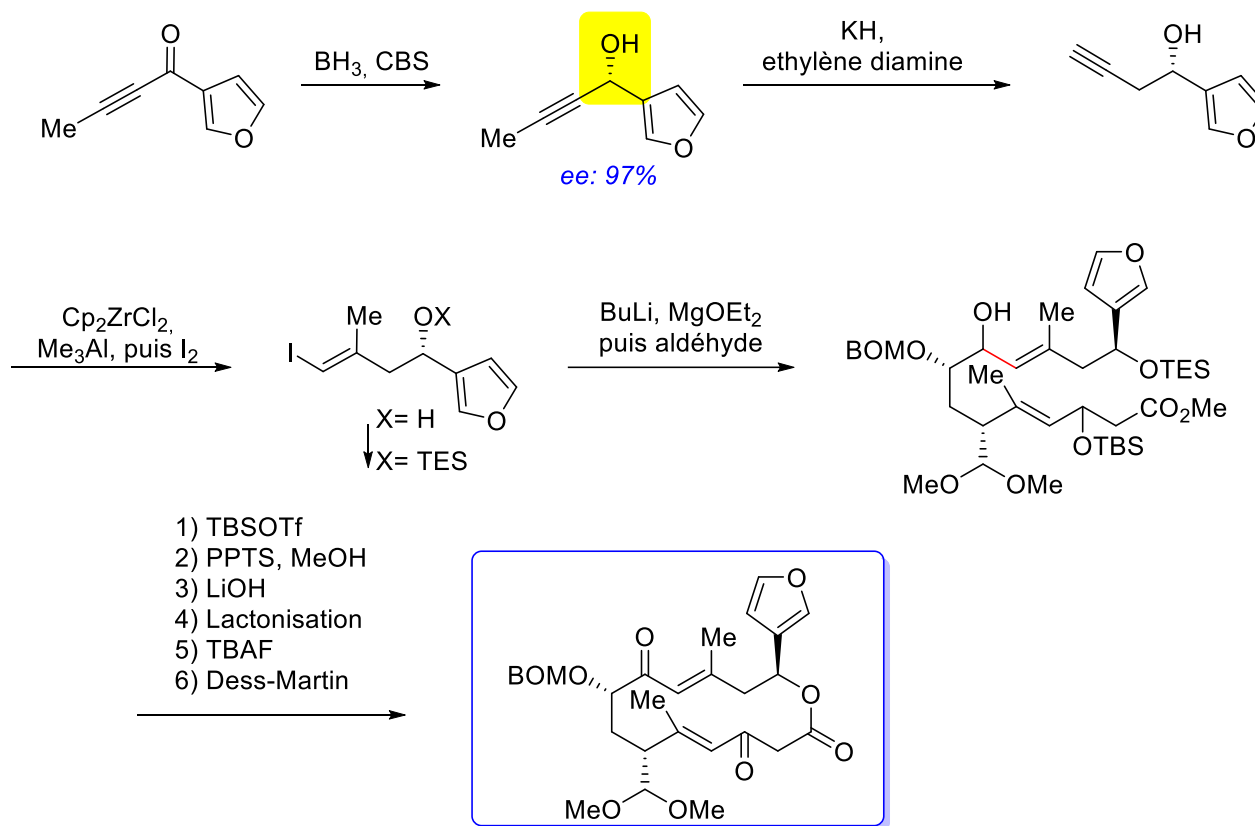
- 1) DIBAL-H
- 2) MnO_2
- 3) acétate aldol
- 4) TBSOTf



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino anioniques

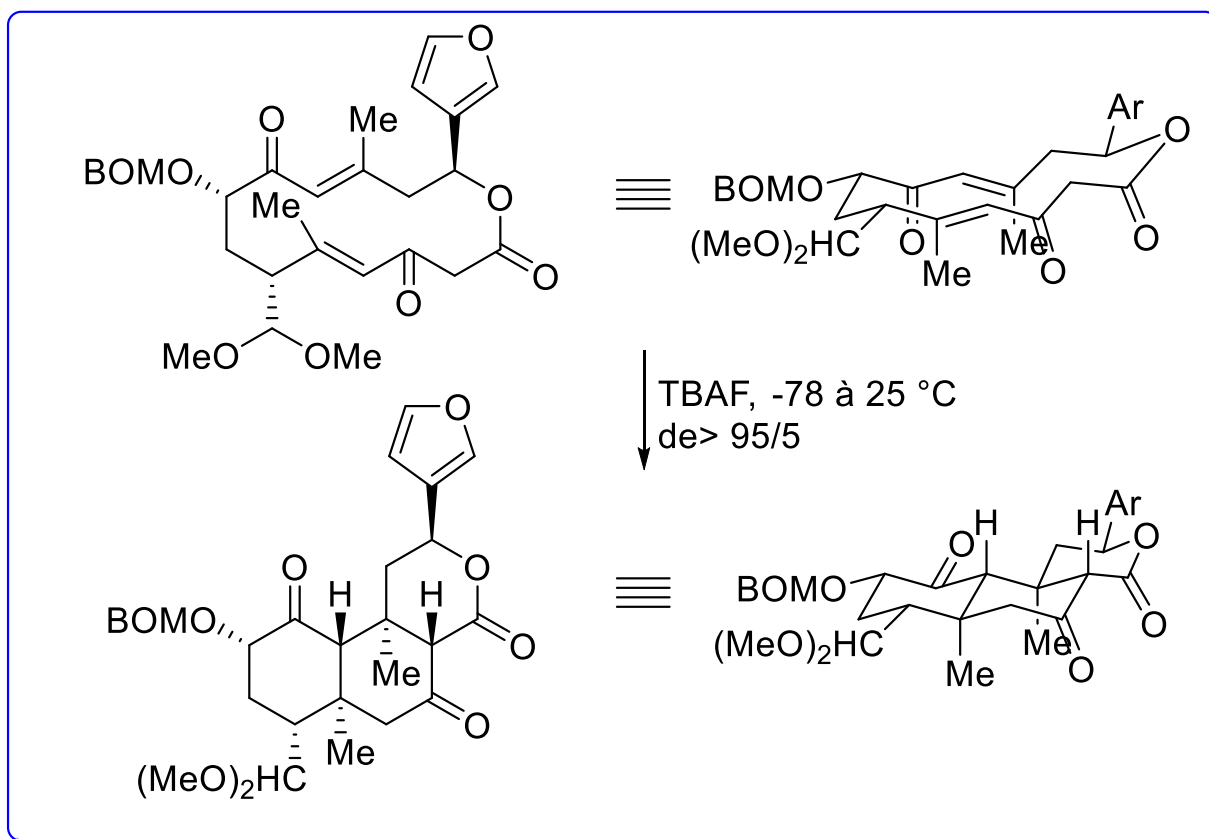
Application: synthèse de la salvinorine A



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino anioniques

Application: synthèse de la salvinorine A

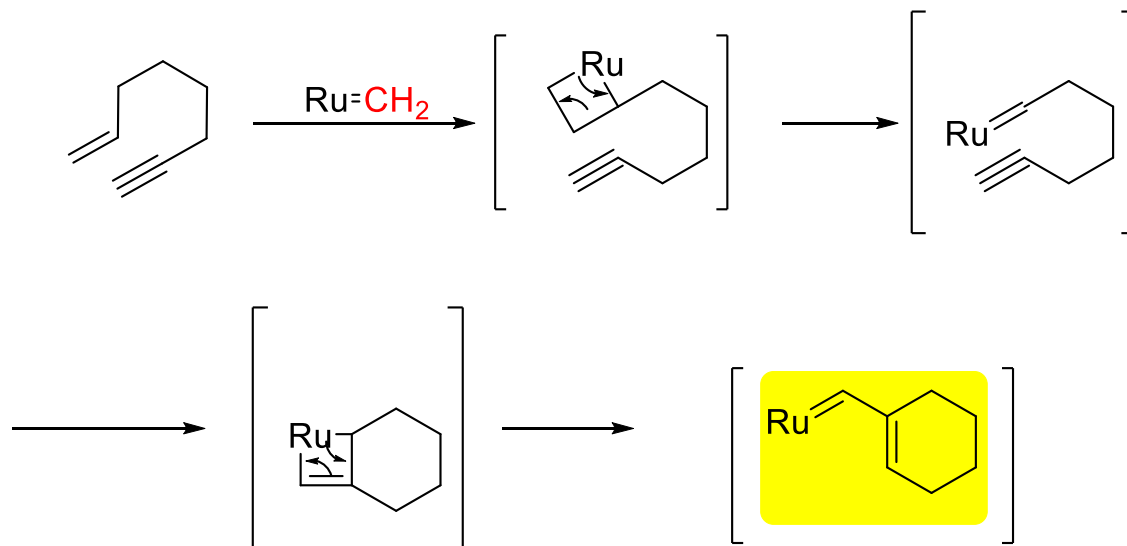


Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino métathèse

Pour qu'il y ait une séquence domino, il faut qu'une réaction de métathèse conduise à la formation d'un intermédiaire carbène-métal

Métathèse ene-yne:



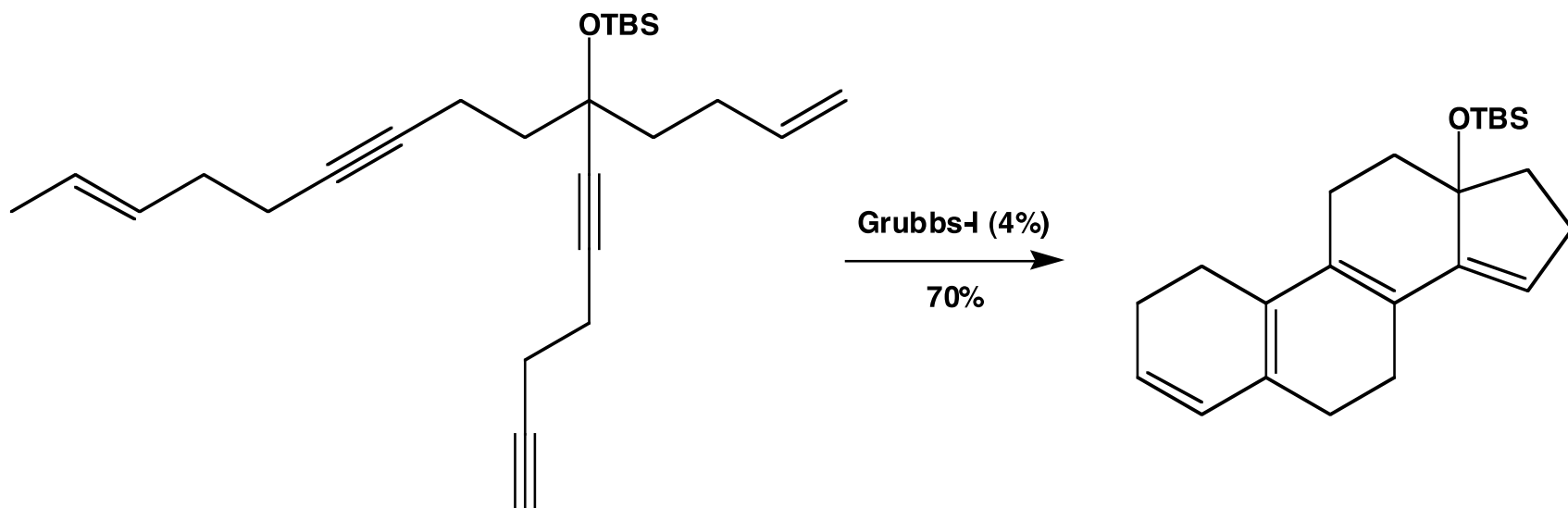
Si le carbène formé réagit avec un autre alcyne, il y aura propagation

Si le carbène formé réagit avec un alcène, il y aura terminaison

Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino métathèse

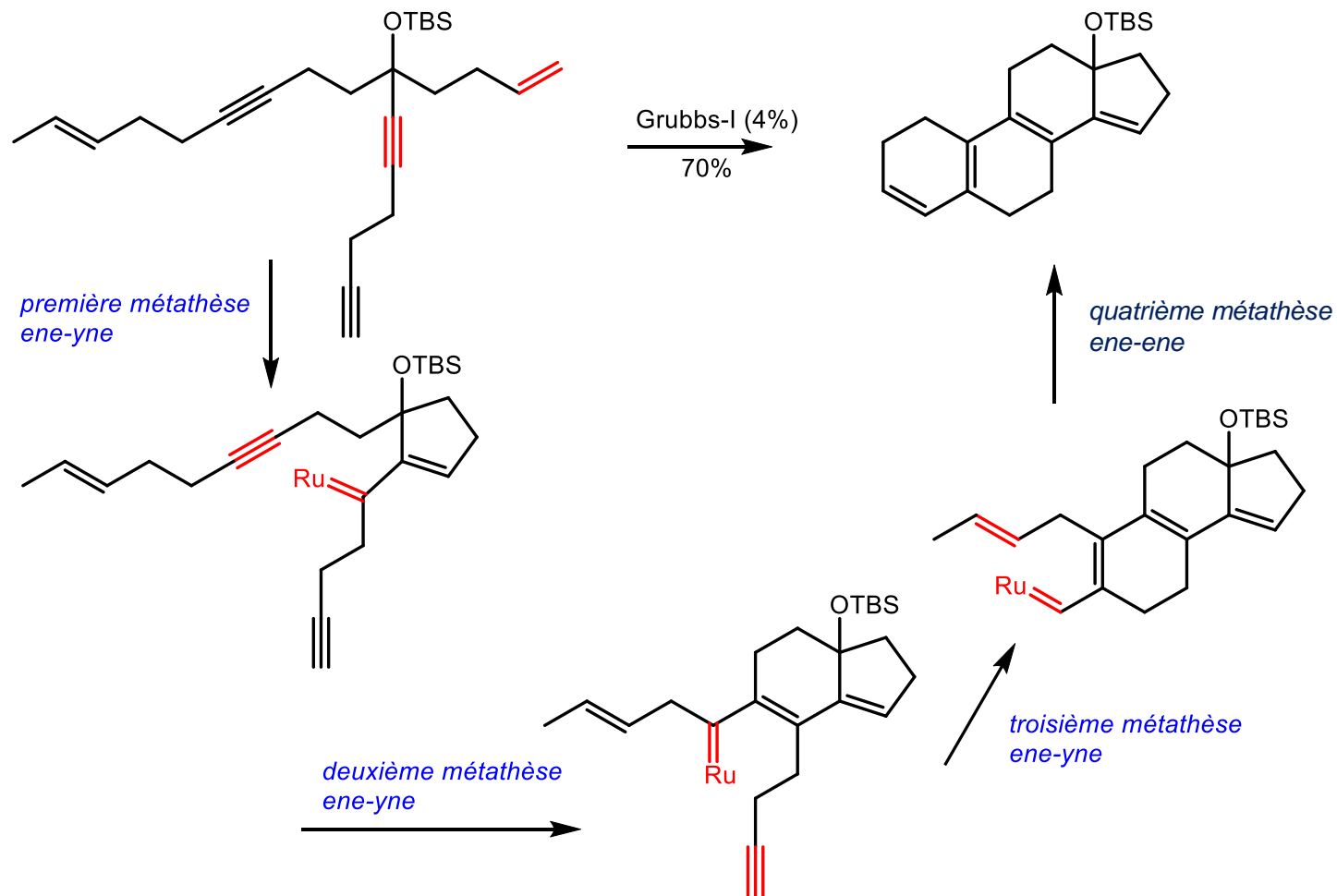
Synthèse d'une structure de type stéroïde



4 métathèses consécutives!

Réactions Domino, Tandem et Cascade

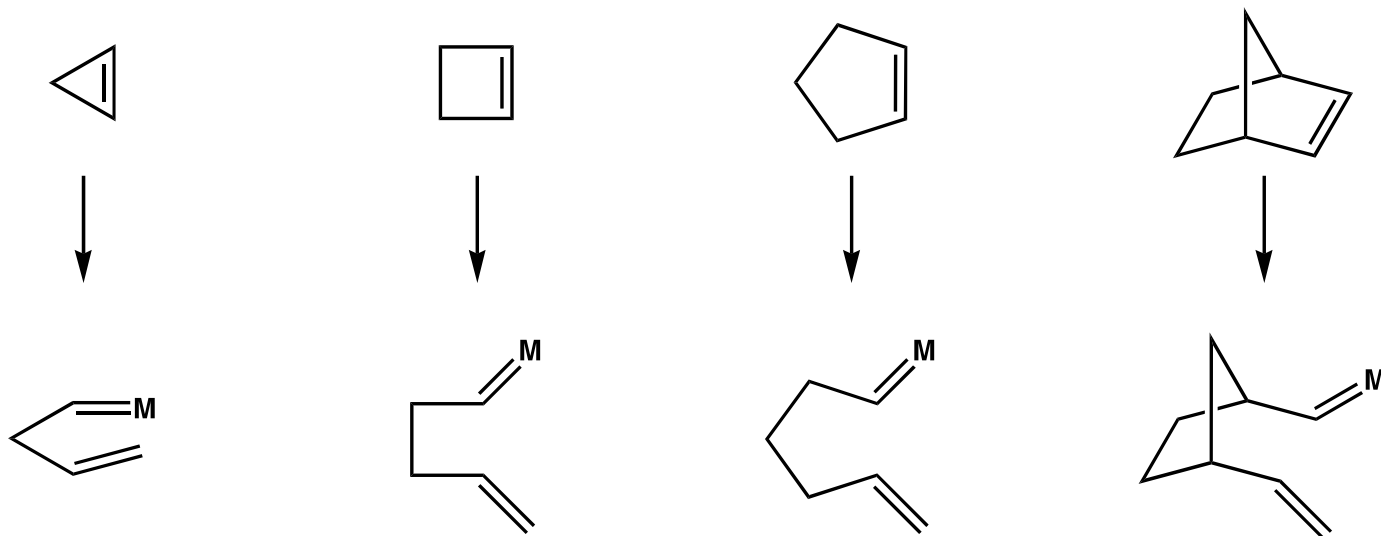
Réactions domino métathèse



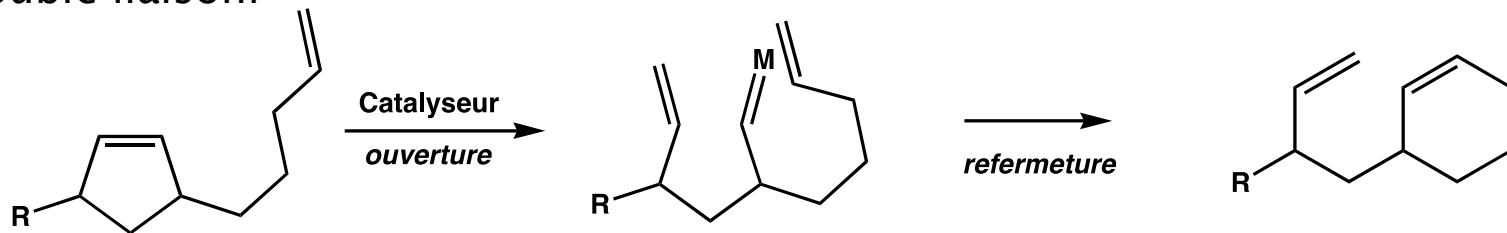
Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino métathèse

La métathèse des alcènes est réversible: les petits cycles sont facilement ouverts:



On peut combiner une ouverture avec une fermeture par métathèse sur une autre double liaison:



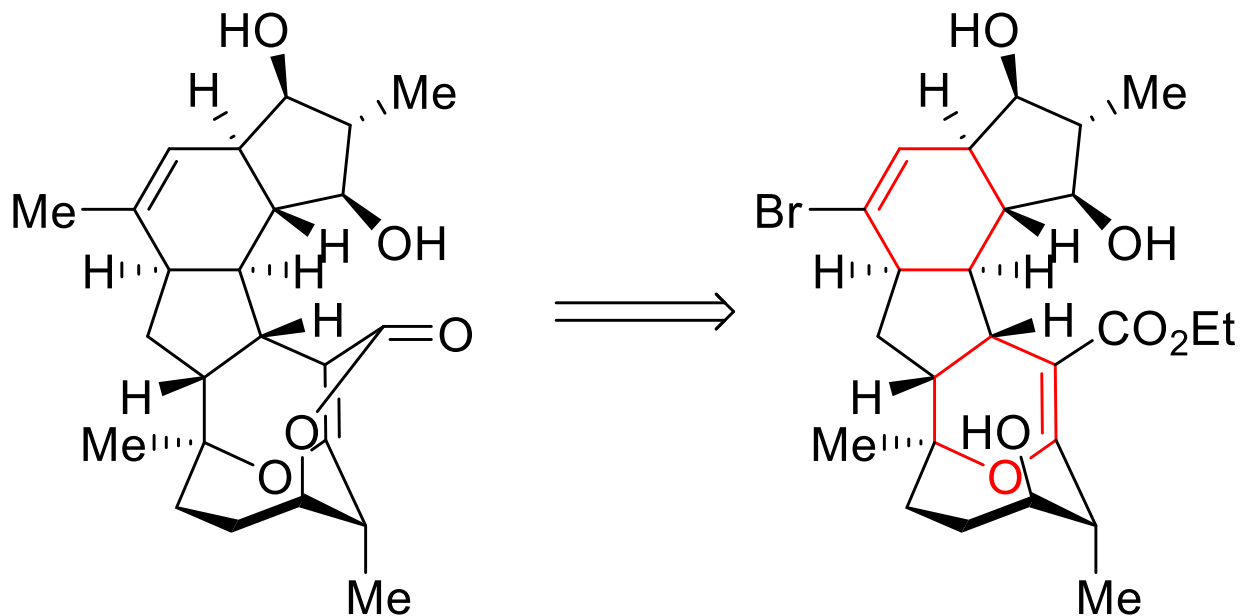
Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino avec des réactions péryclicques

Réactions péryclicques: cycloadditions, transpositions sigmatropiques

Cycloadditions: Diels-Alder, cycloadditions dipolaires

Exemple: synthèse du FR182877

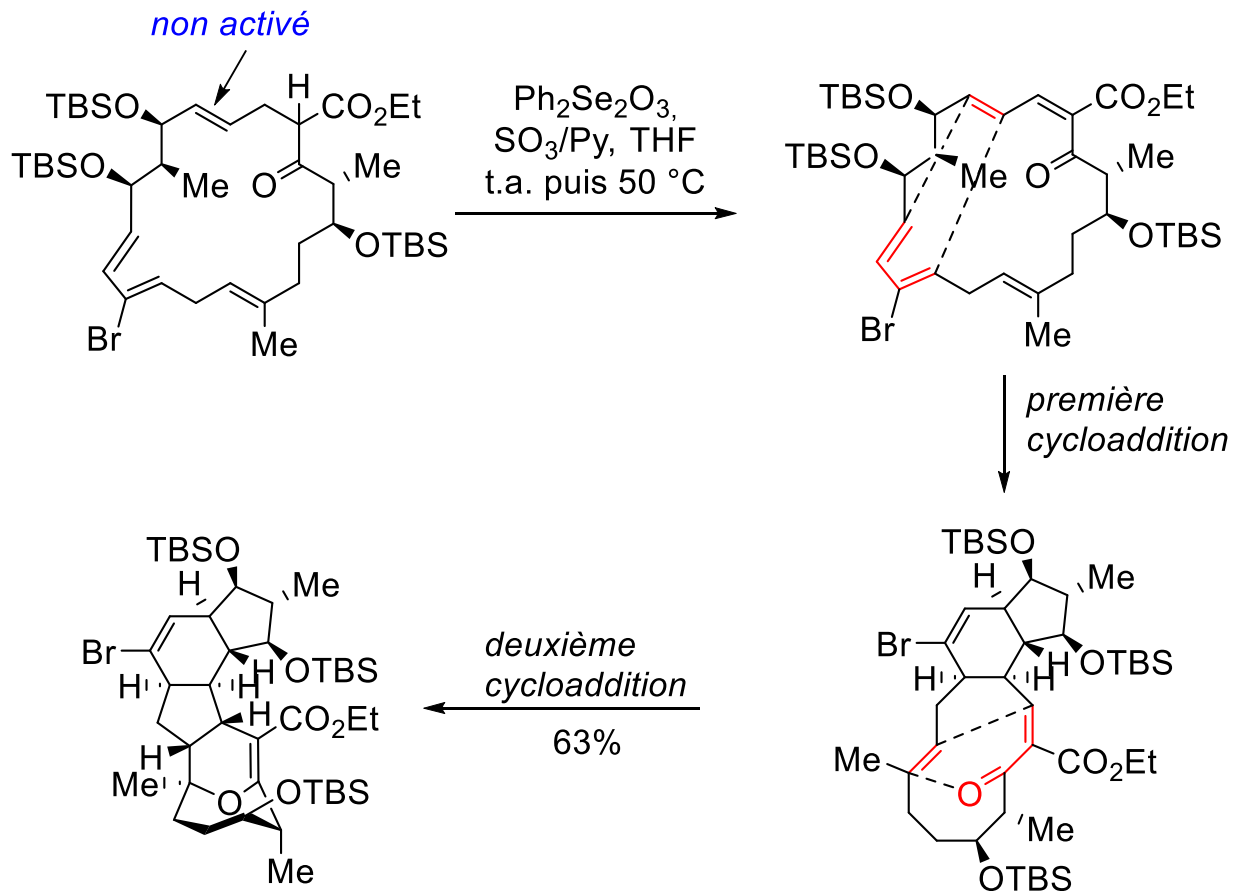


FR182877

Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino avec des réactions péricycliques

Synthèse du FR182877

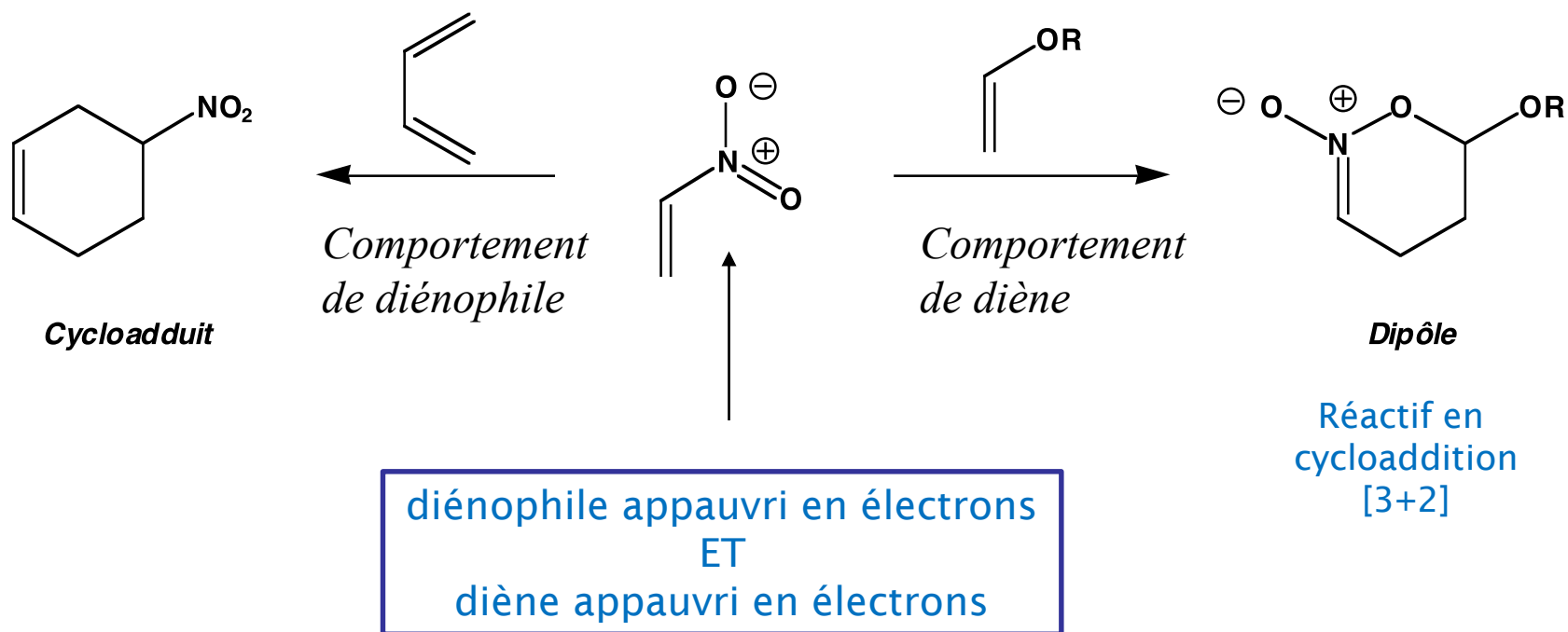


Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino avec des réactions péricycliques

Réaction domino Diels-Alder/Cycloaddition dipolaire

Réactivité particulière des nitroalcènes en cycloaddition [4+2]:



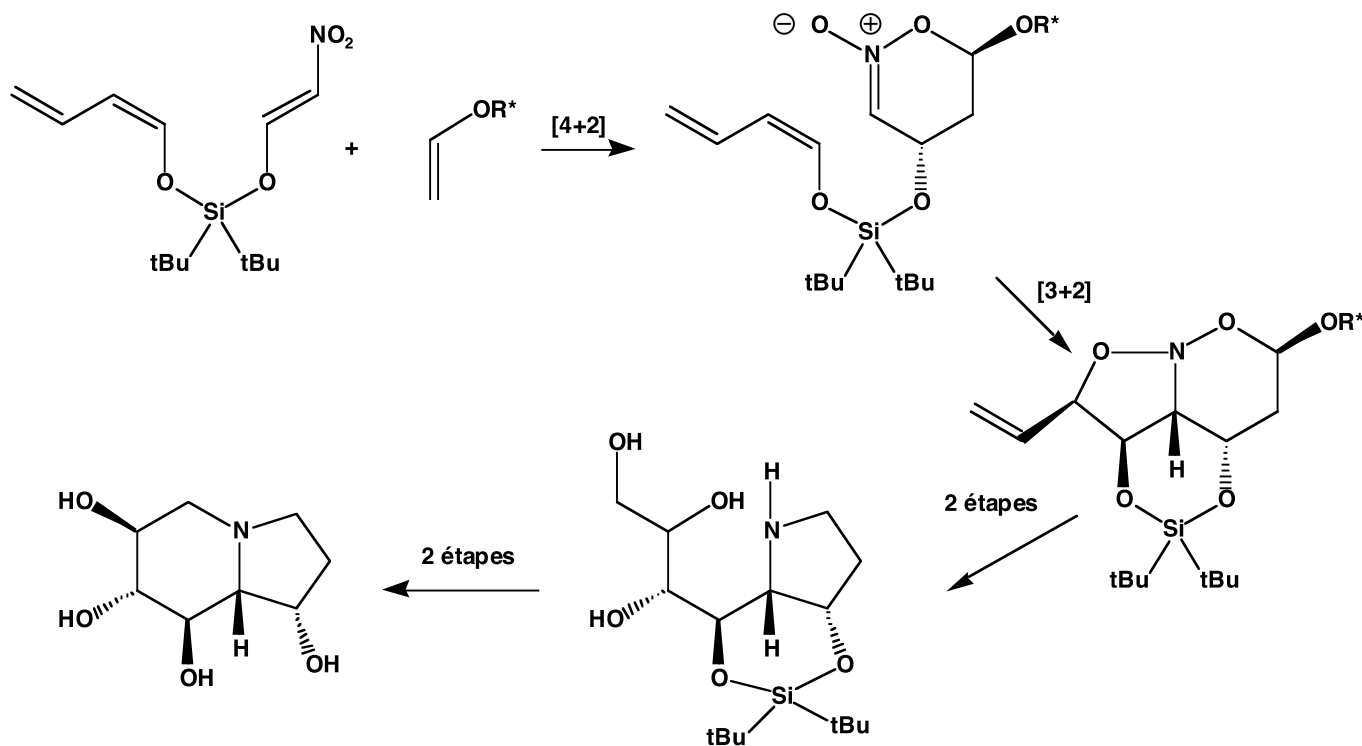
On peut donc réaliser des réactions domino de cycloadditions avec les nitroalcènes

Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino avec des réactions péricycliques

Réaction domino Diels-Alder/Cycloaddition dipolaire

Application: synthèse de la castanospermine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions domino avec des réactions péricycliques

Rappel sur les transpositions sigmatropiques

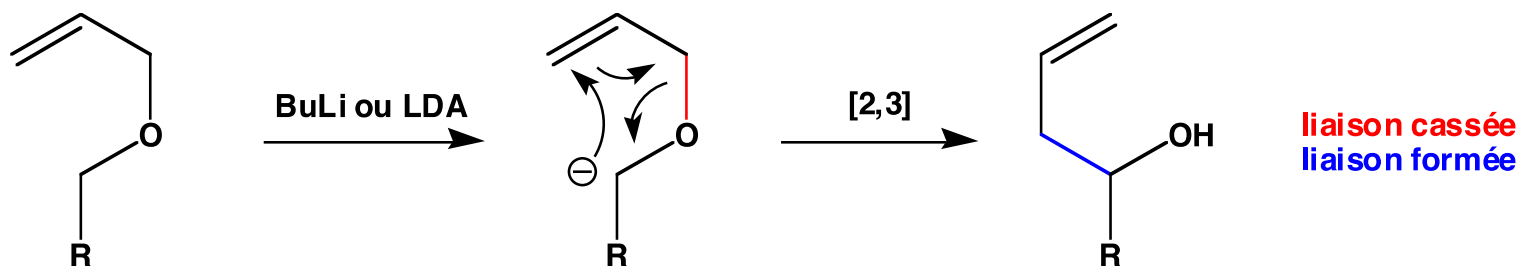
- * Processus à 6 électrons: suprafacial
- * Réactions stéréospécifiques
- * Réorganisation du squelette carboné: économie de l'atome

Les réactions de transposition sont utiles pour des transformations de squelette; elles sont très souvent utilisées en synthèse

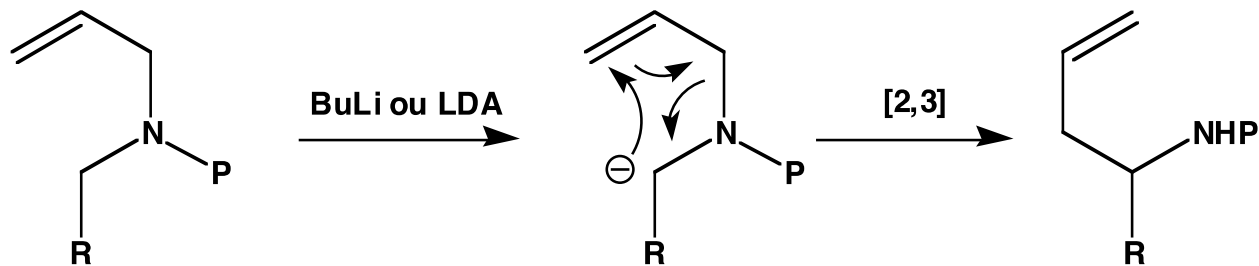
Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

Transposition de Wittig (transposition [2,3]) des éthers ou amines allyliques:



*R est un groupement
qui stabilise les anions:
Ph, CO₂Me, etc.*

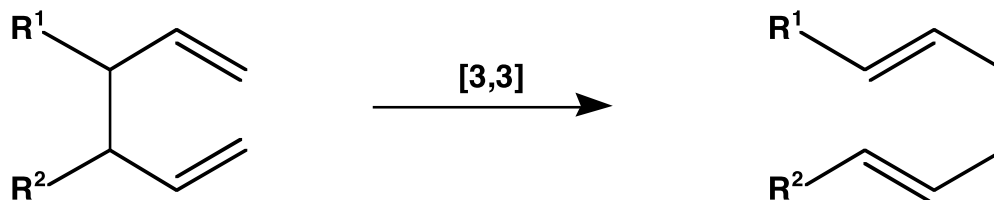


Réactions Domino, Tandem et Cascade

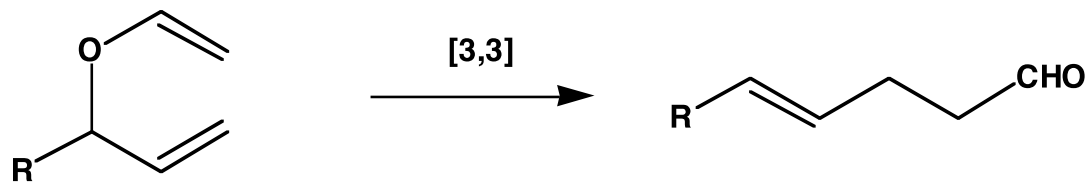
Réactions de transposition sigmatropique

Transpositions sigmatropiques [3,3]: transpositions de Cope et de Claisen

Transposition de Cope:



Transposition de Claisen:

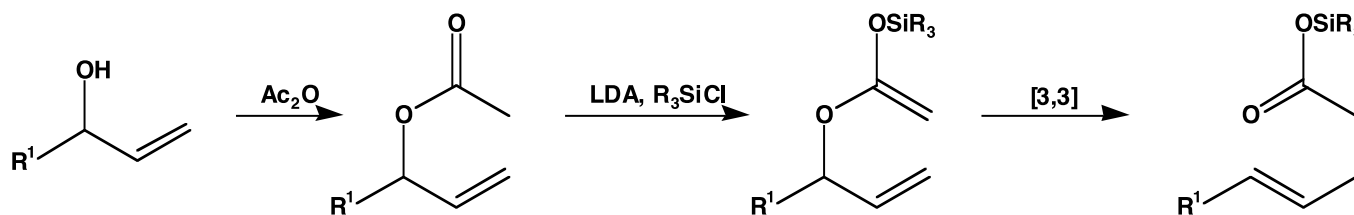


Réactions Domino, Tandem et Cascade

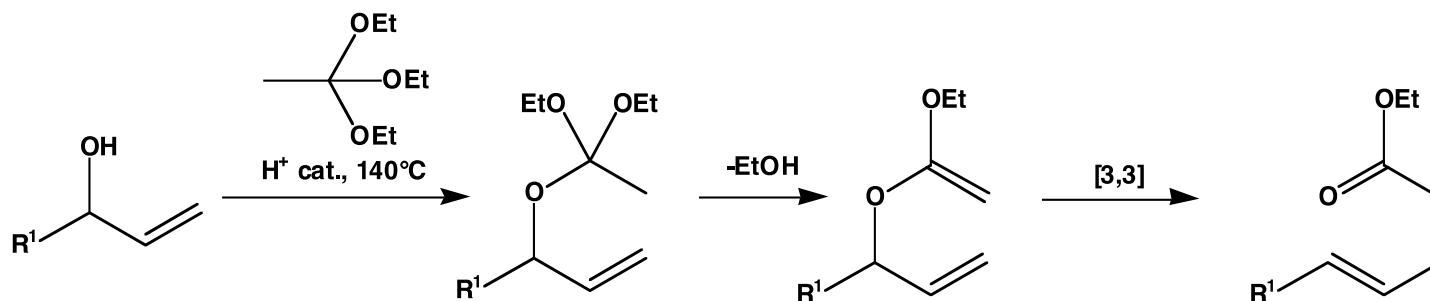
Réactions de transposition sigmatropique

Variantes importantes de la transposition de Claisen

Transposition d'Ireland-Claisen (éthers d'énol silylés)



Transposition de Claisen-Johnson (éthers d'énol)

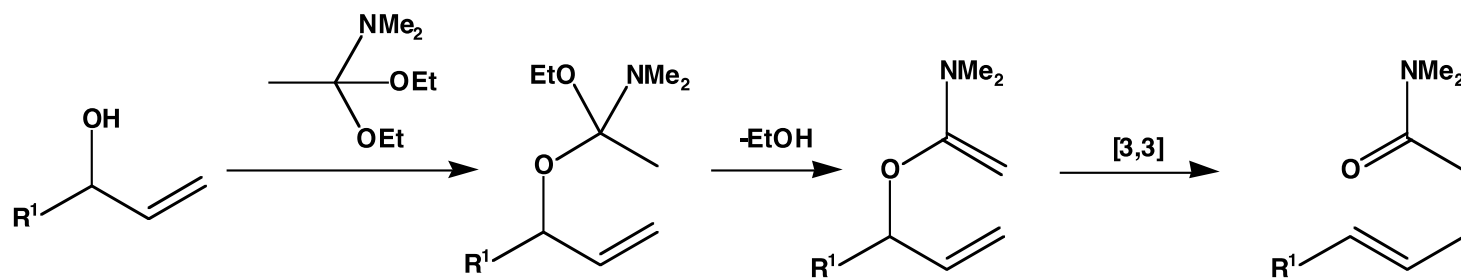


Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

Variantes importantes de la transposition de Claisen

Transposition d'Eschenmoser

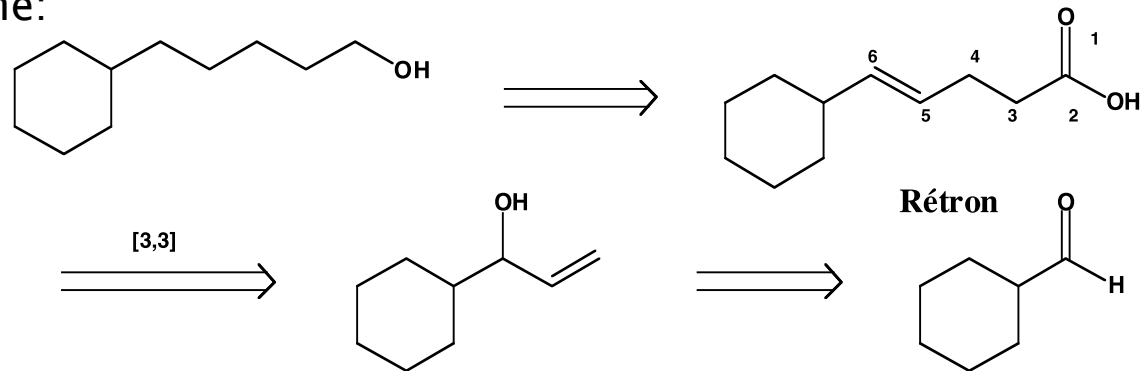


Réactions Domino, Tandem et Cascade

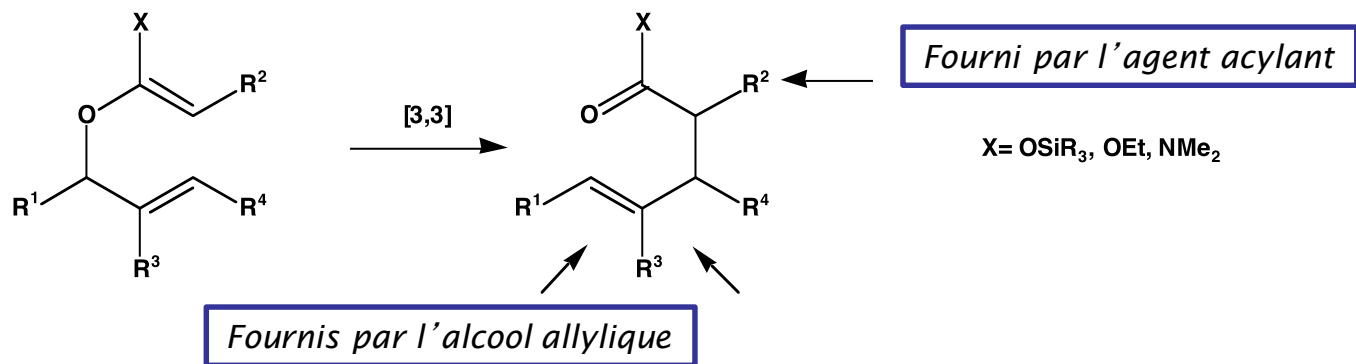
Réactions de transposition sigmatropique

Réactions de transposition: intérêt en synthèse

Rétrons ayant une structure type acide carboxylique avec au moins 4 carbones dans la chaîne:



Quelle transposition choisir? Il faut évaluer le degré de substitution

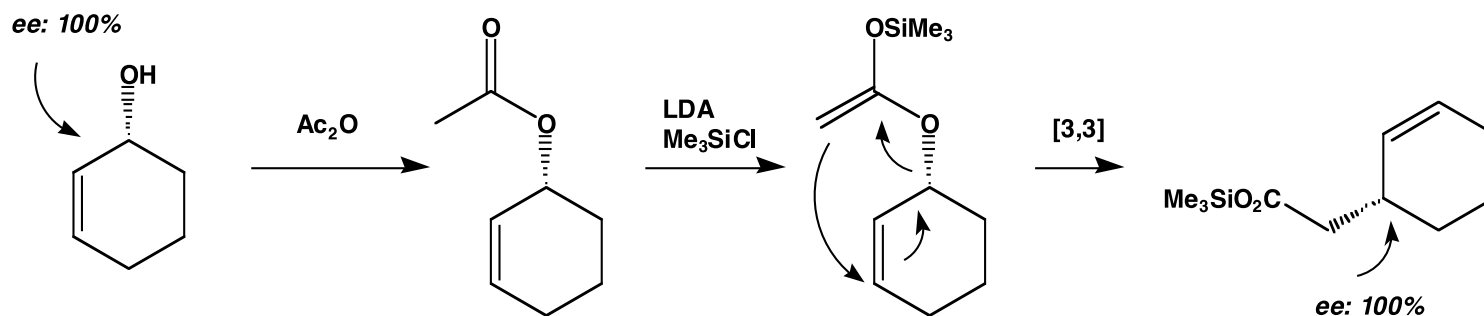


Seule la transposition d'Ireland-Claisen permet de substituer en position 2 de la chaîne

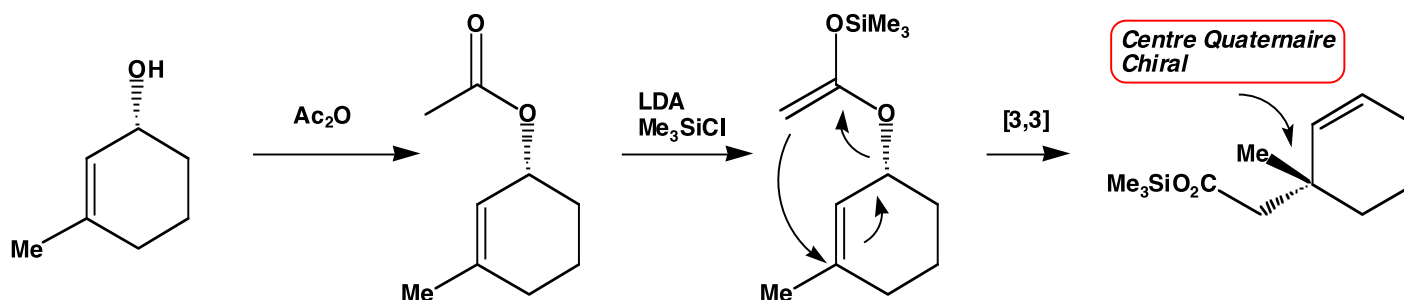
Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

Transfert de la chiralité:



Les transpositions sigmatropiques sont idéales pour créer un centre chiral isolé

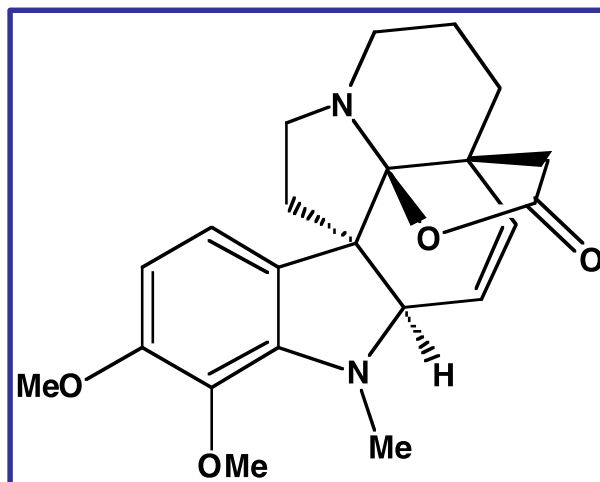


Les transpositions sigmatropiques sont idéales pour créer un carbone quaternaire chiral

Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

Application: synthèse totale de l'Aspidophytine



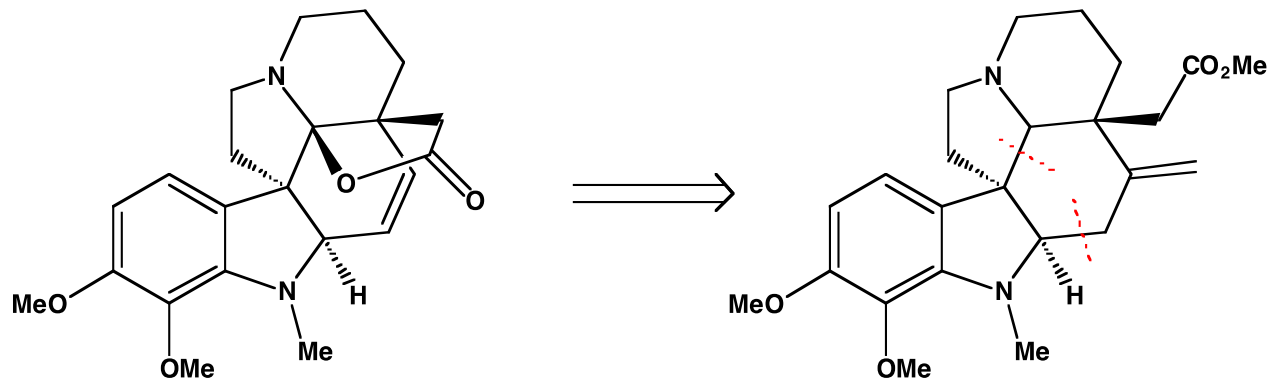
Aspidophytine

Stratégie de synthèse: élaboration du centre quaternaire et domino cationique

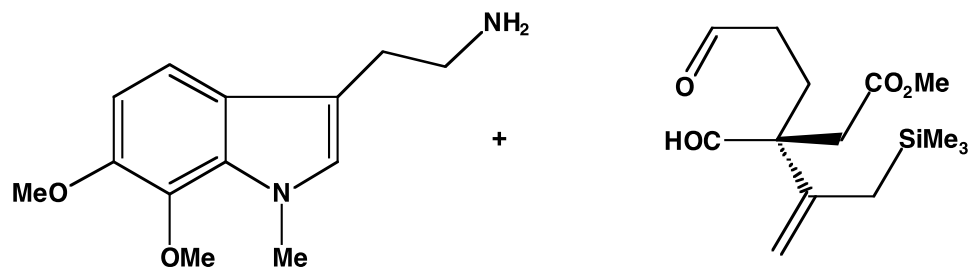
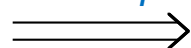
Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

Application: synthèse totale de l'Aspidophytine



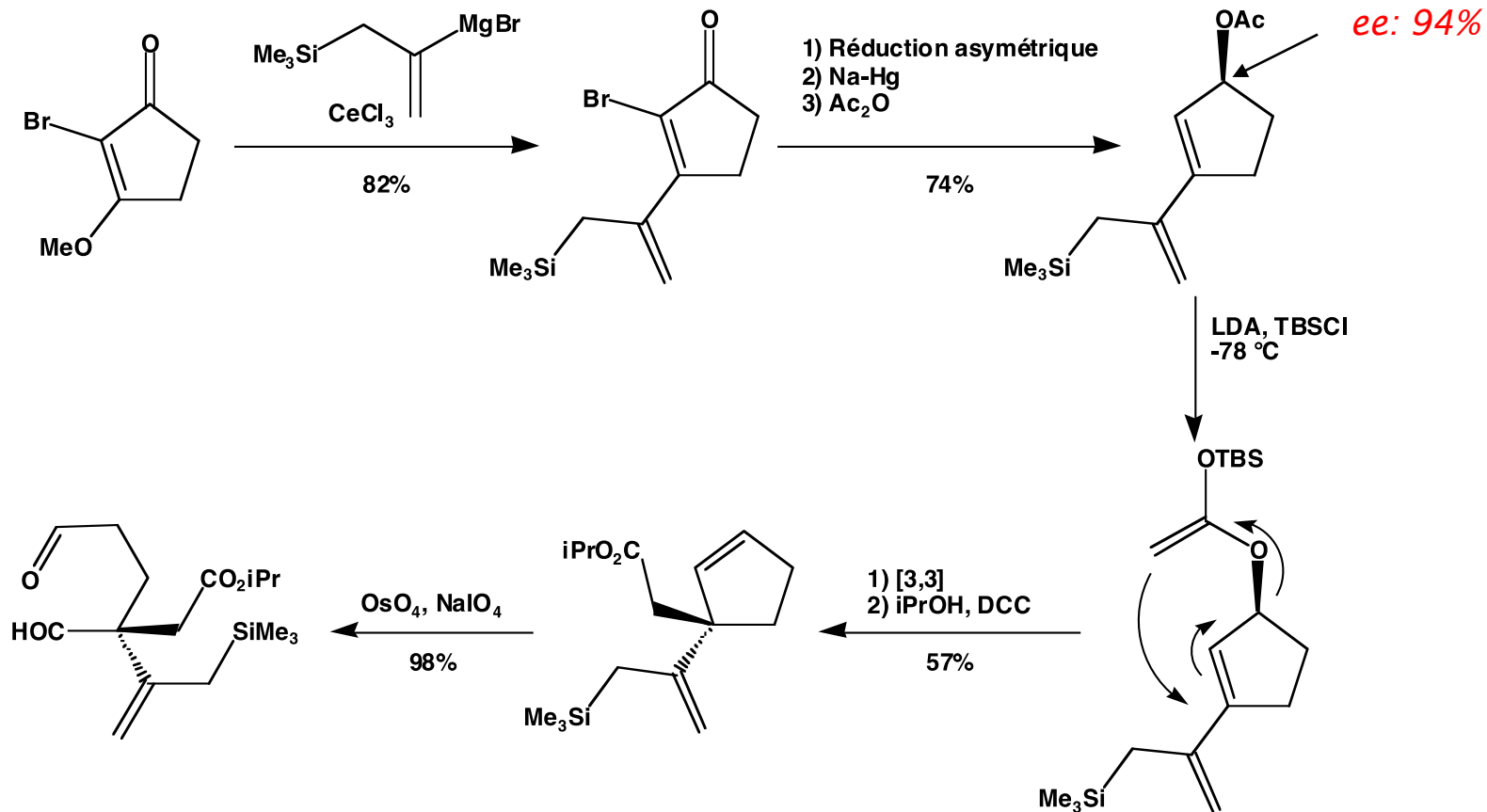
*Domino
cationique*



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

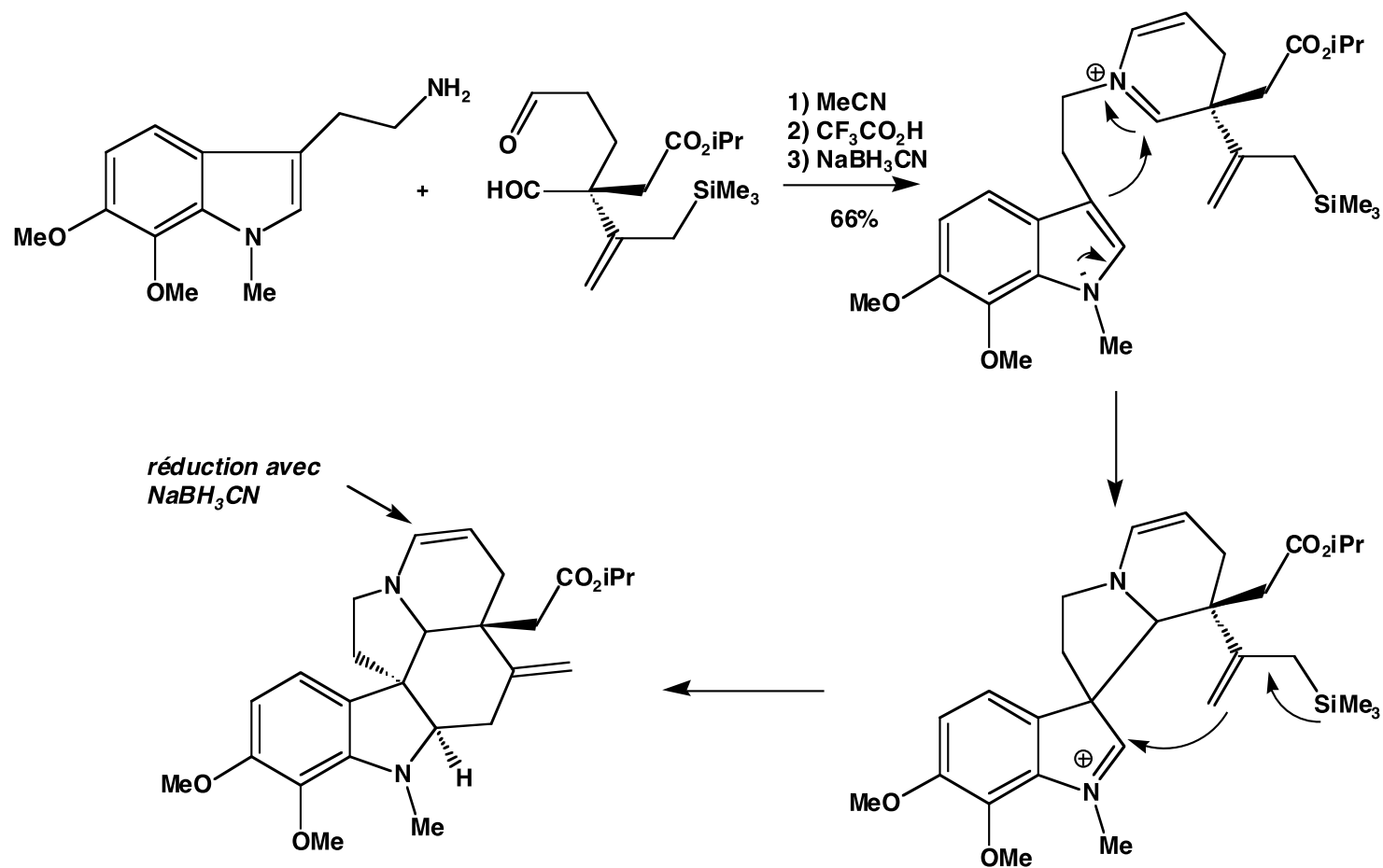
Application: synthèse totale de l'Aspidophytine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

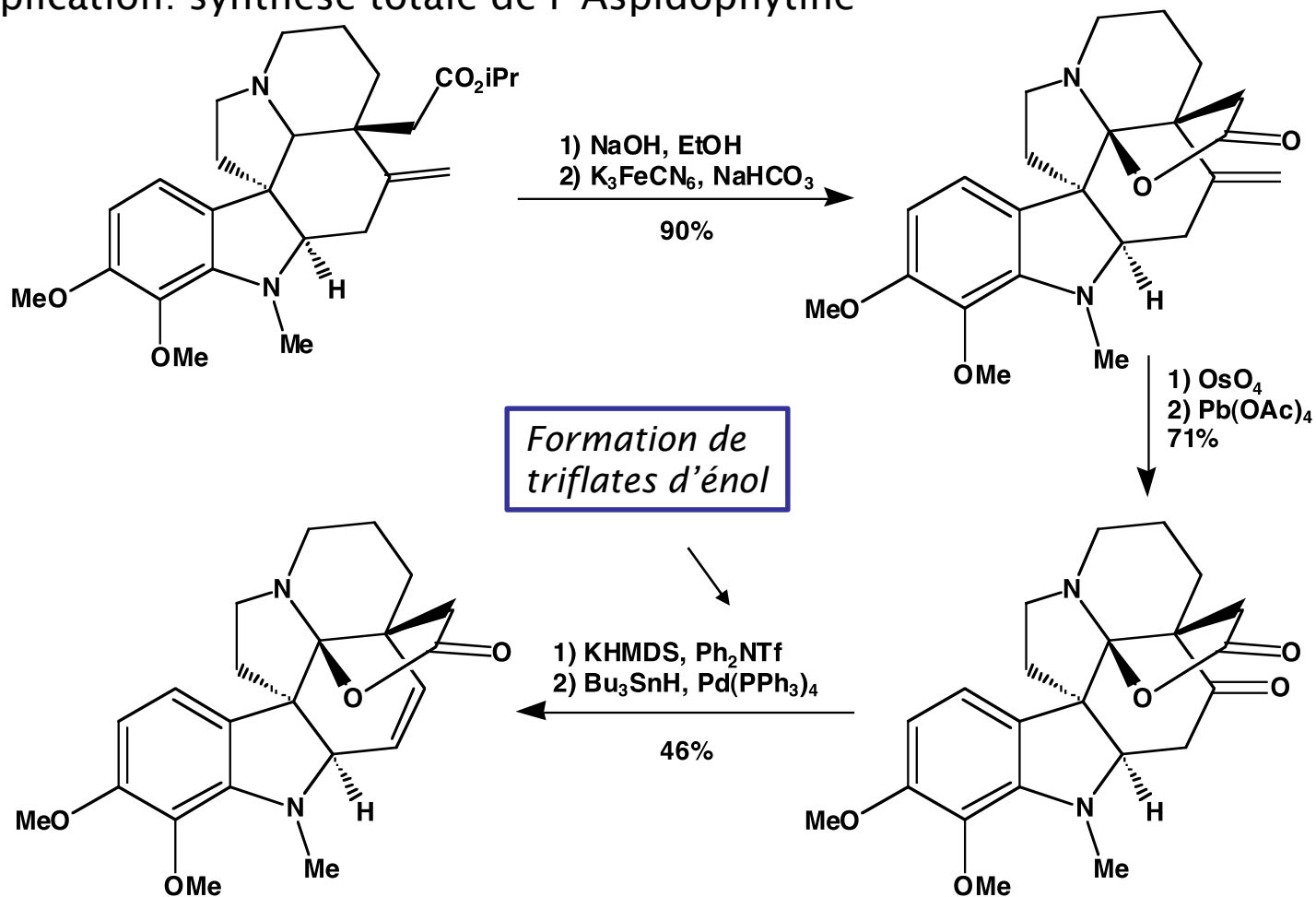
Application: synthèse totale de l'Aspidophytine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

Application: synthèse totale de l'Aspidophytine

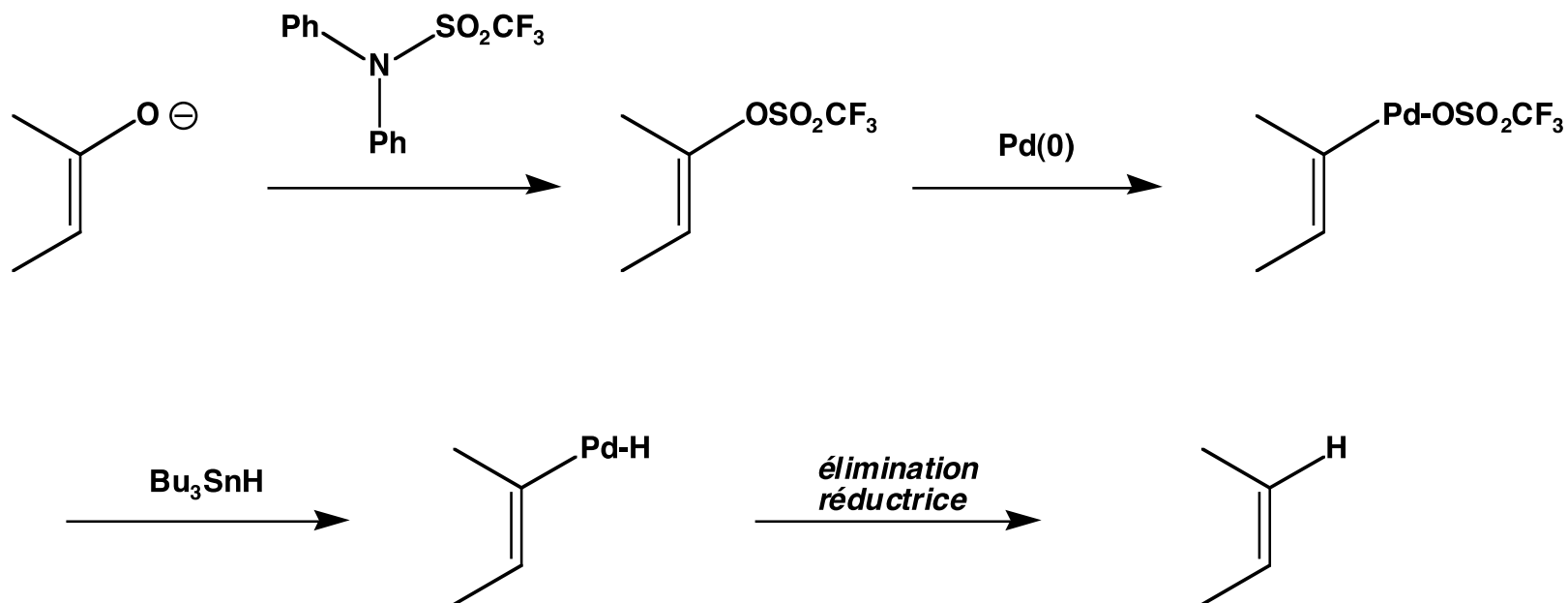


Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

Application: synthèse totale de l'Aspidophytine

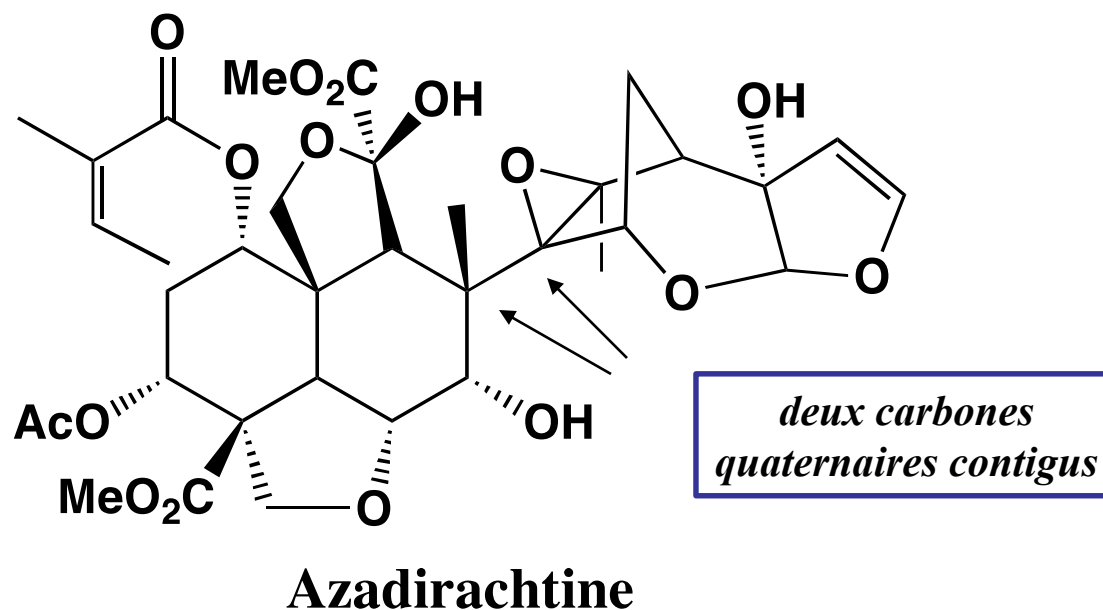
Formation et réduction des triflates d'énol:



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

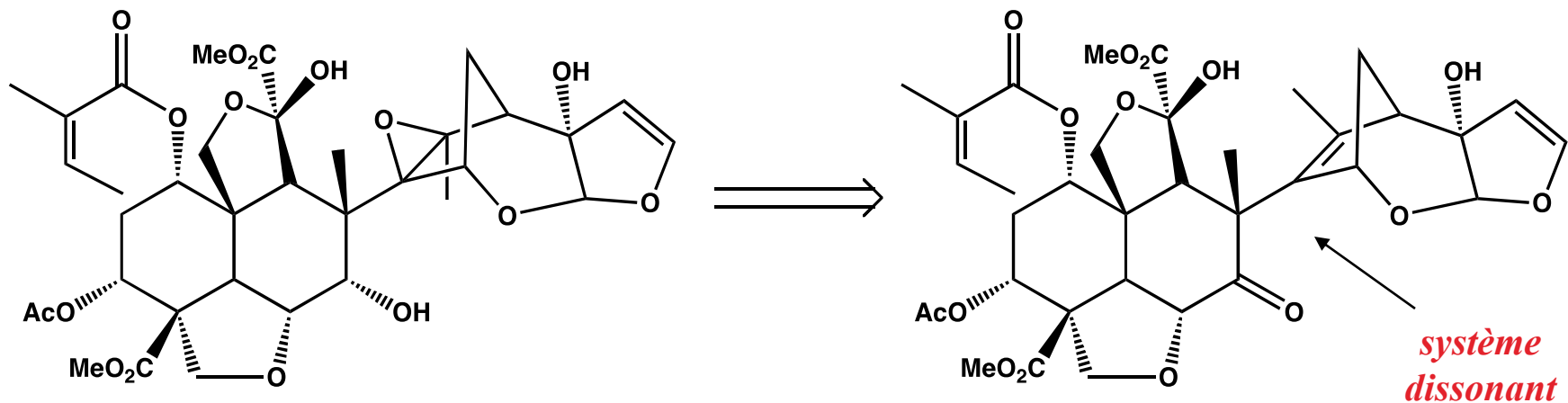
Application: synthèse totale de l'azadirachtine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

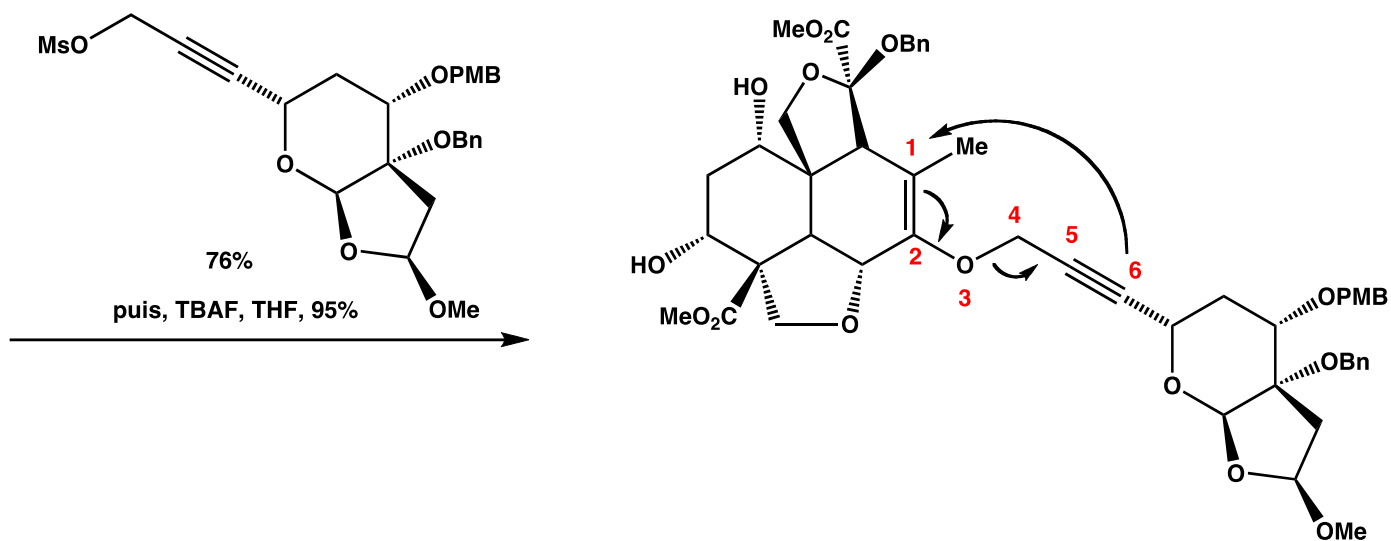
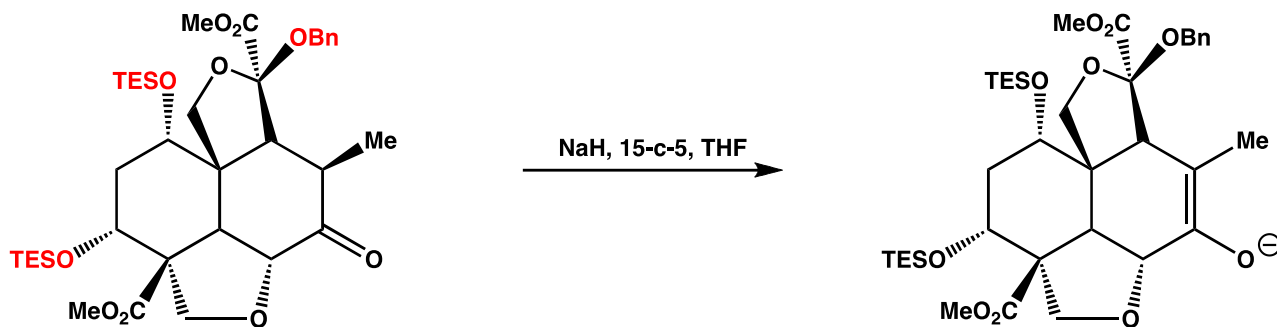
Application: synthèse totale de l'azadirachtine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

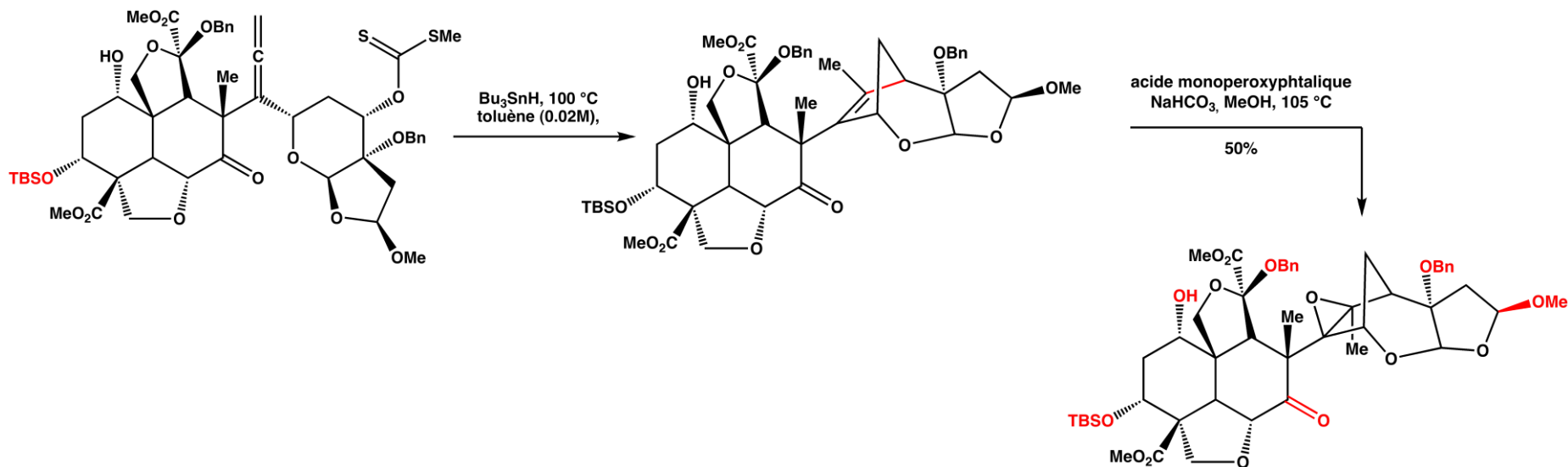
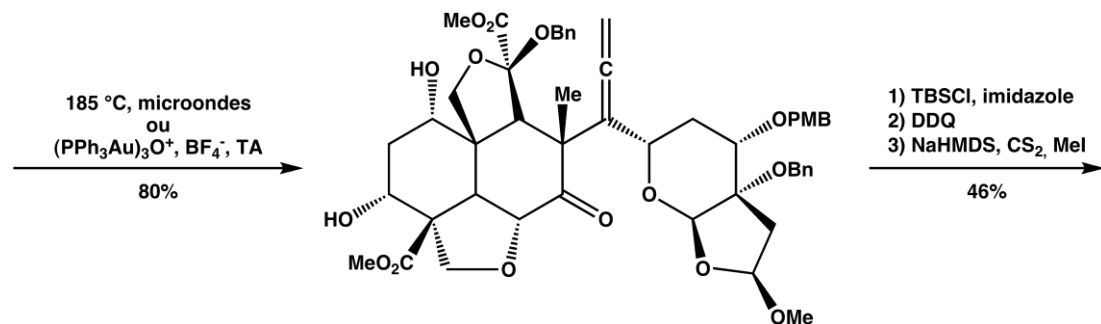
Application: synthèse totale de l'azadirachtine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

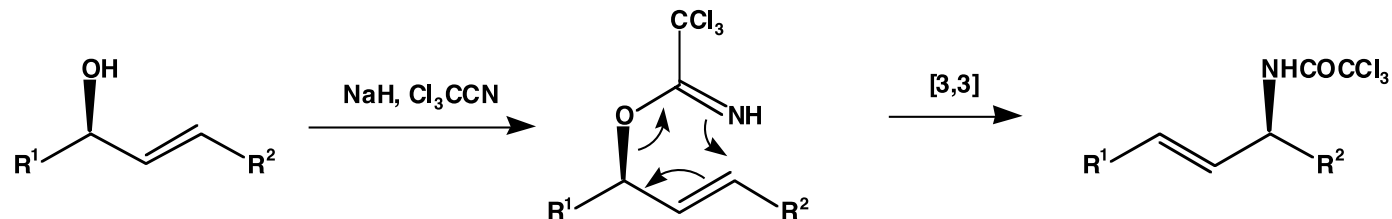
Application: synthèse totale de l'azadirachtine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

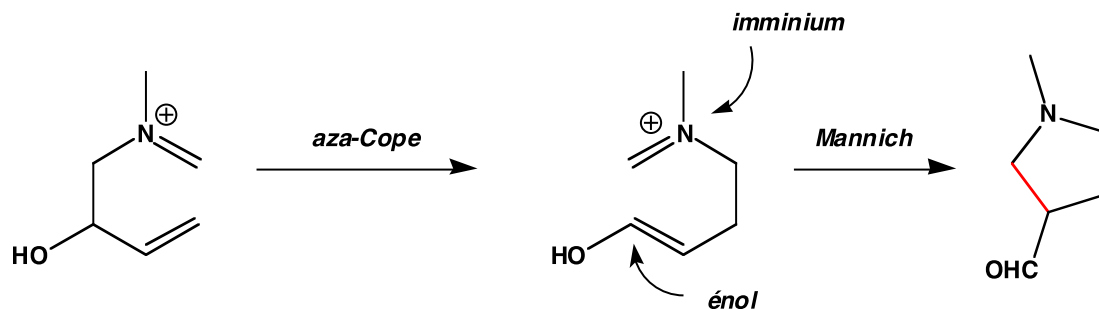
Réactions de transposition sigmatropique

Variante de la transposition de Claisen: la transposition d'Overman



Méthode efficace pour transformer des alcools allyliques en amines allyliques; la réaction se fait avec transfert de chiralité

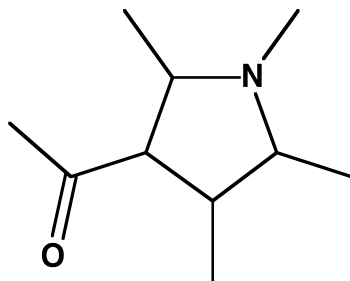
Réaction tandem transposition d'aza-Cope-Mannich intramoléculaire:



Réactions Domino, Tandem et Cascade

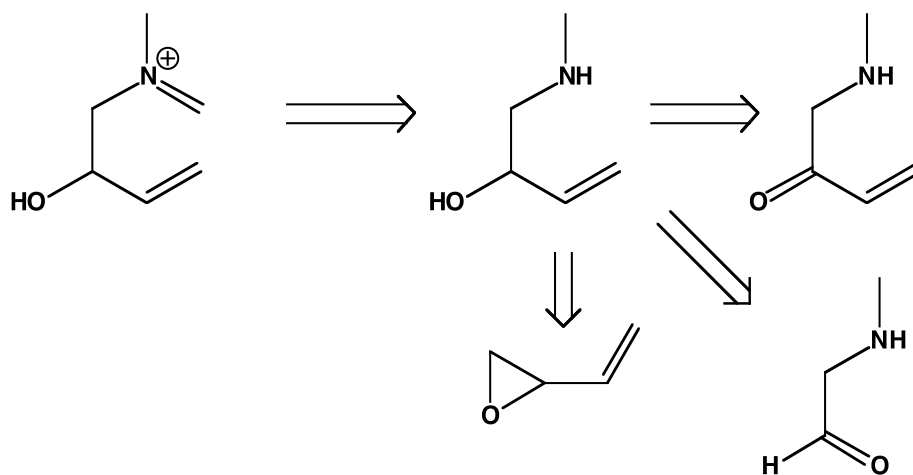
Réactions de transposition sigmatropique

Réaction tandem transposition d'aza-Cope-Mannich intramoléculaire:



Rétron

De nombreuses substitutions sont possibles; le précurseur de transposition peut être obtenu de différentes manières:

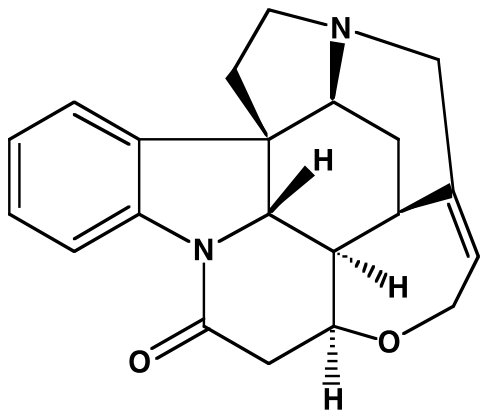


Réactions Domino, Tandem et Cascade

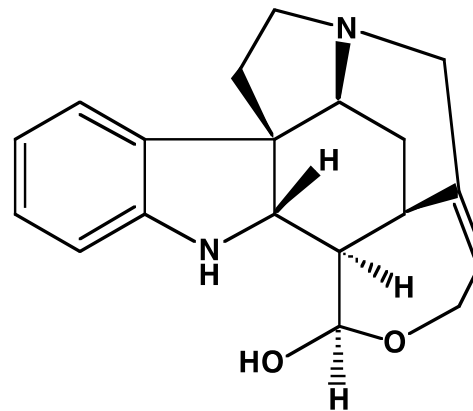
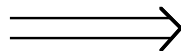
Réactions de transposition sigmatropique

Réaction tandem transposition d'aza-Cope-Mannich intramoléculaire:

Application: synthèse totale de la strychnine



Strychnine

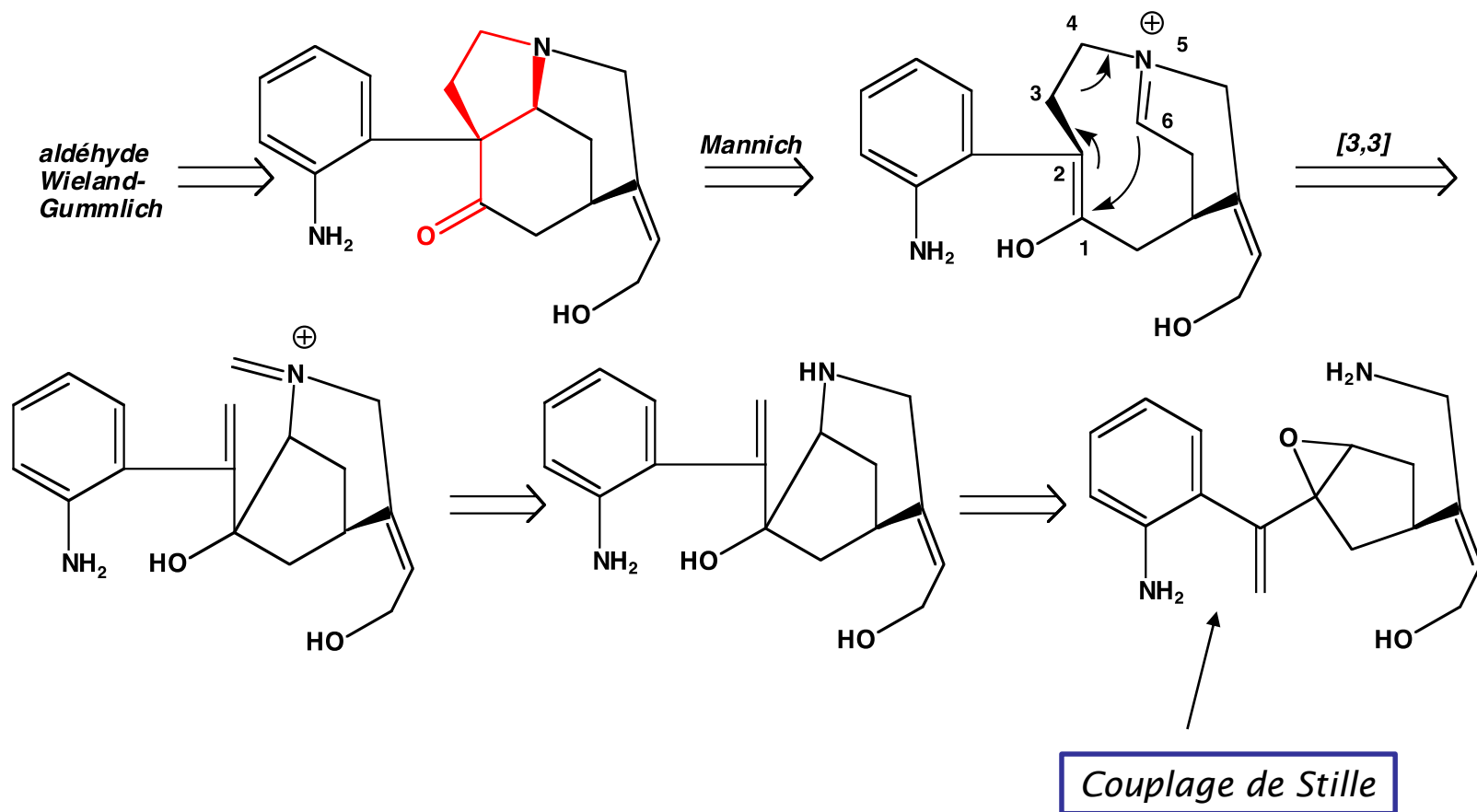


Aldéhyde de Wieland-Gummlich

Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

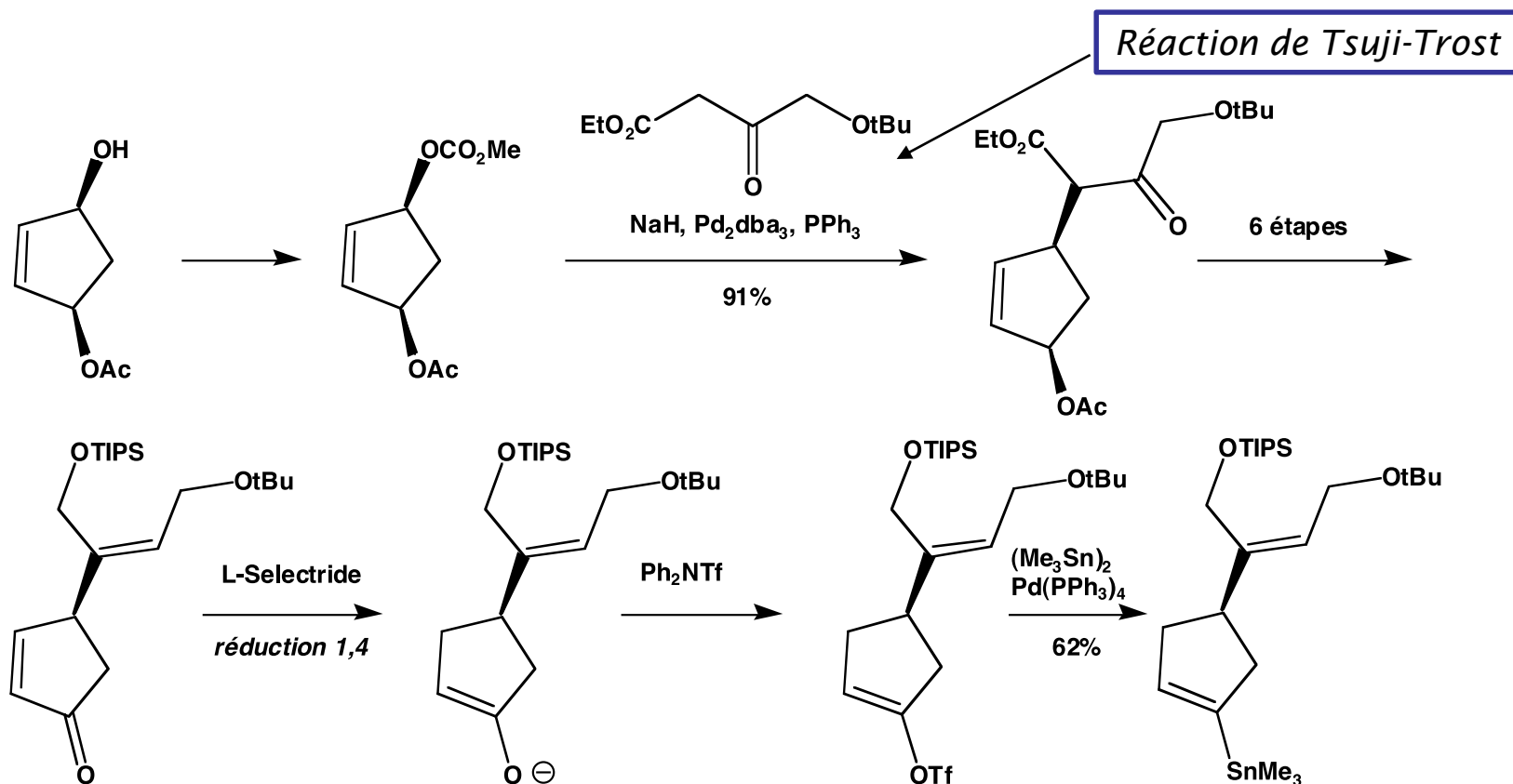
Synthèse totale de la strychnine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

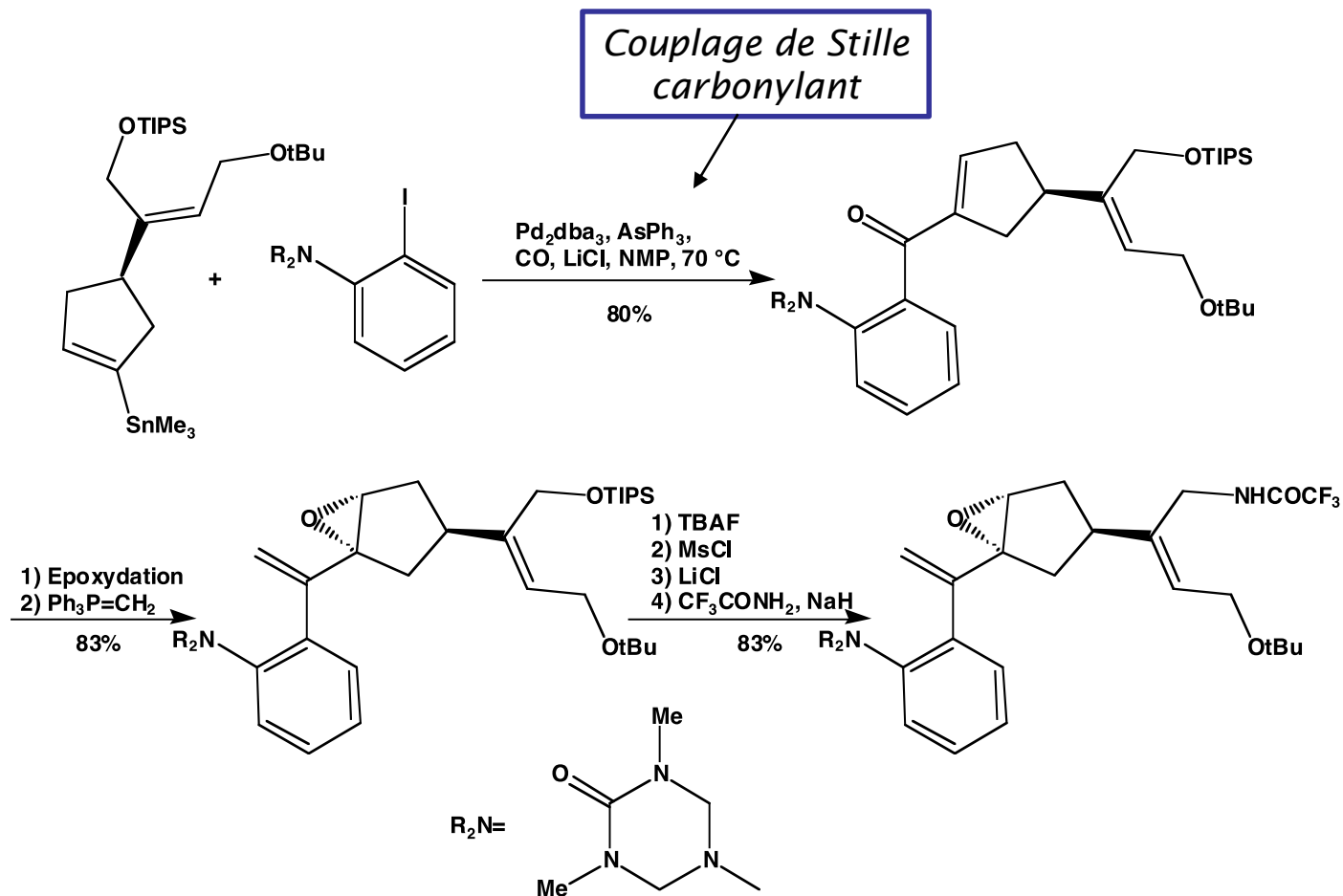
Synthèse totale de la strychnine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

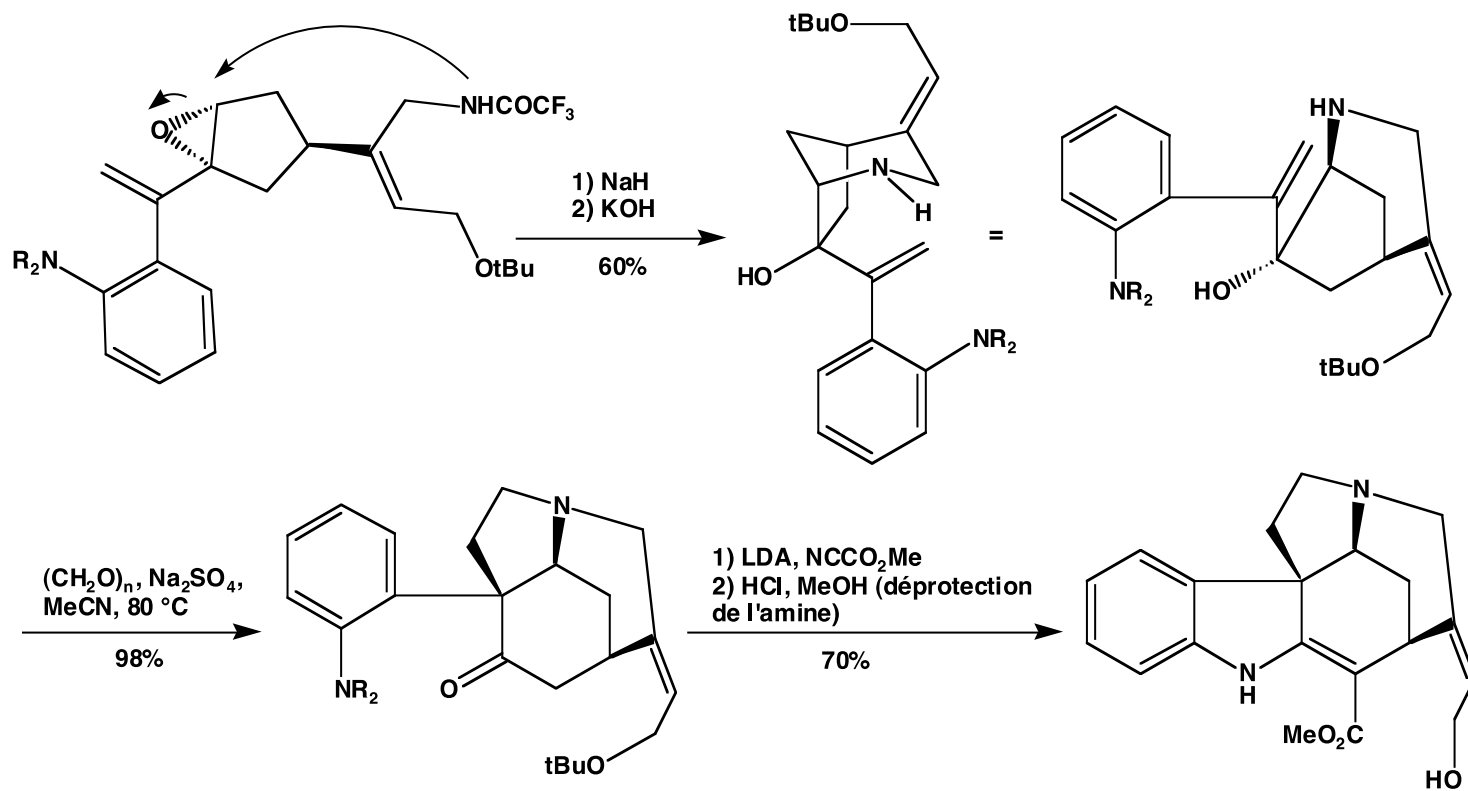
Synthèse totale de la strychnine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

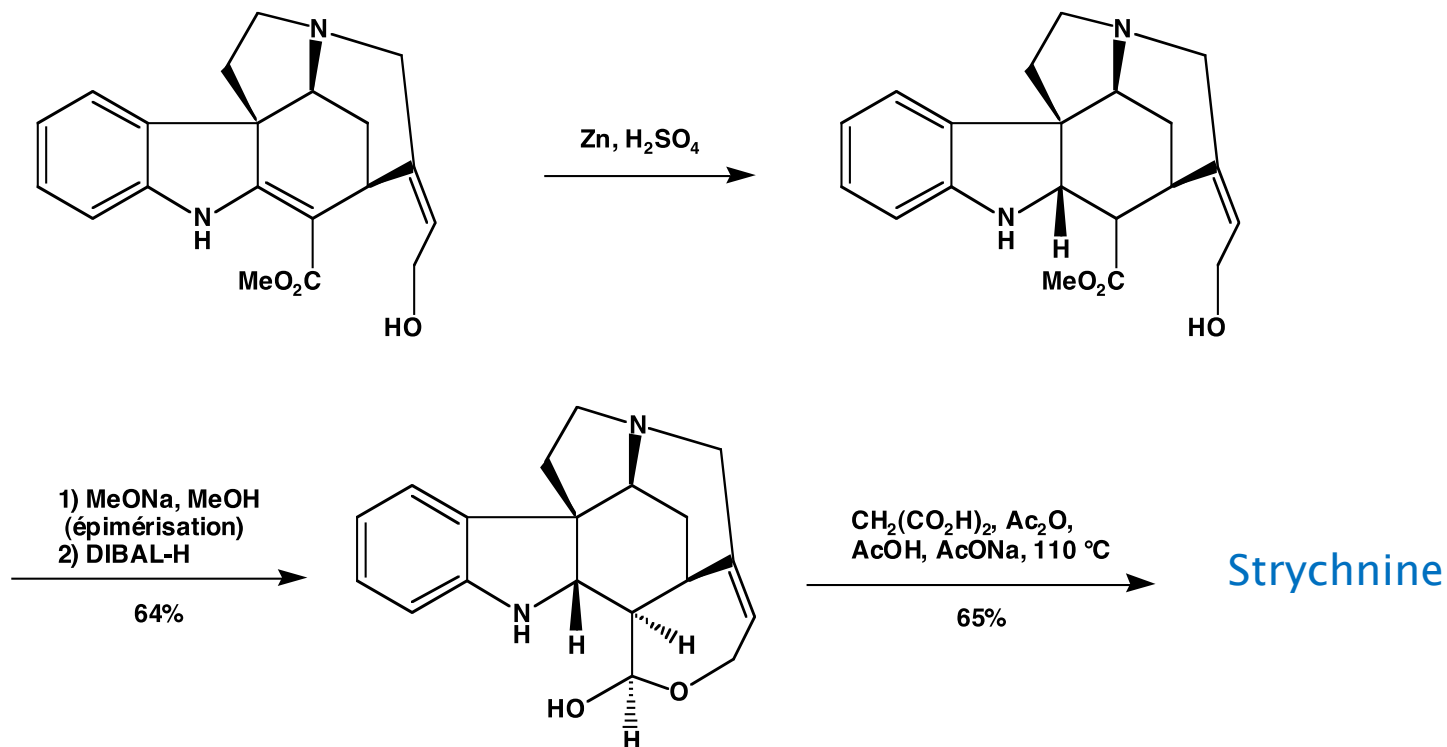
Synthèse totale de la strychnine



Réactions Domino, Tandem et Cascade

Réactions de transposition sigmatropique

Synthèse totale de la strychnine



Evolution de la Synthèse Totale

Evolution de la Synthèse Totale

La synthèse totale de substances naturelles utilise les outils méthodologiques au fur et à mesure de leur découverte (exemple métathèse): la synthèse totale a donc évolué vers des stratégies toujours plus performantes

Principales évolutions de la synthèse:

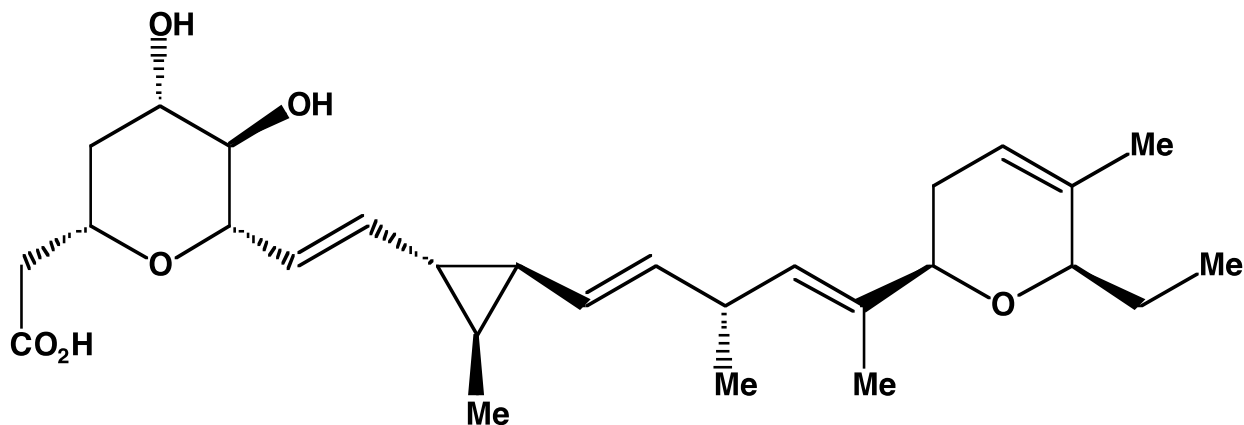
- Utilisation de plus en plus importante des réactions catalysées par les métaux de transition
- Incorporation de la catalyse asymétrique (catalyse par les métaux de transition ou organocatalyse) en synthèse totale

Accès à la diversité moléculaire

- Utilisation de substrats ou de réactifs greffés sur supports solides
- Limiter les groupements protecteurs
- Limiter les changements de degré d'oxydation non stratégiques

Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse totale avec chiralité par catalyse asymétrique:
Synthèse totale de l'ambruticine



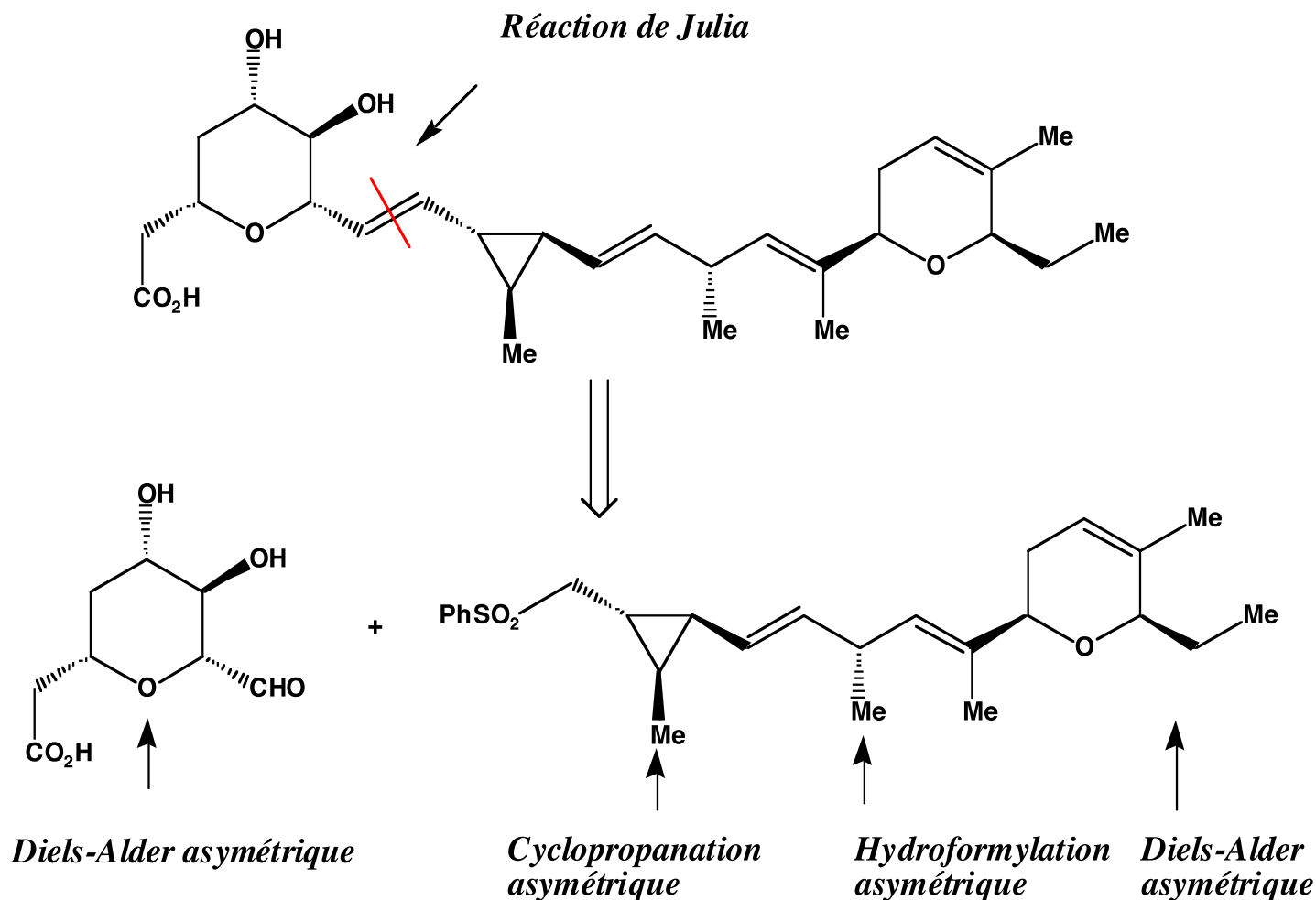
Objectifs de la synthèse:

- * La totalité (ou la majorité) des liaisons stratégiques doit être introduite par des réactions catalysées par les métaux de transition
- * La totalité (ou la majorité) des centres stéréogènes doit être introduite au moyen de la catalyse asymétrique

Evolution de la Synthèse Totale

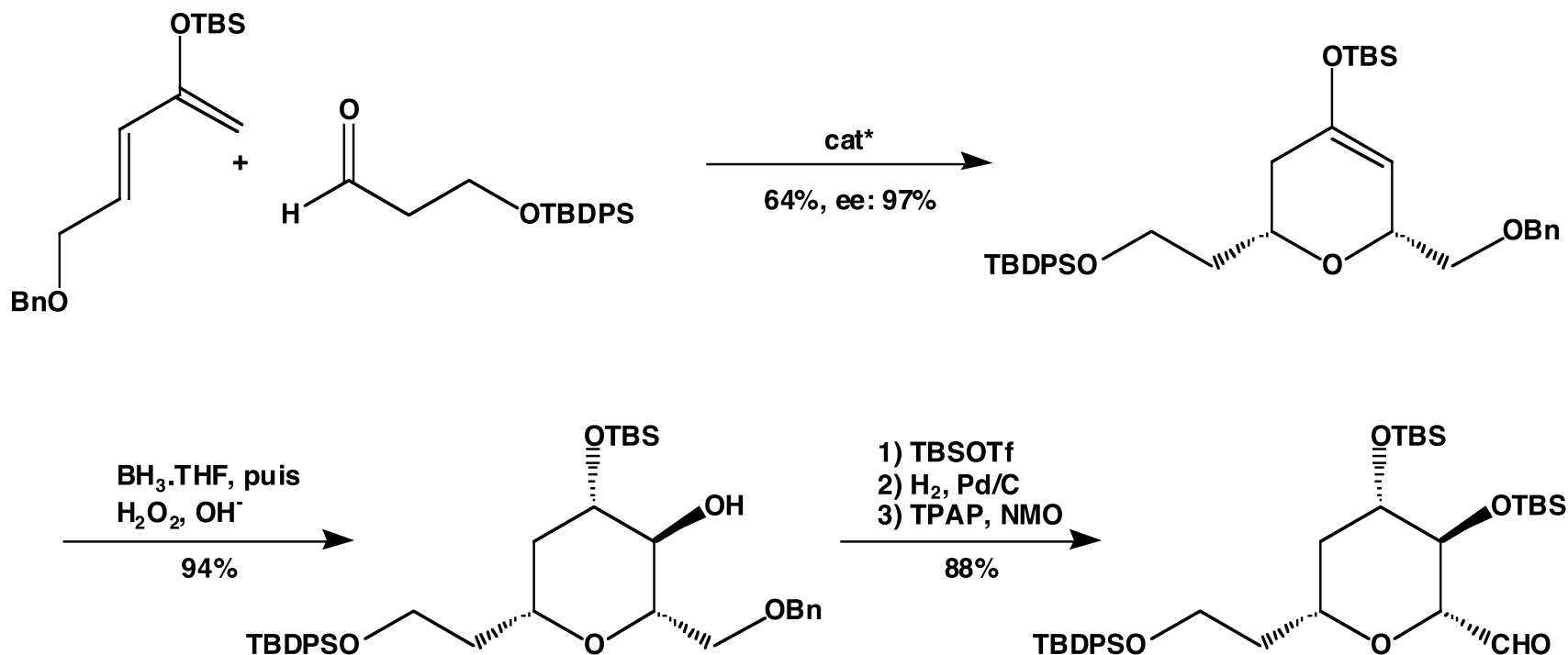
Synthèse totale avec chiralité par catalyse asymétrique:

Synthèse totale de l'ambruticine



Evolution de la Synthèse Totale

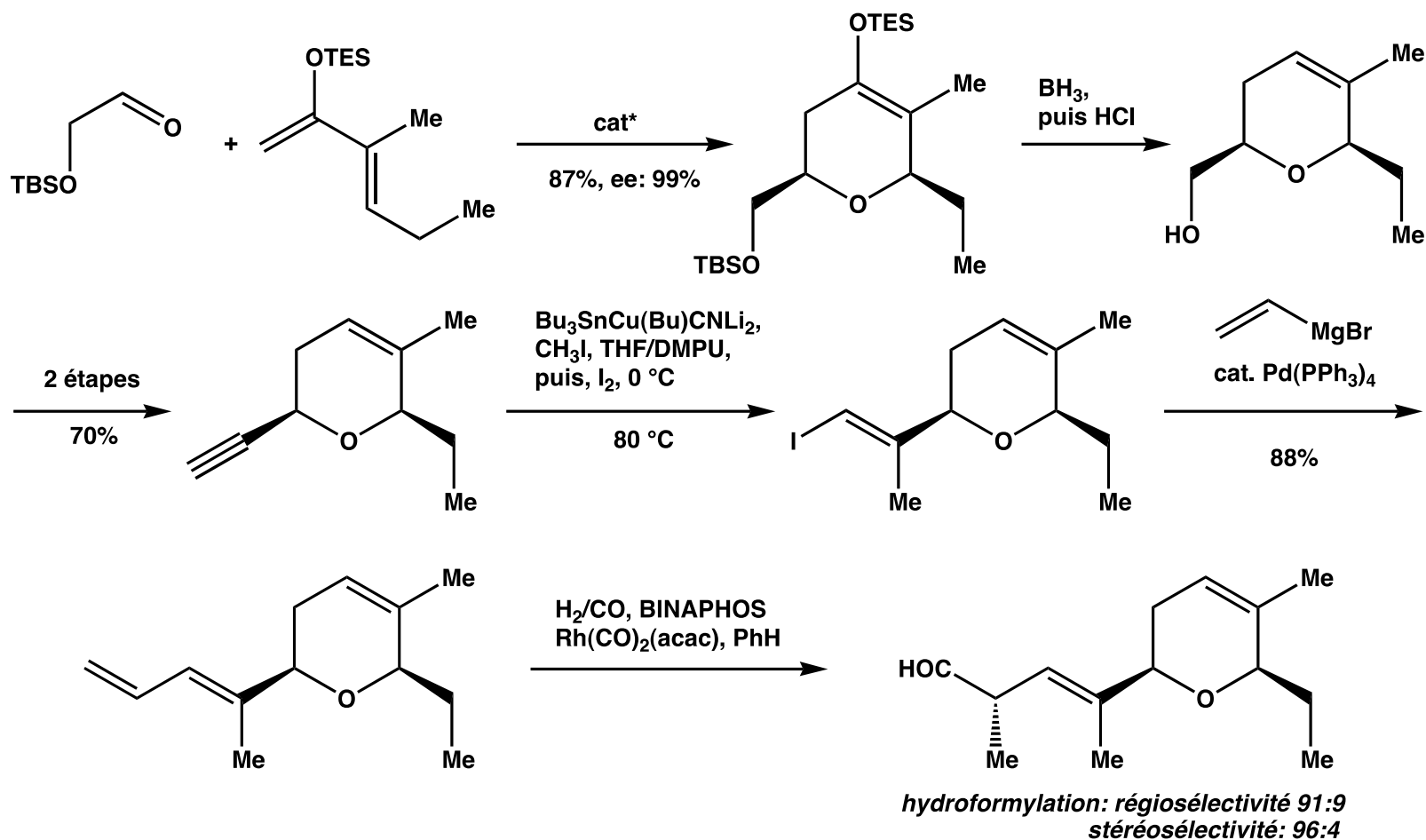
Synthèse totale avec chiralité par catalyse asymétrique:
Synthèse totale de l'ambruticine



Evolution de la Synthèse Totale

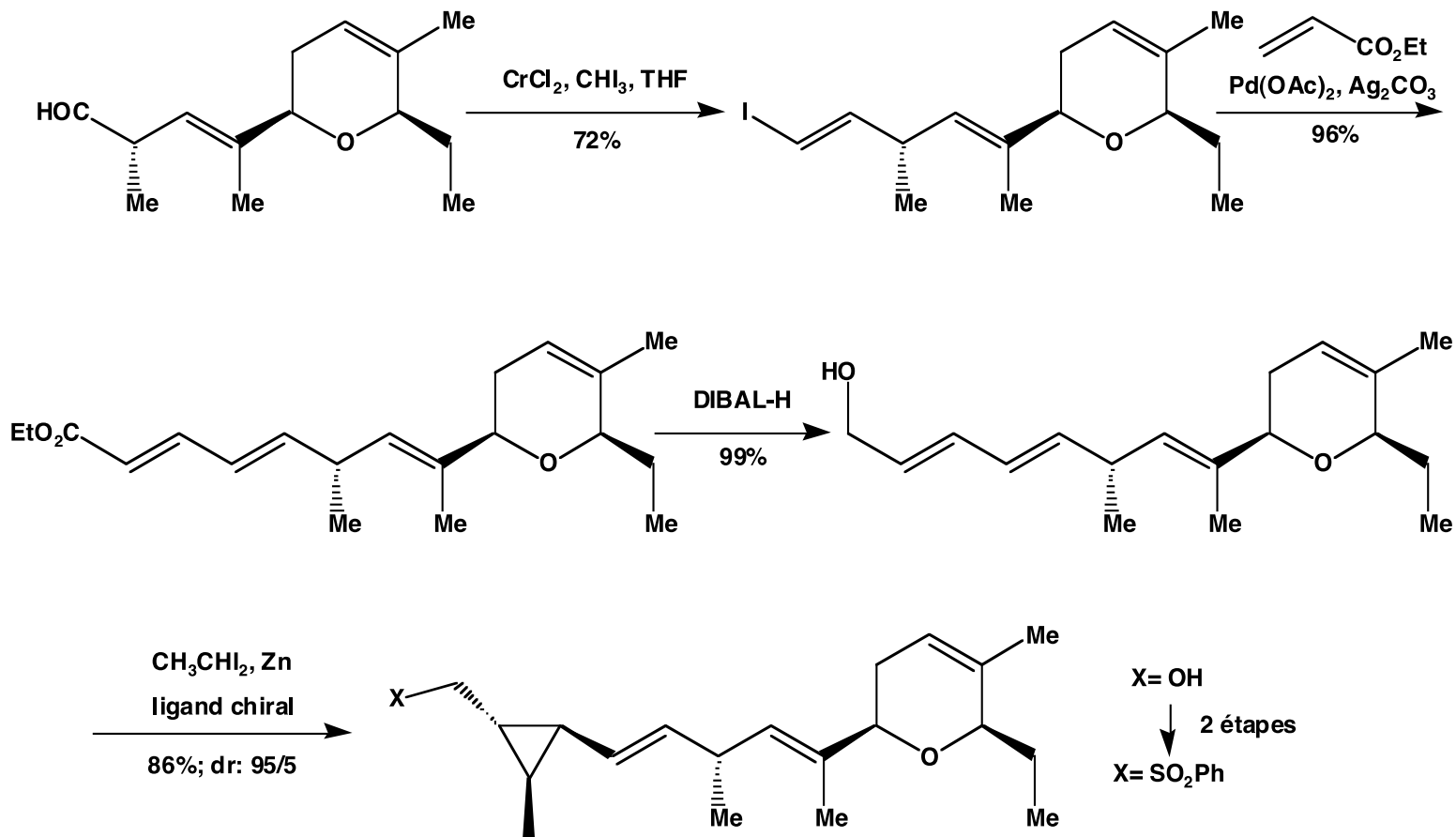
Synthèse totale avec chiralité par catalyse asymétrique:

Synthèse totale de l'ambruticine



Evolution de la Synthèse Totale

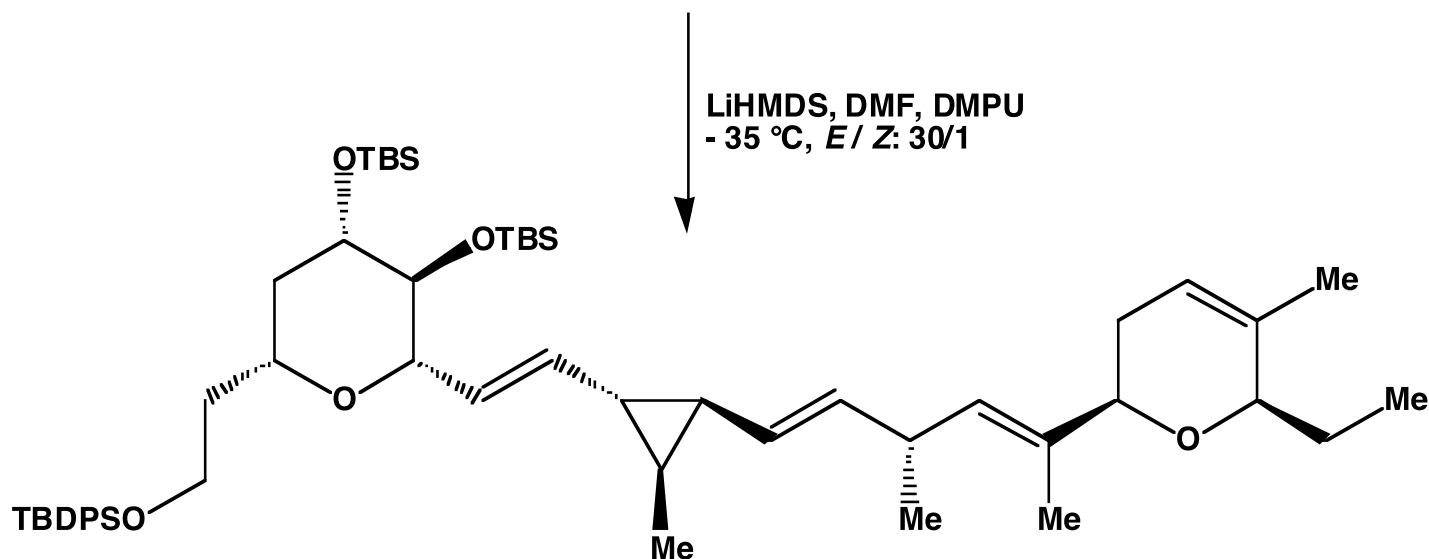
Synthèse totale avec chiralité par catalyse asymétrique:
Synthèse totale de l'ambruticine



Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse totale avec chiralité par catalyse asymétrique:
Synthèse totale de l'ambruticine

Fragment A + Fragment B



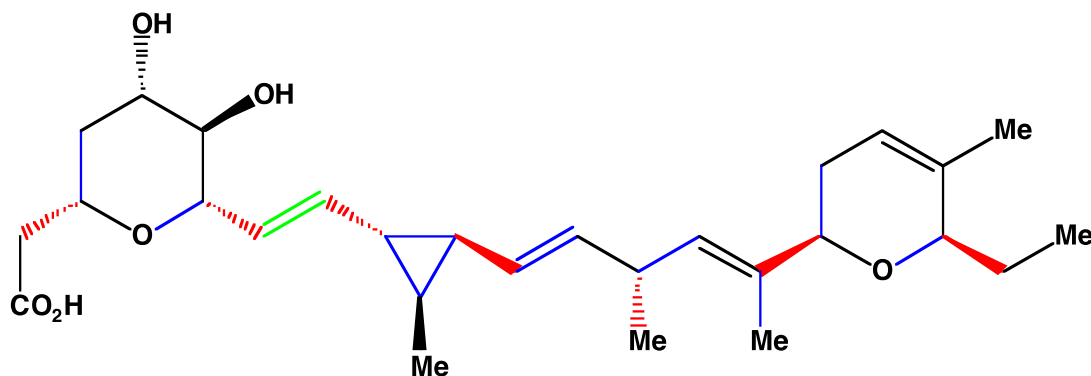
1) TBAF
2) O₂, PtO₂, acétone/ H₂O

87%

Ambruticine

Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse totale avec chiralité par catalyse asymétrique:
Synthèse totale de l'ambruticine



Centres stéréogènes créés par catalyse asymétrique

Liaisons stratégiques créées au moyen de réactions catalysées par les métaux de transition

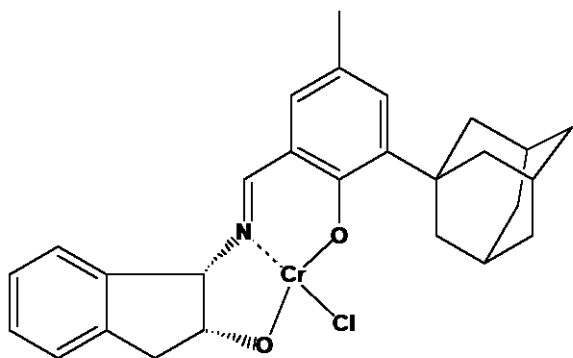
Couplage des deux principaux fragments

- * Deux réactions d'hétéro Diels-Alder catalysées par les métaux de transition
- * Deux réactions de couplage organométallique (Kumada et Heck)
- * Une réaction de carbocupration
- * Une réaction d'hydroformylation catalysée par le rhodium
- * Une réaction de cyclopropanation asymétrique avec un réactif zincique
- * Une réaction d'oléfination avec des réactifs métalliques (chrome)

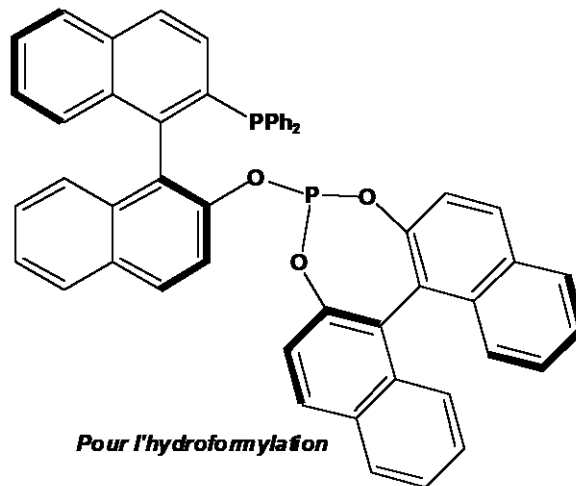
Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse totale avec chiralité par catalyse asymétrique:
Synthèse totale de l'ambruticine

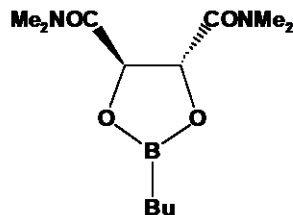
Ligands chiraux utilisés pour l'élaboration des centres stéréogènes:



Pour les réactions d'hétéro Diels-Alder



Pour l'hydroformylation



Pour la cyclopropanation

Evolution de la Synthèse Totale

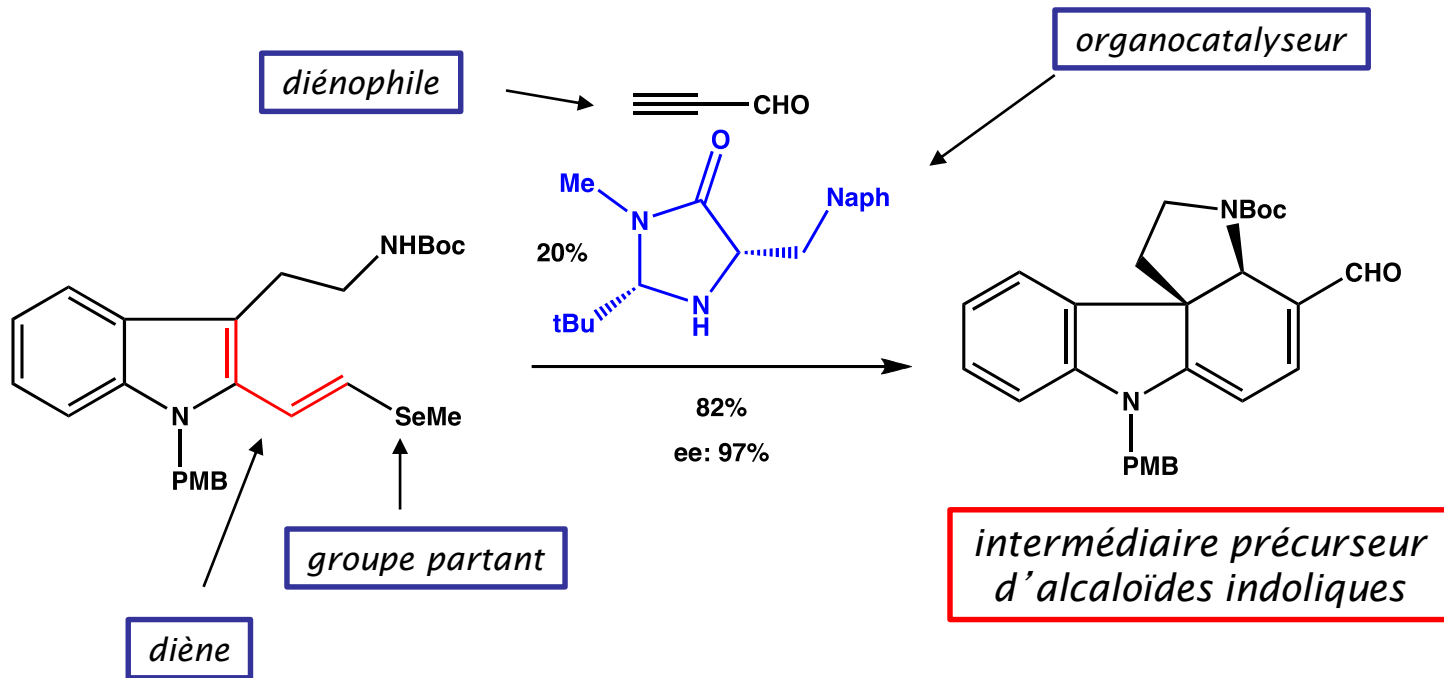
Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée

- Synthèse de différents alcaloïdes à partir d'un précurseur commun: **diversité moléculaire: synthèse collective**
- Synthèse rapide et efficace d'une unité moléculaire complexe: **efficacité, nombre de purifications limité**
- Utilisation optimale de réactions catalytiques: **efficacité, économie**
- Limitation des étapes de protections; optimisation du nombre d'étapes correspondant à des liaisons stratégiques: **efficacité, flexibilité**

Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée

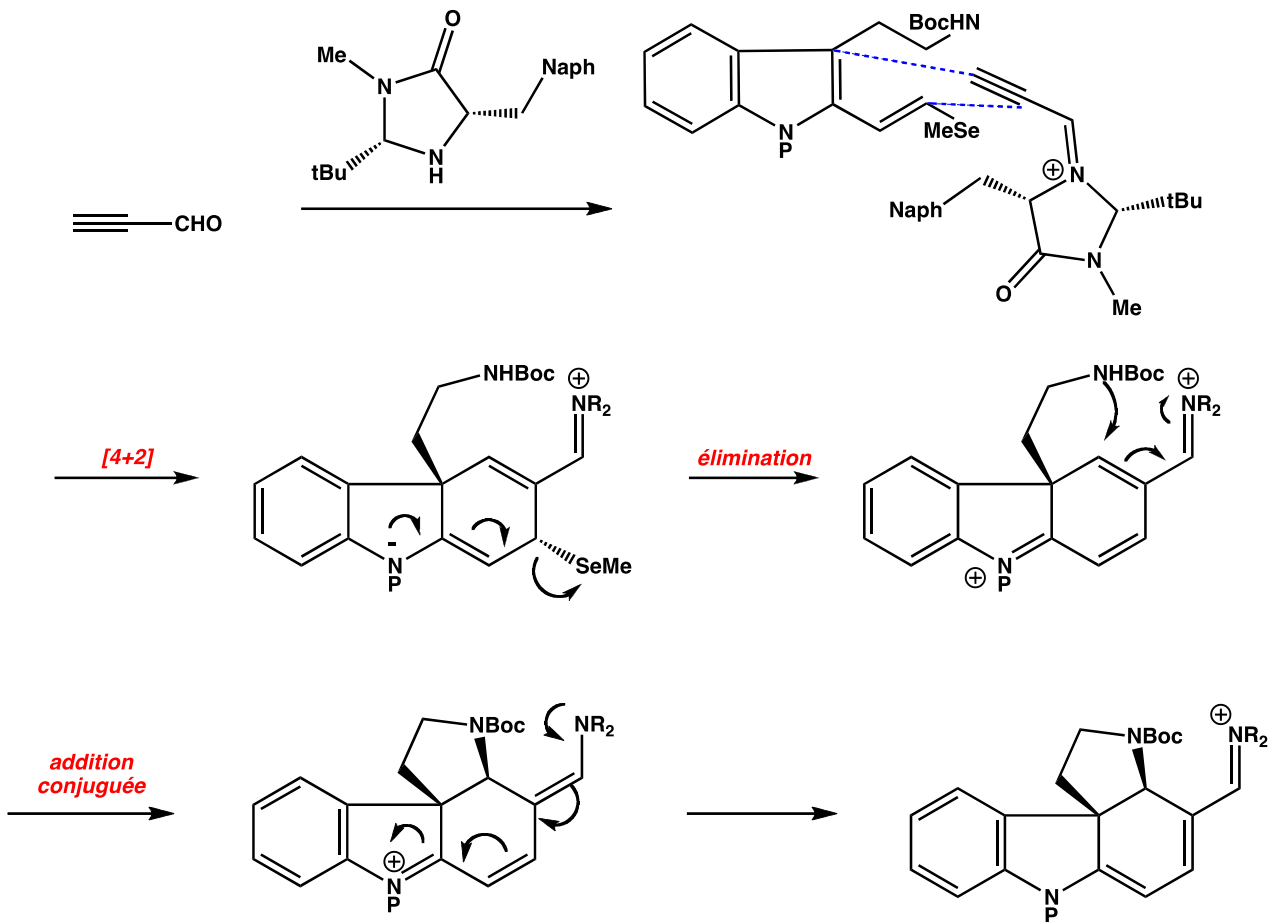
Etape-clé: séquence cascade impliquant une réaction de Diels-Alder organocatalytique asymétrique d'un indole:



Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée

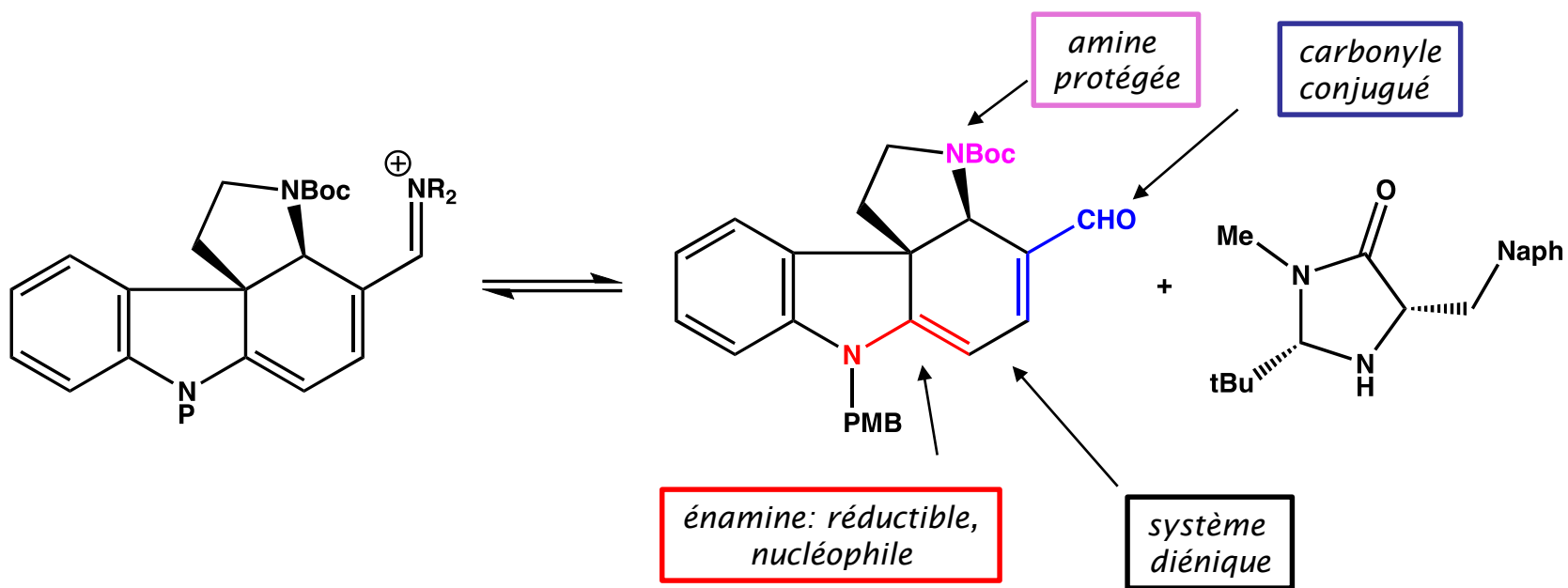
Etape-clé: séquence cascade impliquant une réaction de Diels-Alder organocatalytique asymétrique d'un indole:



Evolution de la Synthèse Totale

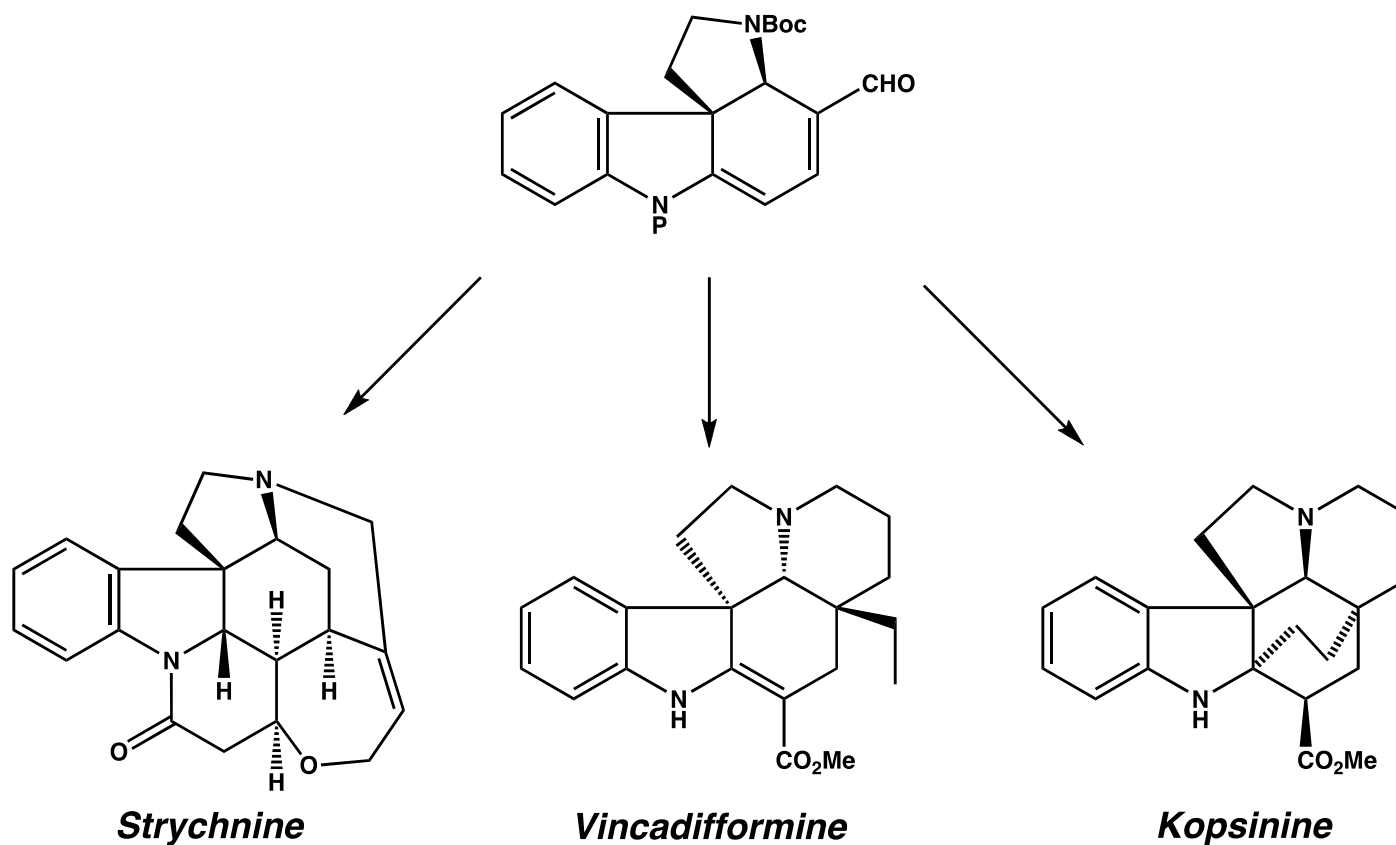
Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée

Etape-clé: séquence cascade impliquant une réaction de Diels-Alder organocatalytique asymétrique d'un indole:



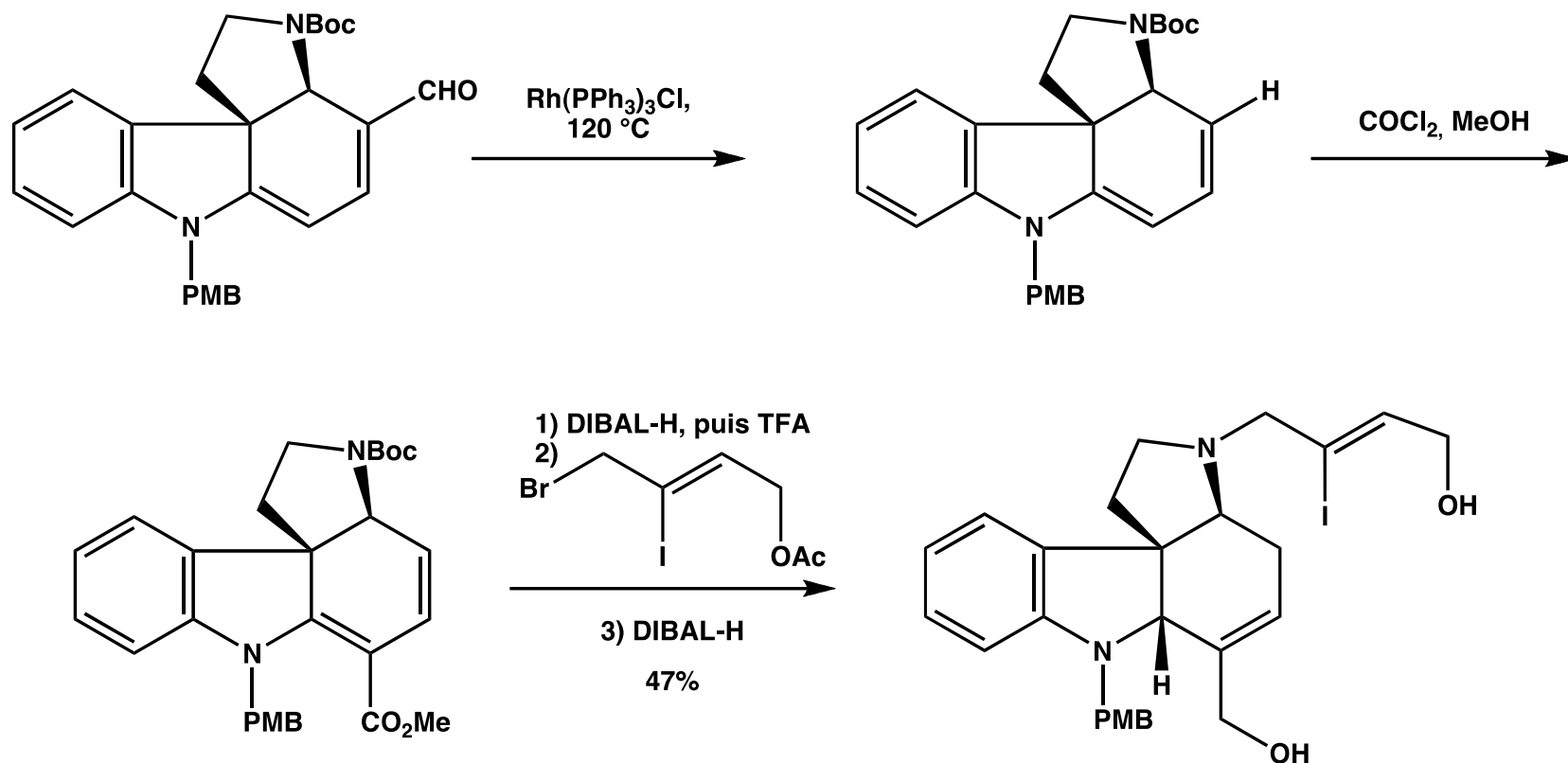
Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée



Evolution de la Synthèse Totale

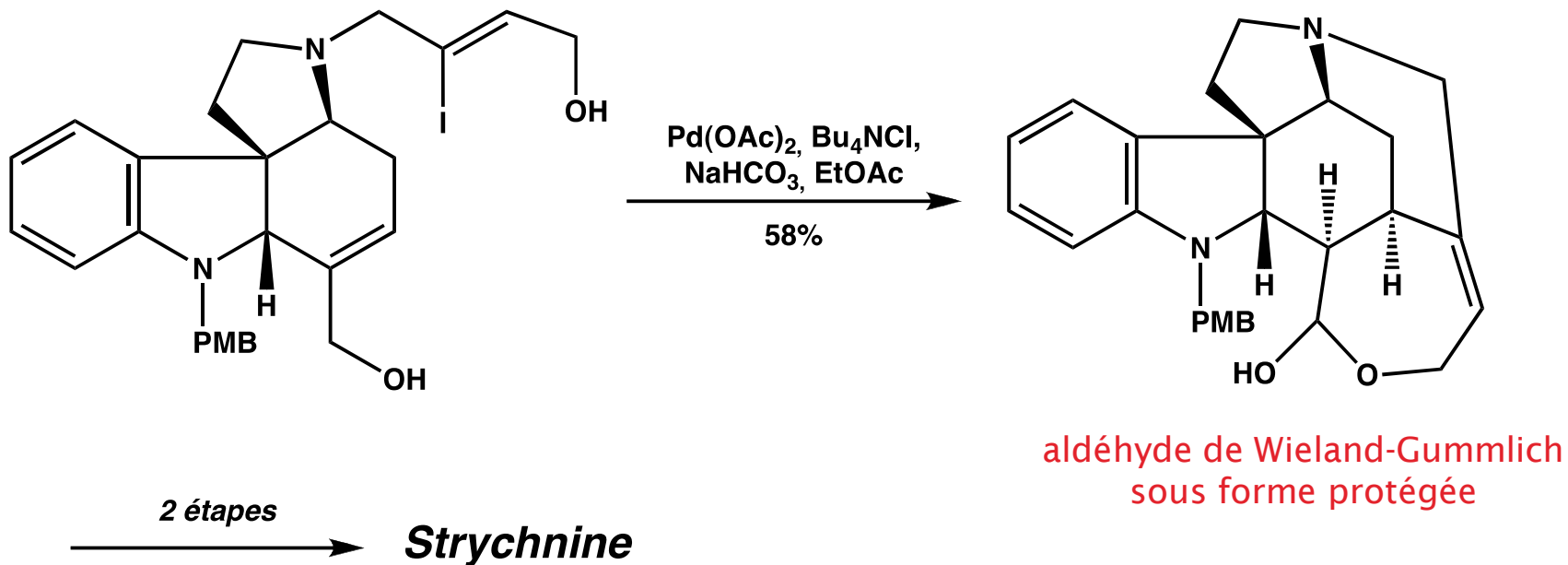
Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée Synthèse de la strychnine



La première réduction au DIBAL-H réduit l'énaminoester; la seconde réduit les esters

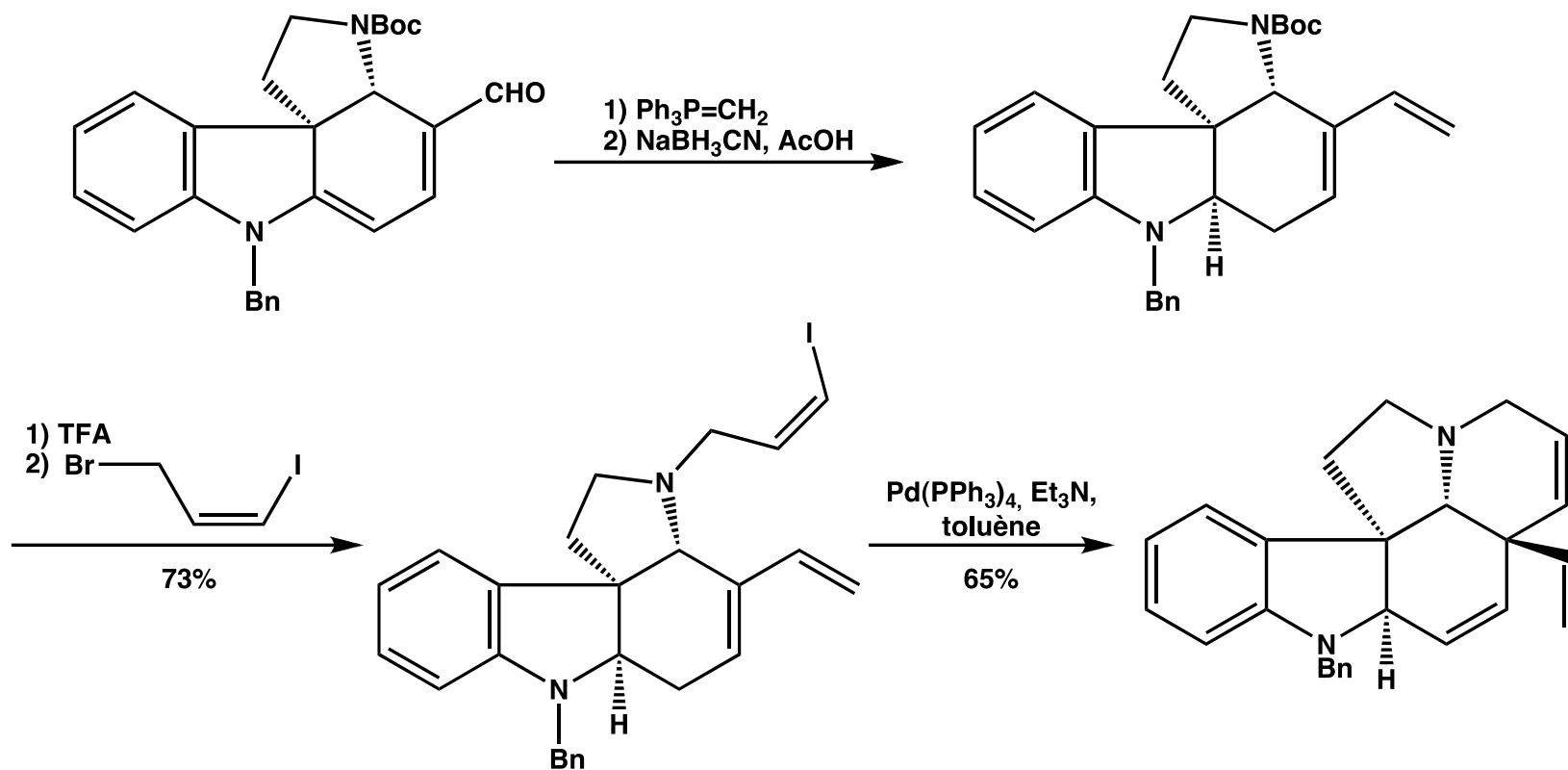
Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée
Synthèse de la strychnine



Evolution de la Synthèse Totale

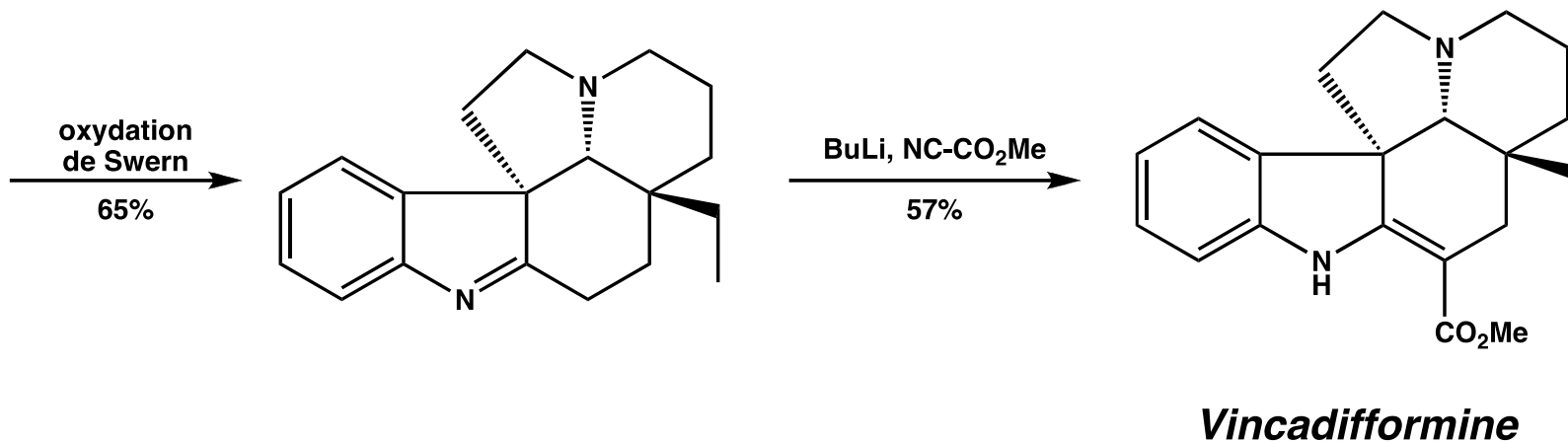
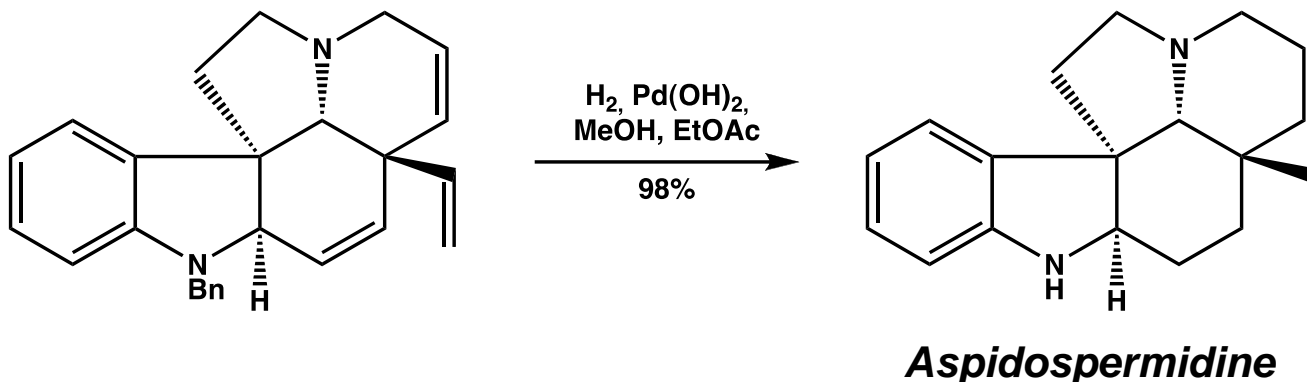
Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée Synthèses de l'aspidospermidine et de la vincadifformine



réaction de Heck

Evolution de la Synthèse Totale

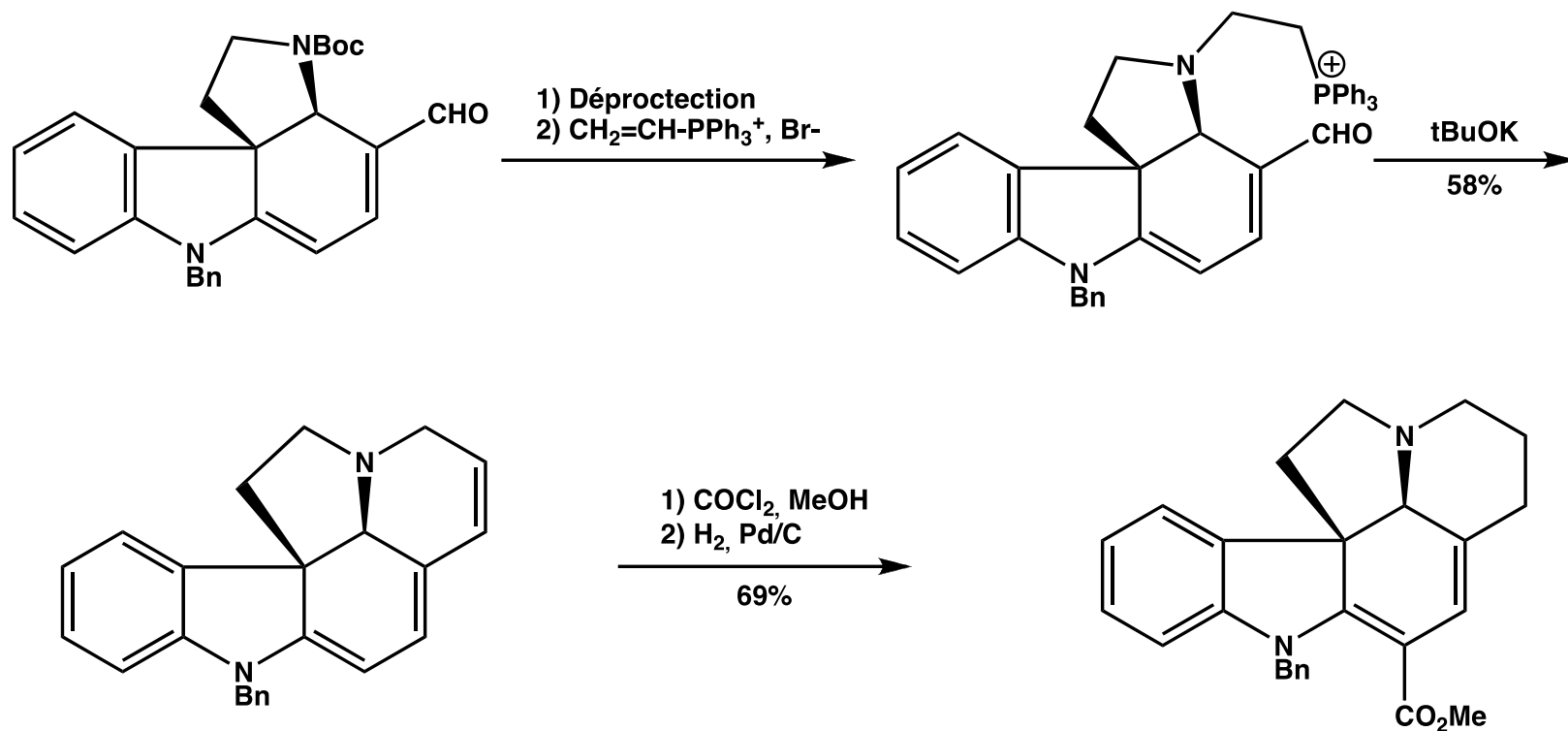
Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée
Synthèses de l'aspidospermidine et de la vincadifformine



Evolution de la Synthèse Totale

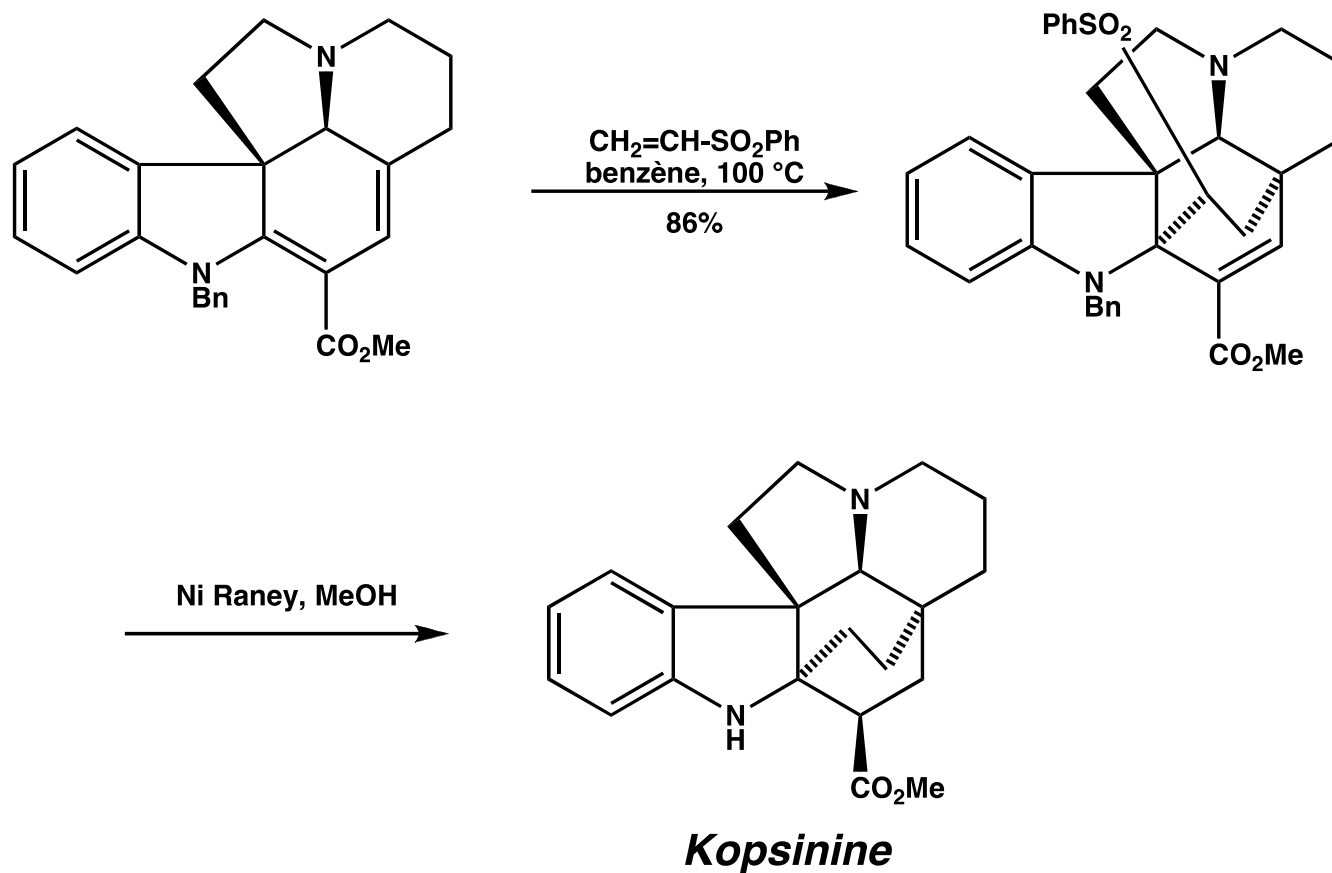
Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée

Synthèse de la kopsinine



Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée Synthèse de la kopsinine



Evolution de la Synthèse Totale

Synthèse collective d'alcaloïdes indoliques par cycloaddition organocatalysée

Conclusion

A partir d'un précurseur commun:

Strychnine: 10 étapes (6%)

Aspidospermidine: 7 étapes (24%)

Vincadifformine: 9 étapes (9%)

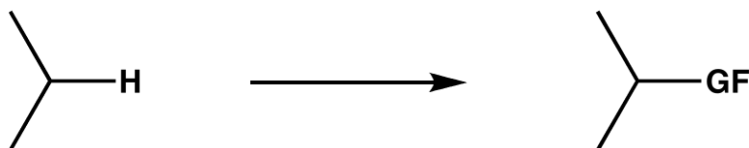
Kopsinine: 7 étapes (14%)

Activation C-H en synthèse

Activation C-H en Synthèse

Principe de l'activation C-H:

Transformation d'une liaison C-H non activée en fonction chimique (liaison C-GF)



GF: groupe fonctionnel

L'activation C-H peut prendre de nombreuses formes:

-Réactions radicalaires

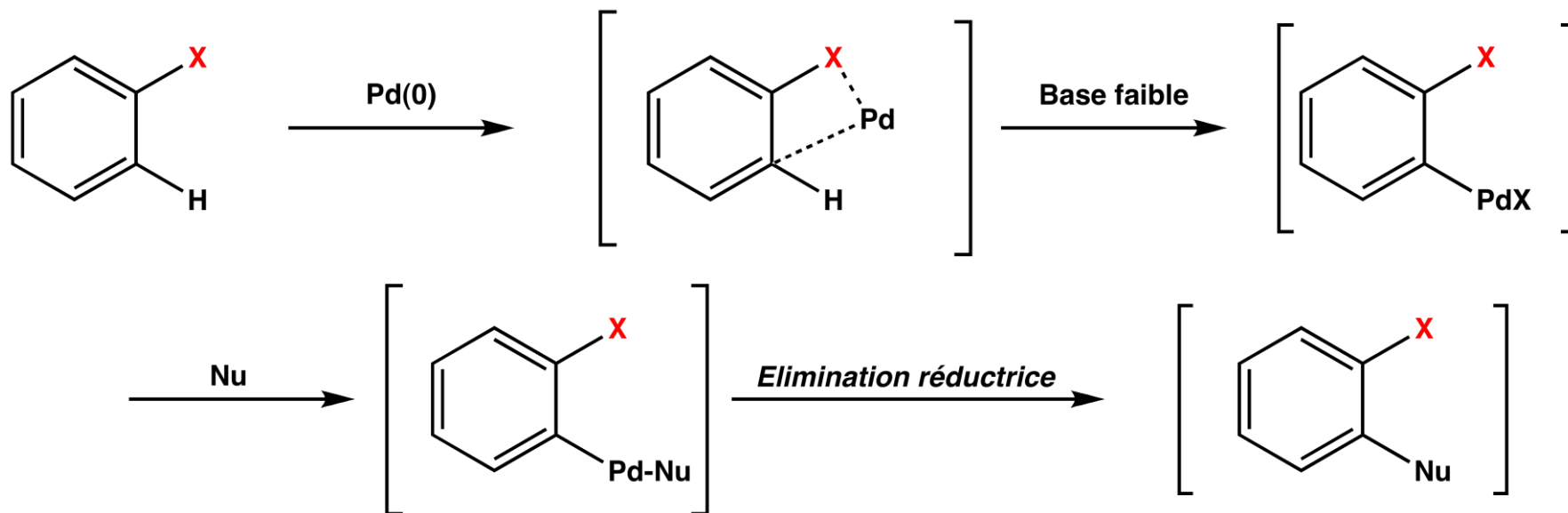
-Oxydation de liaison C-H

-Réactions organométalliques (insertion d'un métal dans une liaison C-H, insertion de carbènes, etc.)

Activation C-H en Synthèse

Quelques exemples typiques de réactions d'activation C-H

Fonctionnalisation *ortho* de dérivés aromatiques:

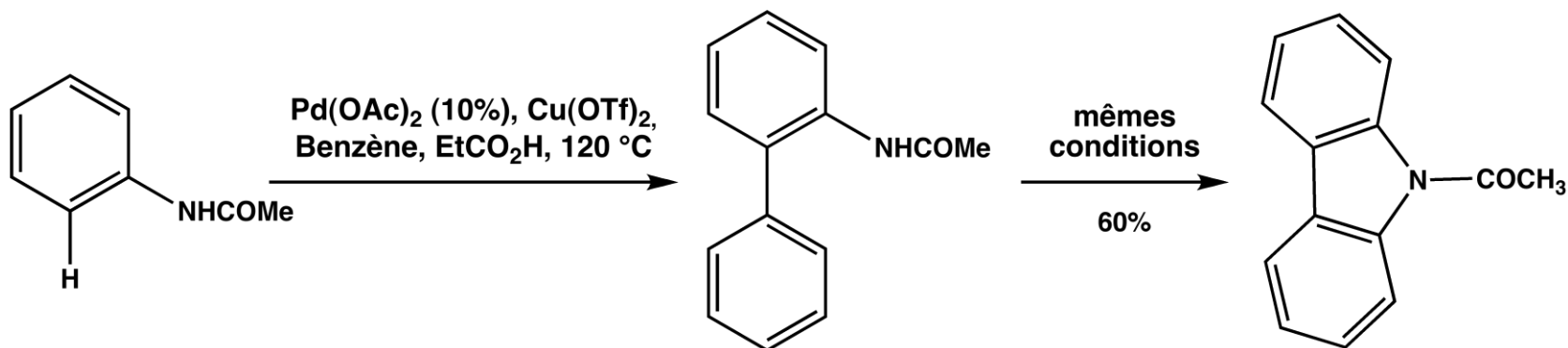


- **X** est un groupement fonctionnel orthodirecteur (amide, ester, etc.)
- La réaction est régiosélective (*ortho*-direction)

Activation C-H en Synthèse

Quelques exemples typiques de réactions d'activation C-H

Fonctionnalisation *ortho* de dérivés aromatiques:
Exemple: synthèse de carbazoles



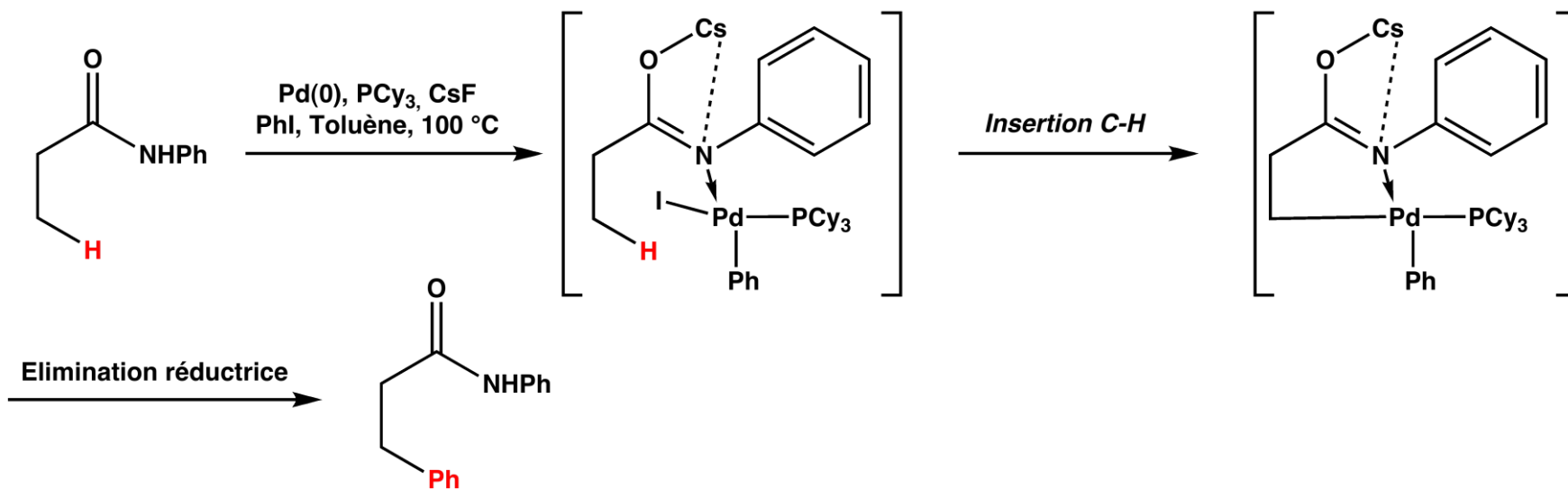
Deux activations C-H successives

Deux nucléophiles successifs: une nucléophile carboné (benzène) et un nucléophile azoté (amide)

Activation C-H en Synthèse

Quelques exemples typiques de réactions d'activation C-H

Fonctionnalisation pallado-catalysée de substrat aliphatiques: Homologation en β de dérivés d'acides carboxyliques.

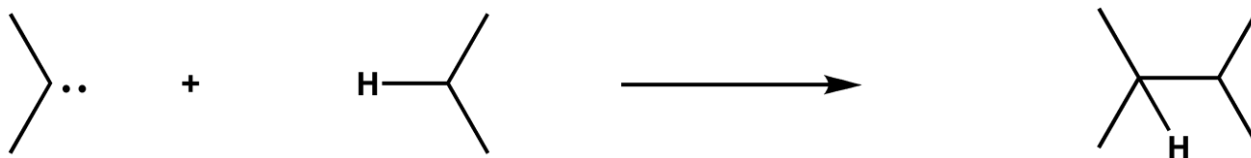


J. Am. Chem. Soc. **2013**, 14206;
Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, 7261.

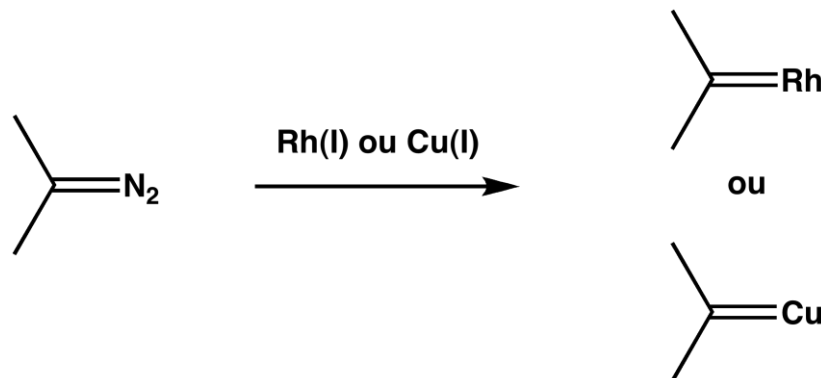
Activation C-H en Synthèse

Quelques exemples typiques de réactions d'activation C-H

Insertion catalytique de carbènes:



Les principaux carbènes utilisés sont des métallo-carbènes, obtenus par décomposition de dérivés diazo avec des métaux: rhodium, cuivre

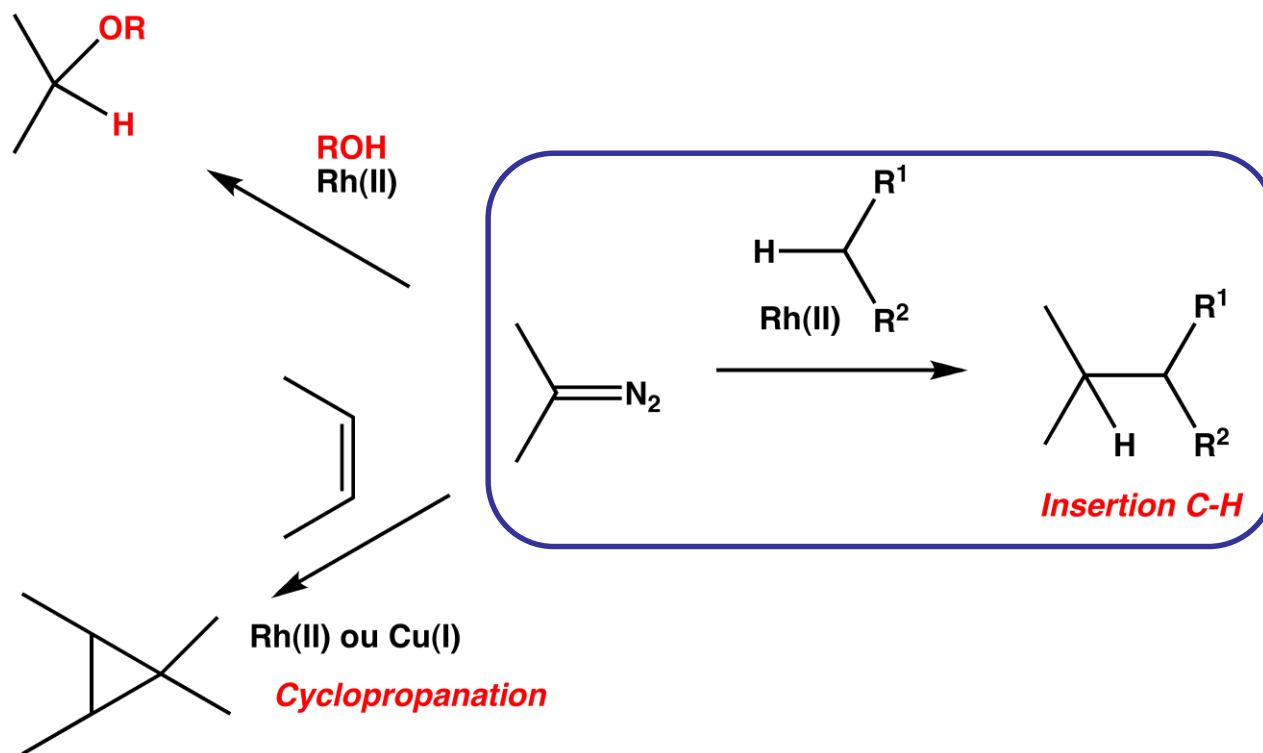


Activation C-H en Synthèse

Quelques exemples typiques de réactions d'activation C-H

Insertion catalytique de carbènes:

Les carbènes peuvent conduire à diverses réactions:



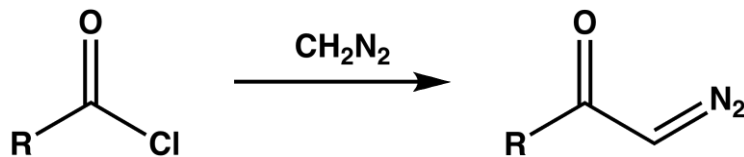
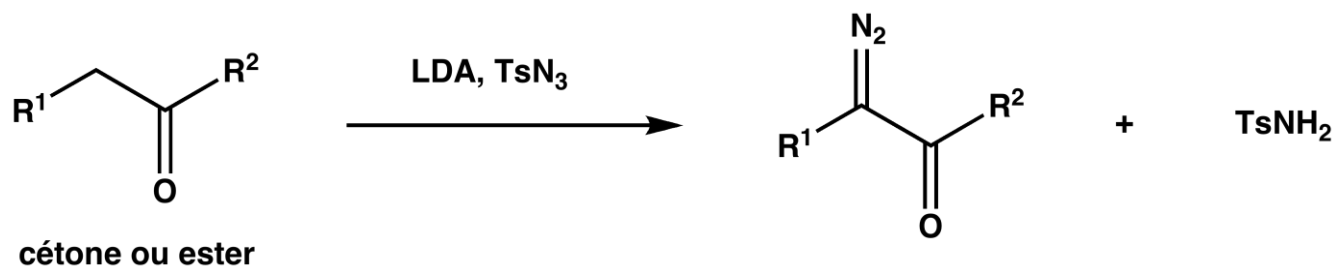
Les carbènes obtenus par ces méthodes sont électrophiles; ils réagissent avec des positions nucléophiles

Activation C-H en Synthèse

Quelques exemples typiques de réactions d'activation C-H

Insertion catalytique de carbènes:
Comment faire le précurseur?

Réactions typiques:



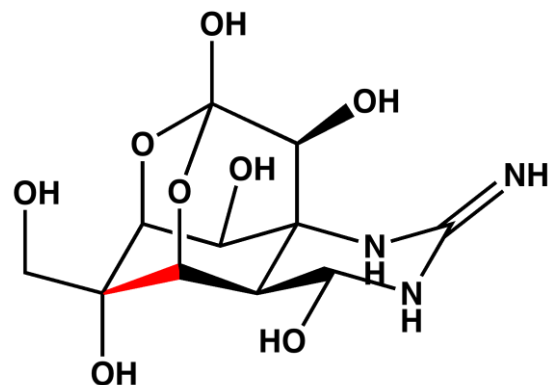
La présence d'un groupement électroattracteur augmente le caractère électrophile du carbène; les liaisons C-H les plus réactives sont les plus nucléophiles: tertiaires, allyliques, benzyliques.

Activation C-H en Synthèse

Quelques exemples typiques de réactions d'activation C-H

Insertion catalytique de carbènes:

Exemple: synthèse totale de la tetrodotoxine



Tetrodotoxine

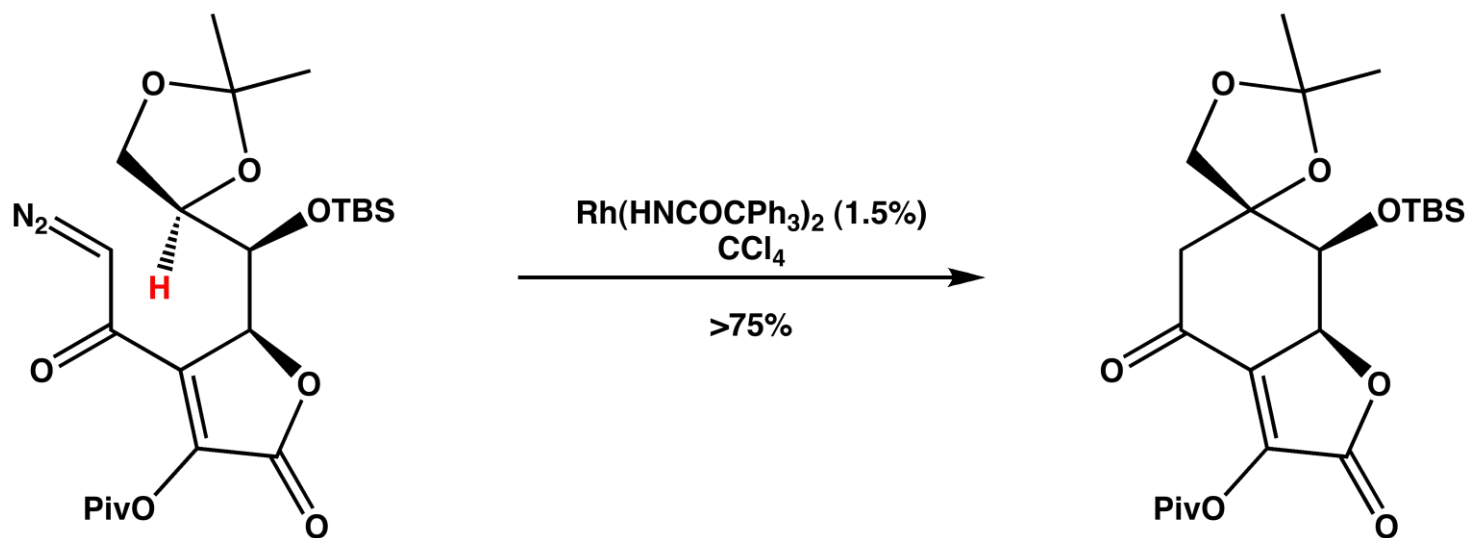
Structure très complexe: l'activation C-H est un bon moyen pour fermer des cycles très fonctionnalisés

Activation C-H en Synthèse

Quelques exemples typiques de réactions d'activation C-H

Insertion catalytique de carbènes:

Exemple: synthèse totale de la tetrodotoxine



- L'hydrogène au pied de l'acétal est le plus réactif
- La réaction se fait avec rétention de configuration
- La réaction est catalytique en rhodium
- Compatible avec différents groupes fonctionnels

Activation C-H en Synthèse

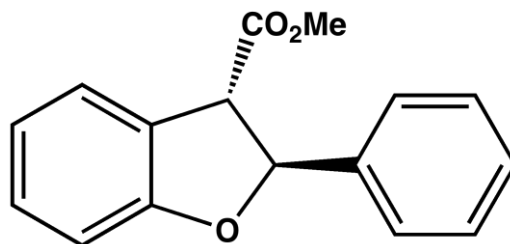
Quelques exemples typiques de réactions d'activation C-H

Insertion catalytique de carbènes:

Comment modifier les stratégies de synthèse avec la réaction d'insertion C-H?

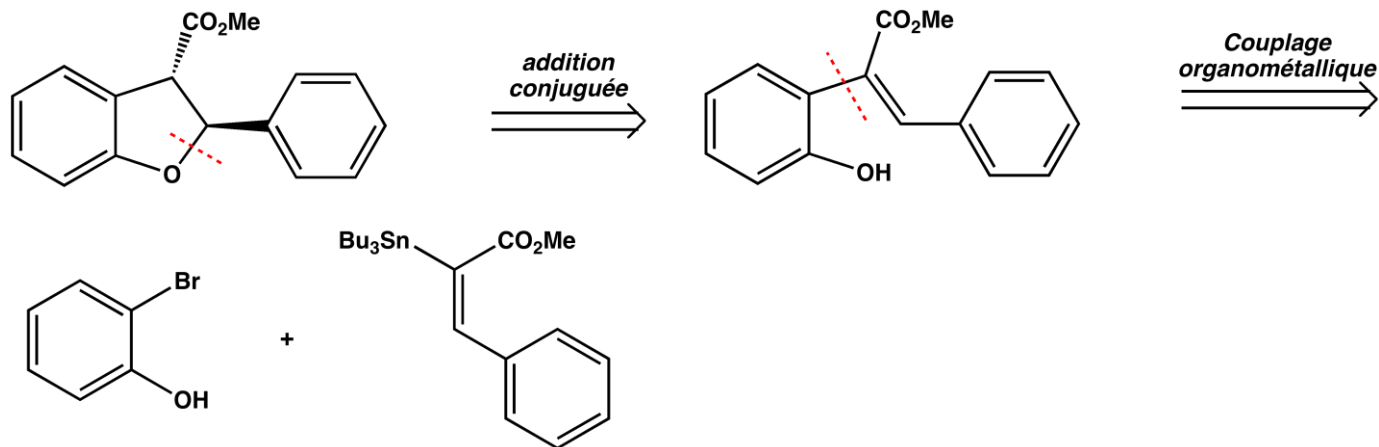
Exemple: Dihydrobenzofuranes

(motif présent dans de nombreuses substances naturelles)

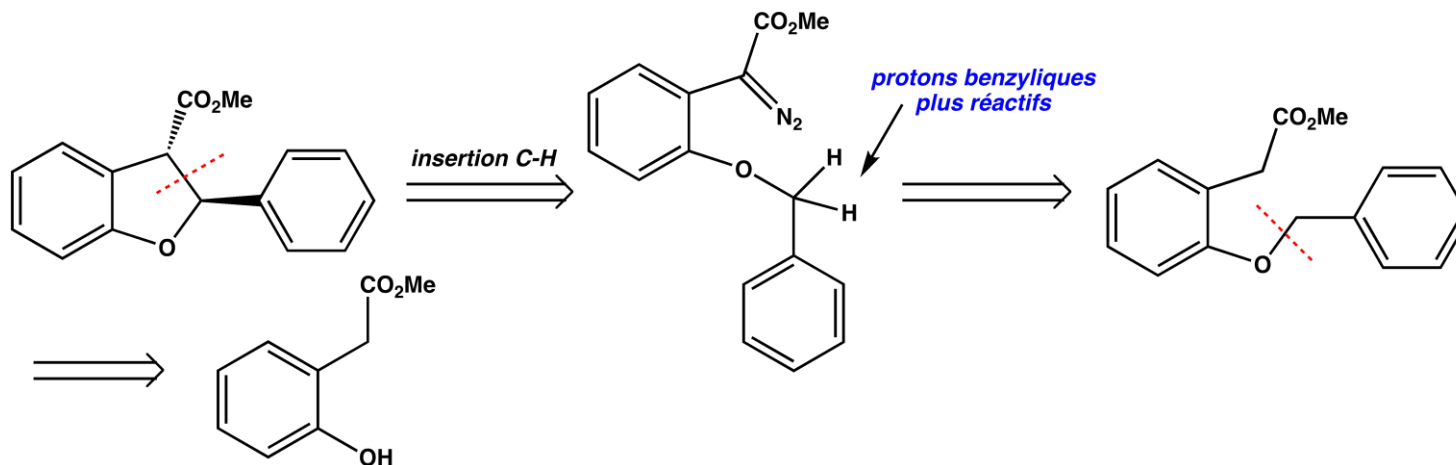


Activation C-H en Synthèse

Dihydrobenzofurane: rétrosynthèse « traditionnelle »

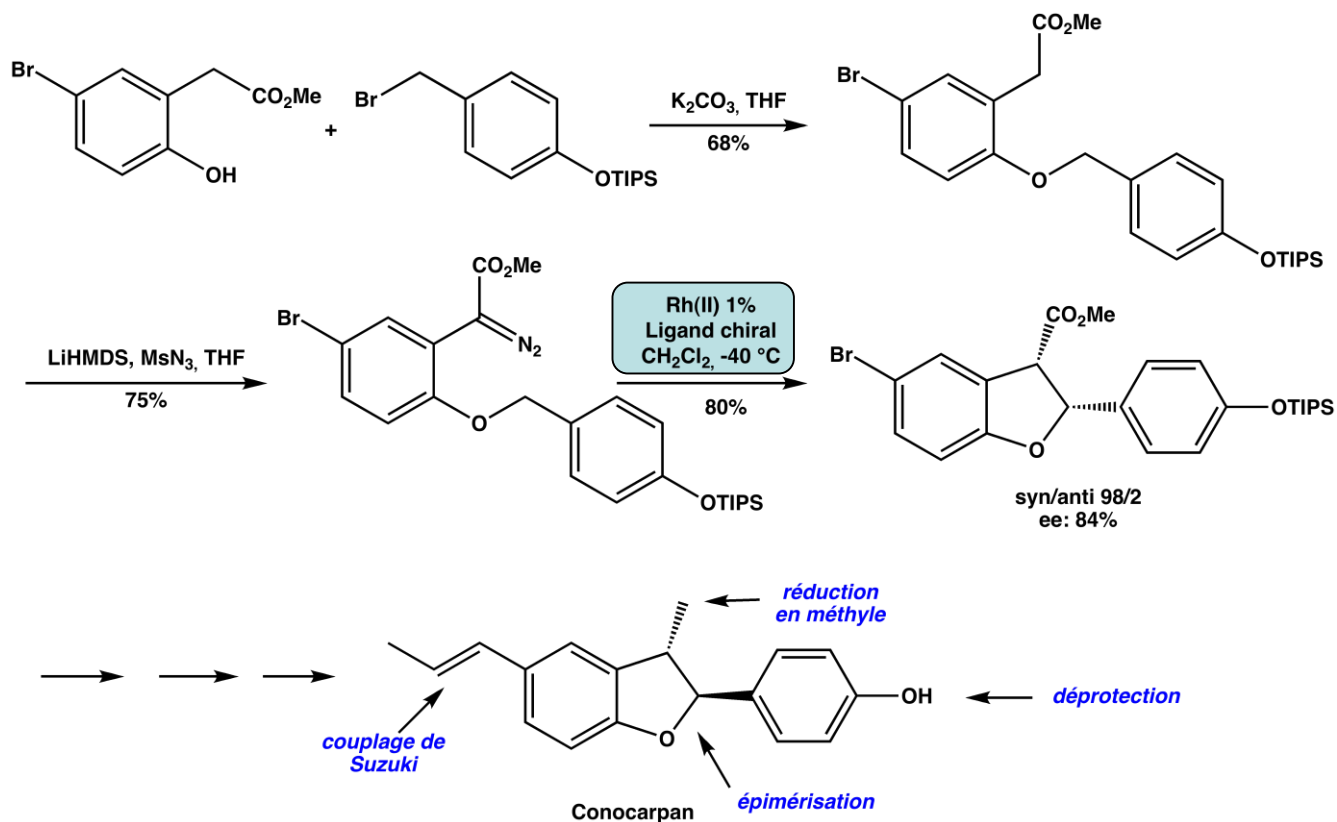


Dihydrobenzofurane: rétrosynthèse avec activation C-H



Activation C-H en Synthèse

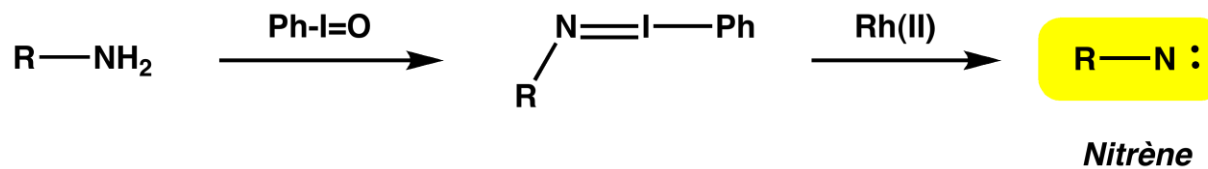
Application: synthèse du conocarpan



Synthèse courte, efficace, sélective;
il est possible de faire des insertions C-H asymétriques

Activation C-H en Synthèse

Nitrènes: équivalents azotés de carbènes pour la formation de liaison C-N



Les nitrènes activés par le rhodium (II) donnent les mêmes types de réaction que les carbènes:

-insertion C-H

-cycloaddition [2+1]

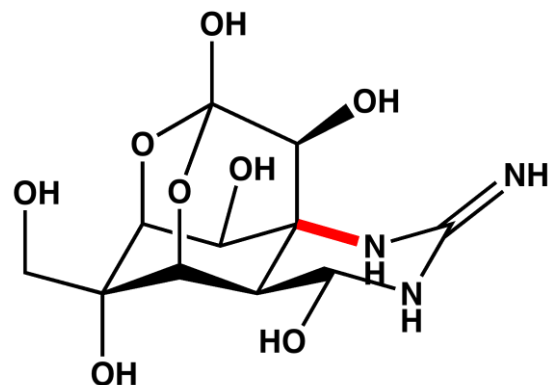
pour l'insertion C-H, les sélectivités sont les mêmes.

Les meilleurs précurseurs azotés sont les sulfonamides (et dérivés) RSO_2NH_2

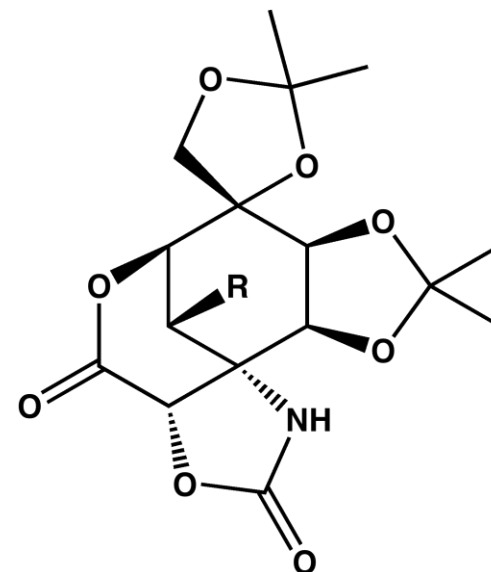
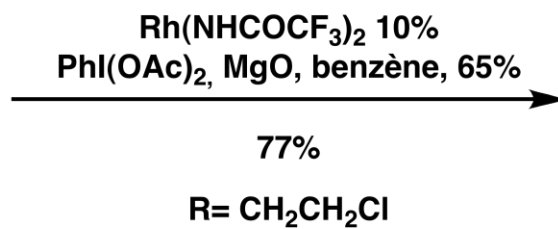
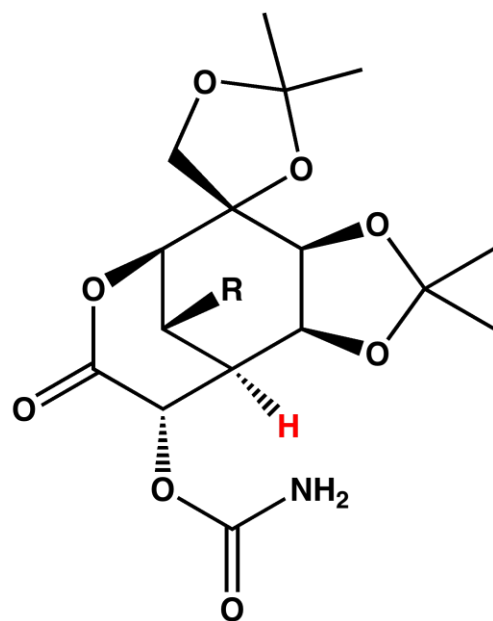
Il est possible de préparer directement le nitrène à partir de l'amine par le système $\text{PhI(OAc)}_2/\text{Rh(II)}$

Activation C-H en Synthèse

Application à la synthèse de la tétródotoxine



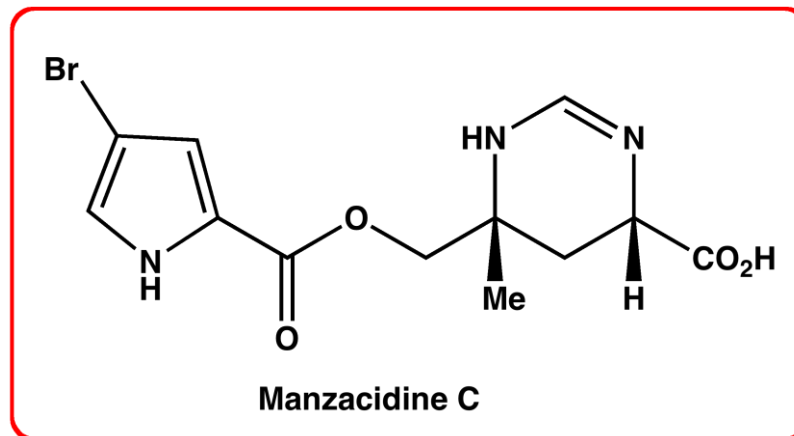
Tetrodotoxine



Exercice de synthèse: la manzacidine

Objectifs: comparer plusieurs stratégies par la synthèse d'un même composé;
illustrer l'évolution de la synthèse totale

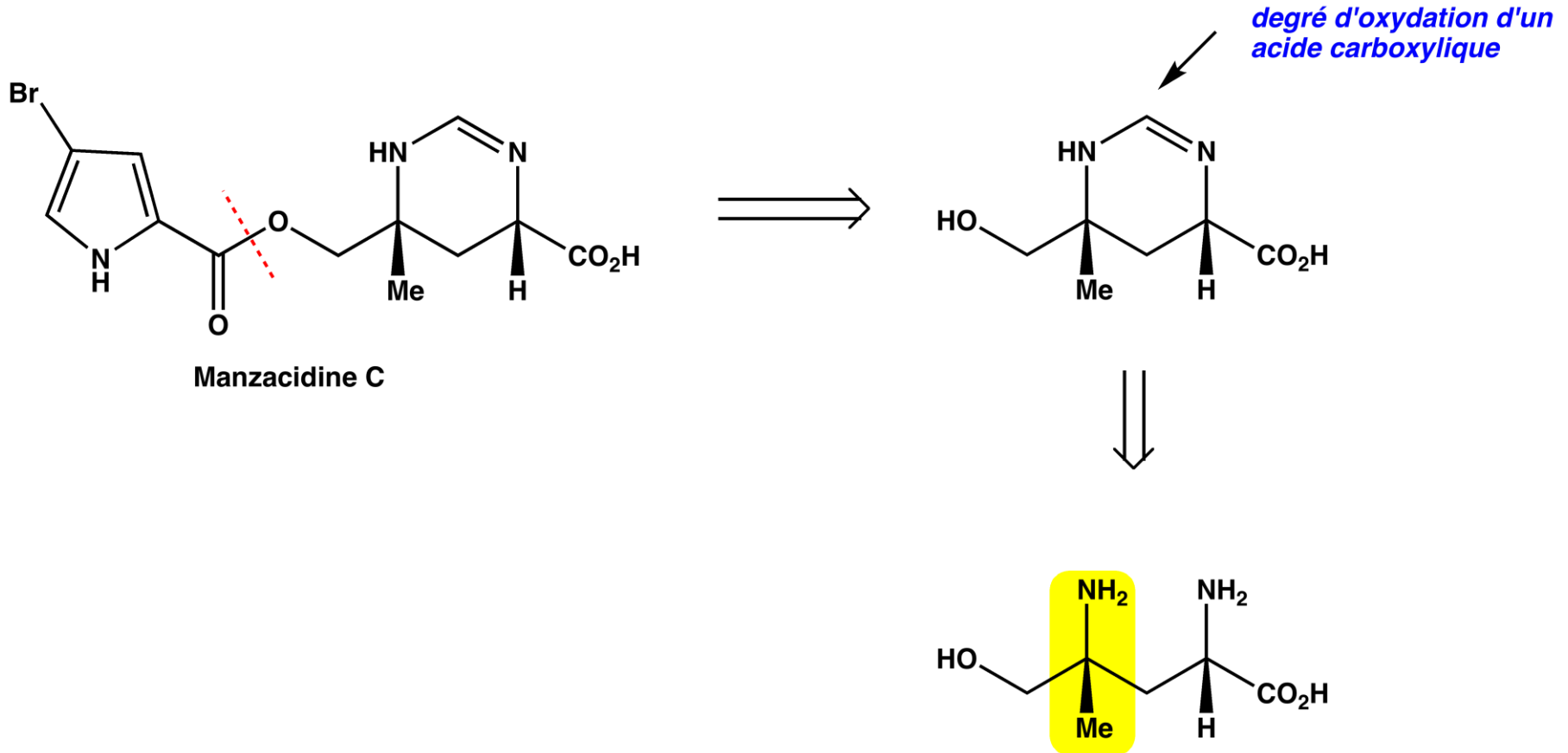
Exercice de Synthèse: la Manzacidine



Membre d'une famille de substances naturelles: les manzacidines
Isolées d'une éponge marine *Hymeniacidon sp.* (Okinawa)
Activité biologique peu étudiée (produit très rare à l'état naturel)
Structure chimique originale

Exercice de Synthèse: la Manzacidine

Rétrosynthèse:

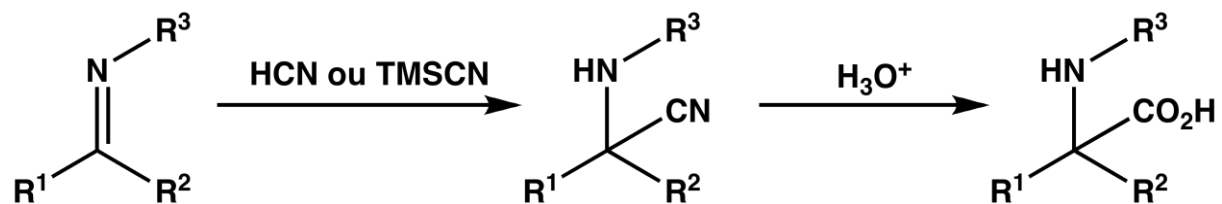


La présence du carbone tétrasubstitué brise la symétrie de la molécule; sa formation constitue le principal défi de la synthèse

Exercice de Synthèse: la Manzacidine

Première synthèse: synthèse diastéréosélective avec un auxiliaire chiral

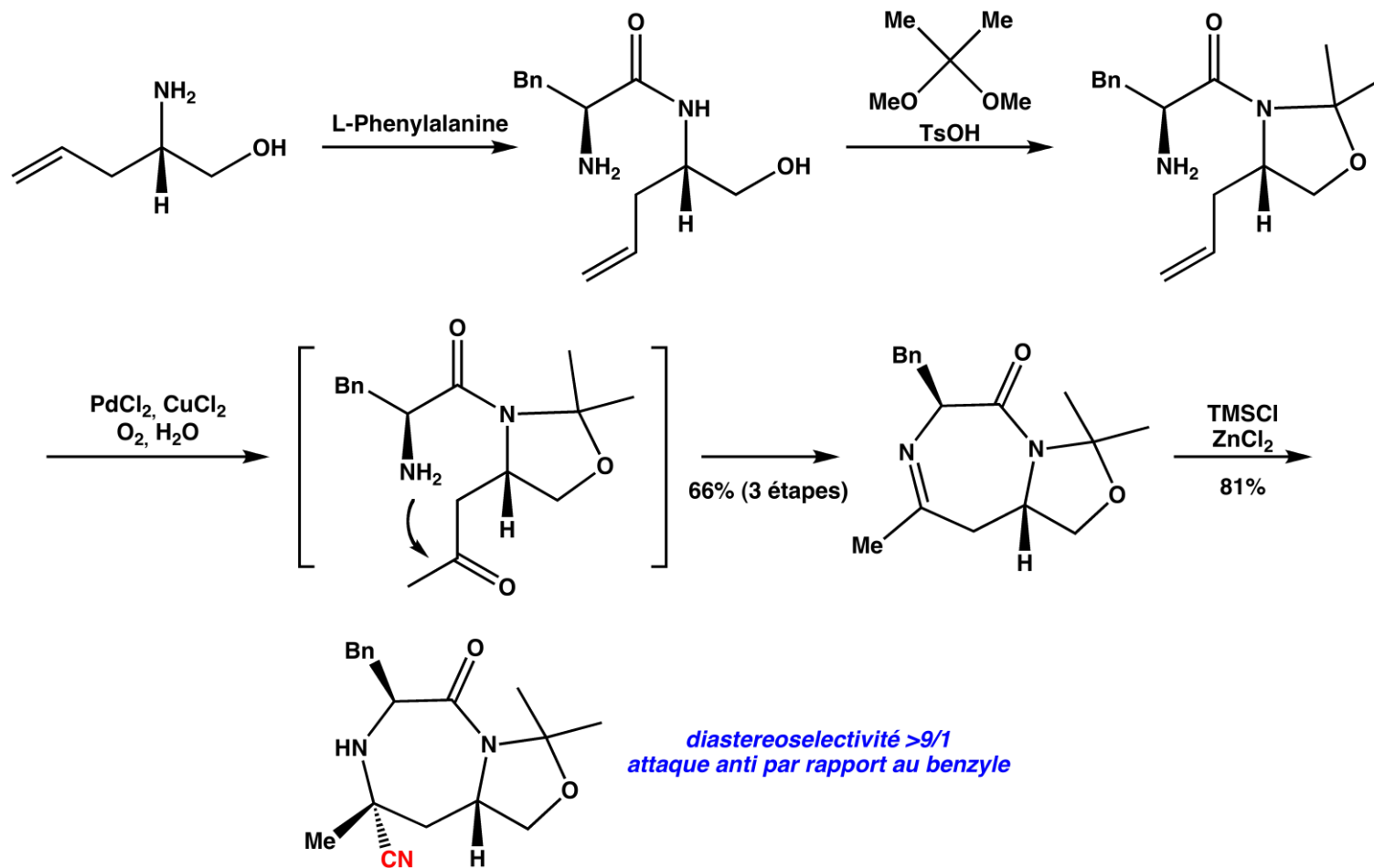
Réaction-clé: la réaction de Strecker:



Plus ancienne réaction utilisée pour la synthèse d'acides aminés

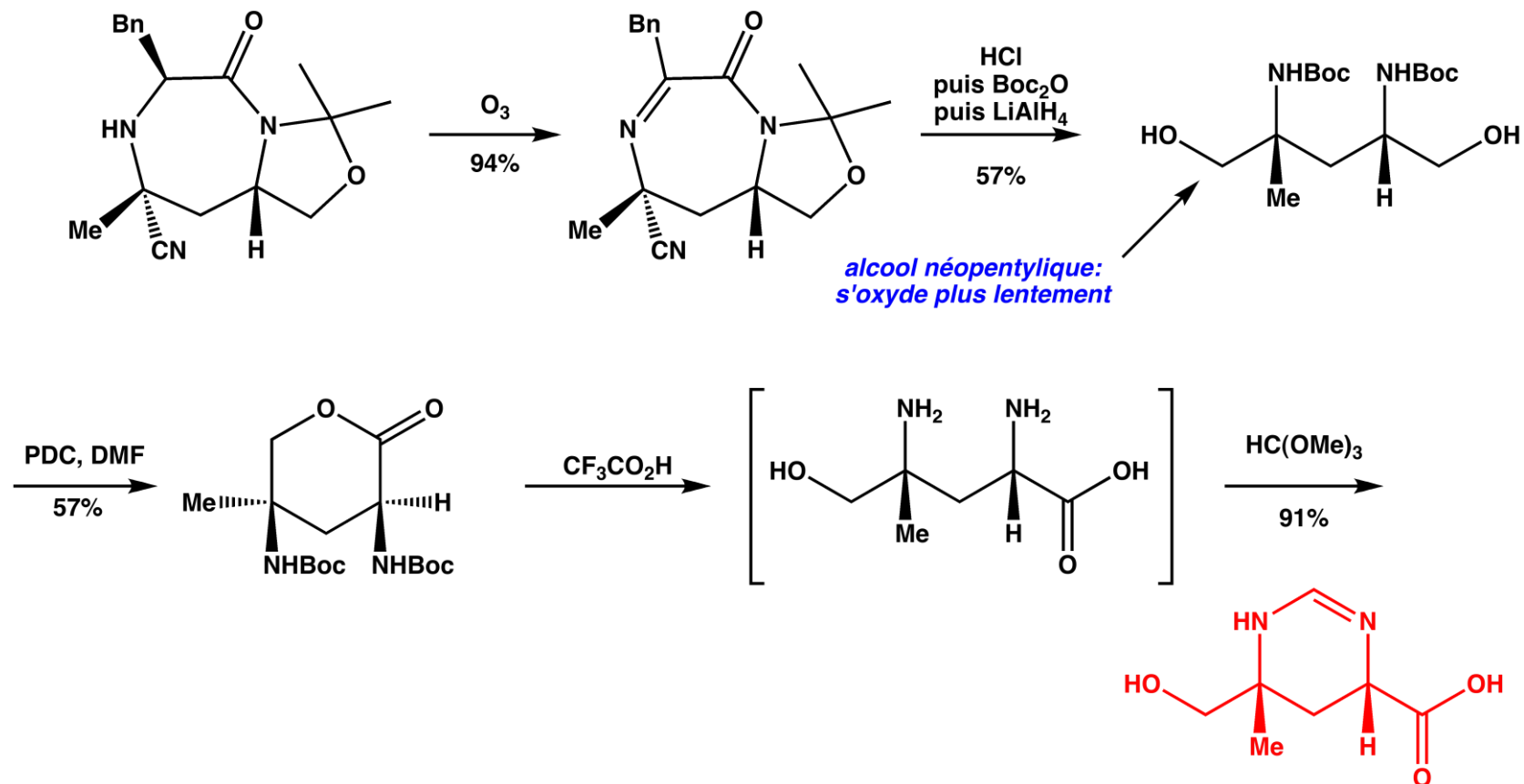
Exercice de Synthèse: la Manzacidine

Première synthèse: synthèse diastéréosélective avec un auxiliaire chiral



Exercice de Synthèse: la Manzacidine

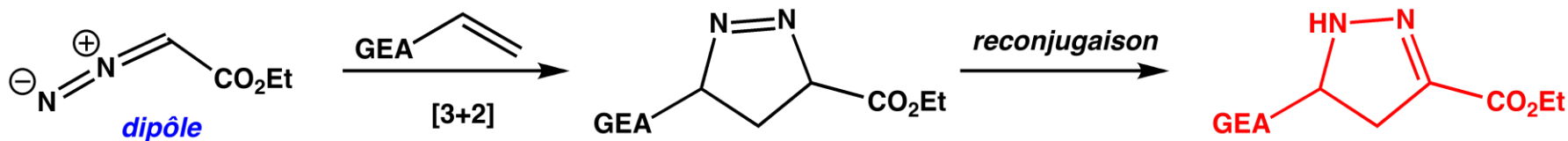
Première synthèse: synthèse diastéréosélective avec un auxiliaire chiral



Exercice de Synthèse: la Manzacidine

Deuxième synthèse: cycloaddition avec catalyse asymétrique:

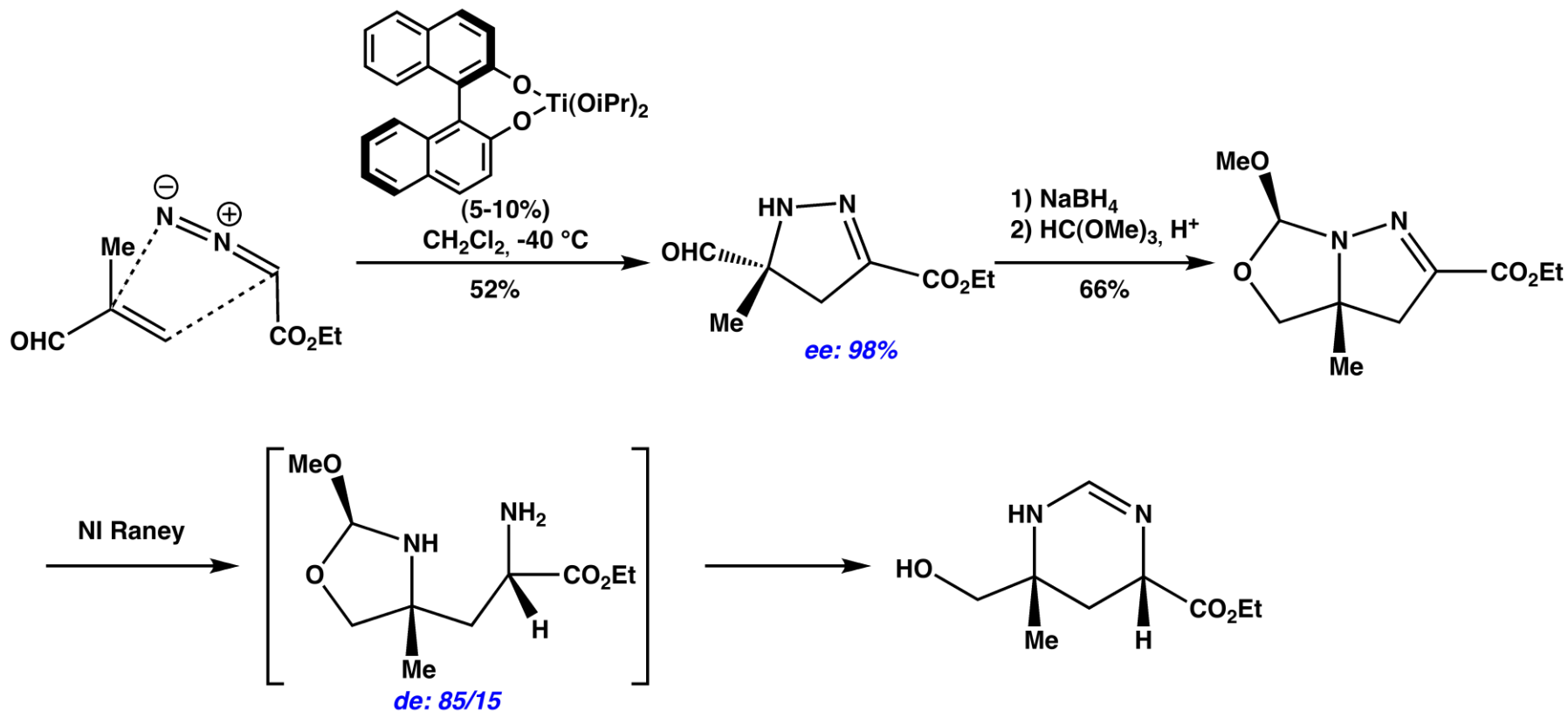
Cycloaddition dipolaire de diazoesters:



- La cycloaddition est régiosélective
- La cycloaddition peut être catalysée par des métaux de transition

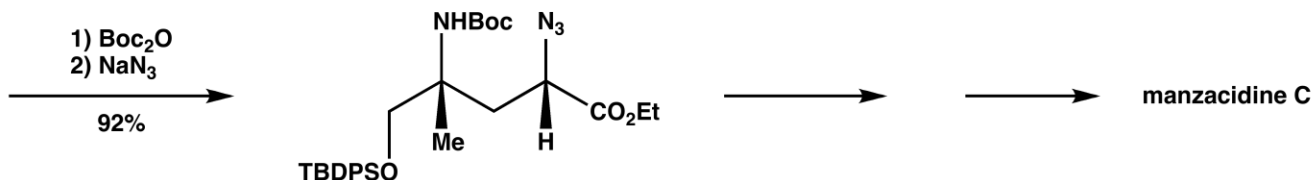
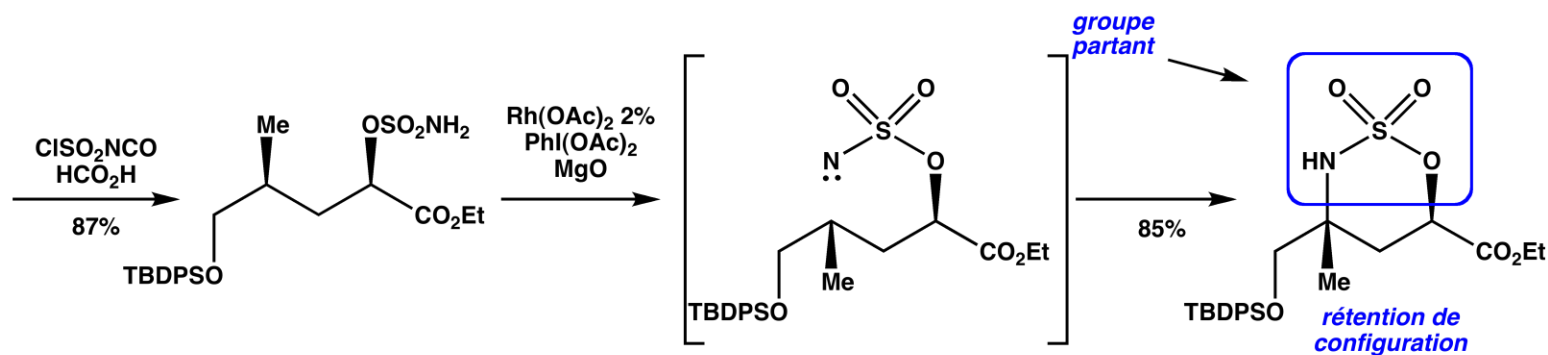
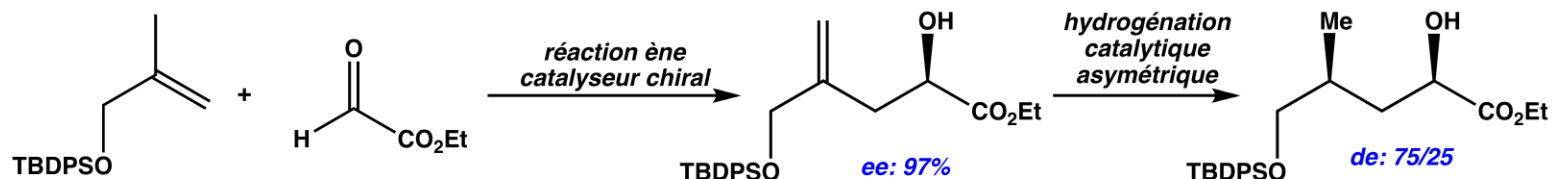
Exercice de Synthèse: la Manzacidine

Deuxième synthèse: cycloaddition avec catalyse asymétrique:



Exercice de Synthèse: la Manzacidine

Troisième synthèse: activation C-H et catalyse asymétrique

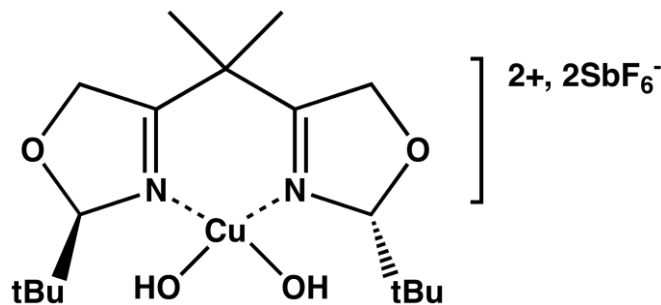


Exercice de Synthèse: la Manzacidine

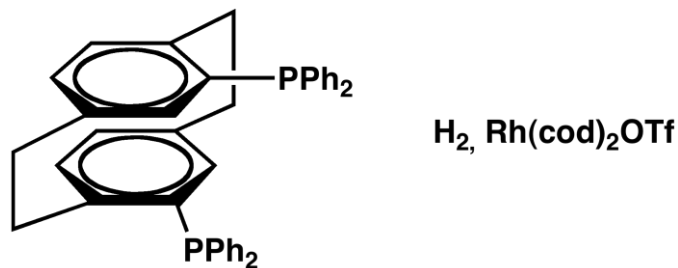
Troisième synthèse: activation C-H et catalyse asymétrique

Catalyseurs asymétriques utilisés:

Réaction ène:



Hydrogénation catalytique:



PHANEPHOS

Conclusion

De nombreux progrès stratégiques et tactiques en synthèse totale ont eu lieu ces dernières années; on peut considérer maintenant que n'importe quel type de structure peut être élaborée et n'importe quelle substance naturelle peut être synthétisée.

Malgré les progrès accomplis, de nombreuses améliorations peuvent encore être apportées à la synthèse totale de substances naturelles:

- Les synthèses totales multistade ne sont pas facilement applicables à grande échelle; elles réclament de nombreuses purifications chromatographiques et des séparations d'isomères: un progrès considérable pourrait être apporté par la synthèse sur support solide.
- De nombreuses étapes de protection-déprotection diminuent l'efficacité et le Rendement global des synthèses totales: de nouvelles réactions avec des réactifs compatibles avec un grand nombre de fonctionnalités devront être mises au point

Conclusion

Futurs défis en synthèse totale:

- * Ouvrir encore plus l'accès à la diversité moléculaire de manière à pouvoir préparer un nombre important de structures à partir d'un même précurseur
- * Mettre au point de nouvelles méthodes de synthèse pour appliquer des stratégies plus performantes: compatibilité fonctionnelle, absence de groupement protecteur, problèmes de sélectivité: catalyse par les métaux de transition, organocatalyse.
- * Mettre au point des accès rapides, faciles et sélectifs à la chiralité

La synthèse totale a profité des progrès de la chimie organique mais doit continuer à faire progresser cette dernière